

## Миноциклин и стафилококковая микробиота при акне

В.Г. Арзуманян\*, С.А. Масюкова\*\*, А.Ю. Сергеев\*\*\*, Д. В. Гребенюк\*\*, И.В. Ильина\*\*,  
З.А. Алиева\*\*, Т.А. Артемьева\*, Л.М. Бутовченко\*

\* ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова», Москва

\*\* Институт медико-социальных технологий ФГБОУ ВПО МГУПП, Москва

\*\*\*Первый МГМУ имени И.М. Сеченова, Москва

## Minocycline and staphylococcal microbiota in acne patients

V.G. Arzumanian\*, S.A. Masyukova\*\*, A.Y. Sergeev\*\*\*, D.V. Grebenyuk\*\*, I.V. Ilina\*\*,  
Z.A. Alieva\*\*, T.A. Artemieva\*, L.M. Butovchenko\*

\* Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow

\*\* The Institute of Medical and Social Technologies, Moscow

\*\*\* I.M. Sechenov 1st MSMU, Moscow

### Аннотация

Миноциклин – антибиотик тетрациклинового ряда, используемый в терапии различных форм акне (вульгарных угрей). Ранее установлено, что причинно-значимым видом стафилококков при акне является золотистый стафилококк. Целью исследования явилась оценка чувствительности к миноциклину стафилококков, выделенных с кожи пациентов с акне. Группа пациентов с акне различной степени тяжести включала 29 человек в возрасте 17-31 года; в контрольную группу вошли 22 человека той же возрастной категории. Стафилококковую микробиоту высевали с кожи лица контактным способом с кожи лица на среду ЖСА и идентифицировали по стандартной схеме. Минимальную ингибирующую концентрацию миноциклина оценивали методом микроразведений в среде ДМЕМ. В обеих группах обследованных обнаружены 5 видов стафилококков: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. intermedius*, *S. saprophyticus*. Установлено, что *S. aureus* является преобладающим видом стафилококков как в группе I (62%), так и в группе II (38%). Из пяти видов стафилококков наиболее чувствительным к миноциклину оказался *S. epidermidis*: медиана МИК равна 4 мкг/мл, тогда как наименее чувствительным – *S. saprophyticus*: медиана МИК 16 мкг/мл. Чувствительность золотистого стафилококка к миноциклину у пациентов с акне превышала таковую в контрольной группе: 39% штаммов с МИК 4 мкг/мл в группе I против 63% с МИК 8 мкг/мл в группе II. Таким образом, миноциклин сохраняет антимикробный потенциал для терапии акне.

### Ключевые слова

Миноциклин, стафилококк, микробиота кожи, чувствительность, резистентность.

### Summary

Minocycline is the tetracycline antibiotic used in the therapy of different forms of acne vulgaris. It was shown previously that *S. aureus* may play a role of causative agent in inflammatory acne. This study was performed aiming to estimate sensitivity of staphylococcal strains from acne patients towards minocycline. Group of acne 29 patients 17-31 years old with different severity grades was compared with control group of 22 volunteers of the same age. Staphylococcal microflora was obtained from face skin use the stamp method and identified by standard scheme. Sensitivity of strains to minocycline was estimated by microdilution method in DMEM medium. In both groups 5 species of staphylococci were found: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. intermedius*, *S. saprophyticus*. At that we established that *S. aureus* was the main species in acne group I (62%) as well as in control group (38%). From all species studied the *S. epidermidis* was found to be most sensitive to minocycline with median of the minimal inhibiting concentration equaling 4 µg/ml, and most resistant was *S. saprophyticus* – with MIC of 16 µg/ml. Sensitivity of strains of *S. aureus* to minocycline was higher in acne group than in controls: 39% of acne group isolates had MIC of 4 µg/ml, although 63% of control group isolates had MIC of 8 µg/ml.

### Keywords

Minocycline, staphylococci, skin microflora, sensitivity, resistance

## Введение

Первые публикации о миноциклине – полусинтетическом антибиотике тетрациклиновой группы – в открытой печати относятся к 1969 году [1, 2]. Отличиями этого соединения от других антибиотиков группы тетрациклина являются: более широкий спектр действия; наличие противовоспалительного эффекта, связанного с подавлением матриксных металлопротеиназ и 5-липноксигеназы; липофильность, позволяющая ему быстро проникать через липидный бислой мембран микроорганизмов и накапливаться в сальных железах. Все это открыло для миноциклина перспективы в терапии акне (*acne vulgaris*): воспалительного заболевания кожи, в патогенезе которого большую роль играют генетически обусловленная гиперандрогения и генетически детерминированный тип секреции сальных желез [3, 4].

С 1994 года миноциклина гидрохлорид был доступен в России под торговым названием «Миноцилин» (США) для применения по разным показаниям, однако регистрация препарата не была продлена, и с 1999 года он исчез из обращения в России. В 2006 г. американский регуляторный орган (FDA) одобрил новые расширенные рекомендации по применению миноциклина в лечении акне. В 2012 г. он был включен в рекомендации, используемые в странах Европейского союза [5]. Недавно нами была исследована клиническая эффективность миноциклина при лечении средних и среднетяжелых форм акне – этот показатель составил 92,6% и 91,5% соответственно [6]. Кроме того, в процессе наблюдения за пациентами побочных эффектов и отказов от лечения не было, что позволило сделать вывод о целесообразности применения этого препарата в лечении упомянутых форм акне. Основными резидентными и самыми обильными родами бактерий, населяющих кожу человека в норме, являются *Staphylococcus* spp. и *Propionibacterium* spp. [7].

Именно они считаются наиболее значимыми в этиопатогенезе акне. Ранее нами установлено, что самым часто встречающимся при акне видом стафилококков являлся *St. aureus* (в 53,6% случаев), хотя на здоровой коже этот показатель был не выше 10% [8, 9].

Позднее группа Бурцевой Г.Н. и соавт. на значительном клиническом материале (более 2000 наблюдений в 2009-2014 гг.) подробно исследовала особенности перифолликулярной стафилококковой микробиоты при акне и других дерматозах. Ими была установлена возрастающая степень обсемененности кожи

стафилококками при акне с доминированием *S. aureus* в 65,3% случаев [7, 10].

Несмотря на многочисленные исследования, касающиеся действия миноциклина на микроорганизмы *in vivo* и *in vitro*, в доступной печати встречается сравнительно мало публикаций, посвященных пределам чувствительности *St. aureus* к данному препарату [11-13].

*Цель настоящего исследования* заключалась в оценке чувствительности к миноциклину штаммов стафилококков, выделенных от пациентов с акне, в сравнении с контрольной группой.

## Объекты и методы

Группа пациентов с акне включала 29 человек в возрасте 17-31 года различной степени тяжести: 1 – легкая ( $n = 8$ ), 2 – средняя ( $n = 12$ ), 3 – среднетяжелая ( $n = 4$ ), 4 – тяжелая ( $n = 5$ ), контрольная группа состояла из 22 человек той же возрастной категории без клинических проявлений.

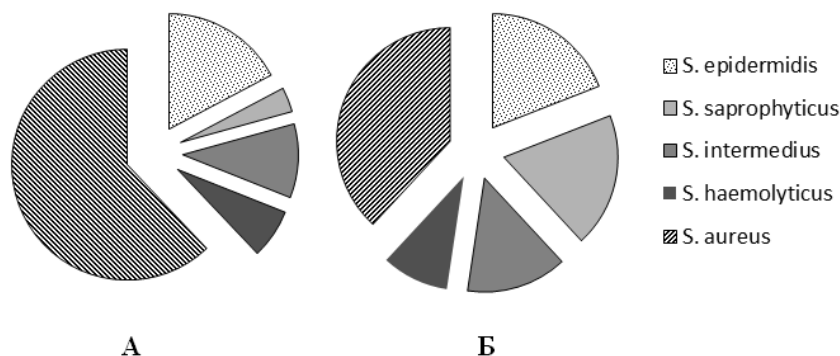
Стафилококковую микрофлору высевали с кожи лица контактным способом с кожи лица на селективную агаризованную среду ЖСА, помещенную в бакпечатки и идентифицировали по стандартной схеме [8]. Определение чувствительности к препаратам проводили дискодиффузионным способом по усовершенствованному методу Керби-Бауэра с помощью стандартных дисков с антибиотиками [14].

Минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) миноциклина оценивали методом микроразведений в 96-луночных планшетах. Для этого в лунки планшеты с шагом двукратного разведения вносили миноциклин в объеме 10 мкл так, чтобы конечная концентрация была равна 512 мкг/мл и ниже, затем туда же добавляли по 190 мкл выращенной культуры стафилококка, разведенной в синтетической стандартной среде ДМЕМ («ПанЭко», Россия) до конечной концентрации клеток  $10^5 \div 10^6$  КОЕ/мл. Минимальная концентрация, при которой отсутствовал рост микроорганизмов, соответствовала МИК. Чем ниже МИК, тем, соответственно, выше чувствительность штамма.

Статистическую обработку данных проводили по программе, вложенной в Microsoft Excel.

## Результаты и обсуждение

На рис. 1 представлено разнообразие видов стафилококков, выделенных от пациентов с акне и группы контроля. Видно, что преобладающим видом в обеих группах явился *St. aureus* – он встречался у 62% пациентов и 38% доброволь-



**Рис. 1. Видовое разнообразие стафилококковой микрофлоры на коже пациентов с акне вульгарис (А; n=29) и в контрольной группе (Б; n=21).**

цев. Второе место в обеих группах занимал *St. epidermidis*.

Аналогичные данные были получены сравнительно недавно на больших выборках пациентов с акне, причем в исследовании Бурцевой Г.Н. и соавт. была выявлена еще более высокая частота встречаемости золотистого стафилококка в контрольной группе, что не было обусловлено наличием в ней добровольцев из числа медперсонала [15]. Сравнивая полученные нами данные с более ранними, можно заключить, что частота встречаемости *St. aureus* среди людей со здоровой кожей значительно возросла – с 5–10% до 62–65% [7, 8, 9, 10]. Возможно, этот процесс обусловлен растущей популярностью антисептических моющих средств, которые уничтожают нормобиоту: эпидермальный и другие виды стафилококка. Кроме того, Г.Н. Бурцева и соавт. отмечают взаимосвязь устойчивости к разным группам системных антибиотиков с сообщенным опытом пациентов о самостоятельном лечении наружными формами антибактериальных средств для лечения акне – в том числе, топического эритромицина [10].

Оценка чувствительности выделенных стафилококков в целом к различным антибиотикам представлена в таблице 1. Интересно отметить, что имеется положительная корреляционная взаимосвязь высокой силы между долей чувствительных штаммов по группе пациентов с акне и группе контроля (коэффициент Пирсона  $r = 0,931$ ). Однако есть и некоторые различия между группами по отдельным антибиотикам. Например, для миноциклина выявлено, что у 44,8% изолятов, полученных от пациентов с акне, МИК была  $\leq 4$  мкг/мл, а у 75,9% изолятов МИК  $\leq 8$  мкг/мл. В контрольной группе эти показатели

были несколько ниже – 31,8% с МИК  $\leq 4$  мкг/мл и 71,4% с МИК  $\leq 8$  мкг/мл.

Такая же тенденция характерна и для оксациллина (метициллина). Однако у двух антибиотиков тетрациклиновой группы – тетрациклина и доксициклина – напротив, процент чувствительных штаммов был выше в группе контроля. Необходимо отметить, что вся группа макролидов, включая эритромицин – популярный в лечении акне антибиотик – имели чрезвычайно низкую эффективность *in vitro*: процент чувствительных штаммов не превышал 3,5%. То же самое имело место и в отношении штаммов *S. aureus*. Такую же закономерность отмечали и ранее, при этом штаммы *S. aureus* чаще оказывались устойчивыми к макролидам [15]. Соглашаясь с авторами данной публикации, мы также заключаем, что дальнейшее использование препаратов этой группы, в том числе последних поколений, при лечении акне в настоящее время не обосновано.

Сравнение медиан МИК миноциклина для штаммов стафилококков разных видов, выделенных с кожи всех обследованных (рис. 2), показало, что наиболее чувствительными являются штаммы *S. epidermidis*, а наименее чувствительными – *S. saprophyticus*.

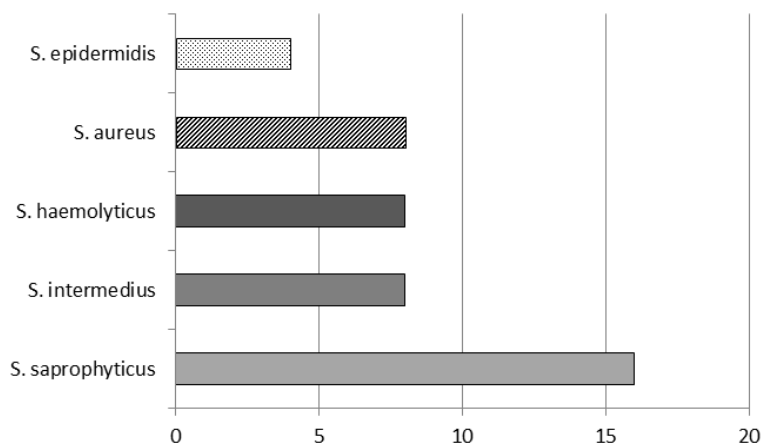
Интересно отметить, что встречаемость MRSA-штаммов (нечувствительных к оксациллину или метициллину) среди изолятов *S. aureus* в группе акне составила 22,4%, тогда как в контрольной группе – 12,5%. Распределение значений МИК миноциклина для штаммов *S. aureus*, выделенных от пациентов с акне и контрольной группы, представлено на рис. 3. Видно, что преобладающая МИК у «акне» штаммов равна 4 мкг/мл, тогда как у «контрольных» штаммов – 8 мкг/мл. Аналогичные величины МИК были получены другими исследо-

**Таблица 1. Чувствительность к антибиотикам у клинических изолятов разных видов стафилококков, выделенных от пациентов с акне**

Препараты	Штаммы, обладающие высокой чувствительностью, %	
	Группа акне (n = 29)	Группа контроля (n = 21)
Группа пенициллина		
Оксациллин	62,1	36,3
Группа цефалоспоринов		
Цефуроксим**	86,2	72,7
Цефоперазон	69	68,2
Цефотаксим	86,2	77,3
Группа аминогликозидов		
Гентамицин	75,9	81,8
Неомицин	65,5	72,7
Группа тетрациклина		
Тетрациклин	44,8	50
Доксициклин	48,3	68,2
Миноциклин*	44,8 / 75,9	31,8 / 71,4
Группа макролидов**		
Азитромицин	3,5	4,6
Кларитромицин	0	0
Эритромицин	0	0
Рокситромицин	3,5	0
Группа линкозамидов		
Клиндамицин	27,6	27,3
Линкомицин	62,1	50
Группа фторхинолонов		
Ципрофлоксацин	69	81,8
Офлоксацин	82,3	81,8
Препараты разных групп		
Хлорамфеникол (Левомецетин)	51,7	27,3
Фузидин	86,2	86,4

\*жирным шрифтом – данные по штаммам, у которых МИК  $\leq 4$  мкг/мл, курсивом - данные по штаммам, у которых МИК  $\leq 8$  мкг/мл

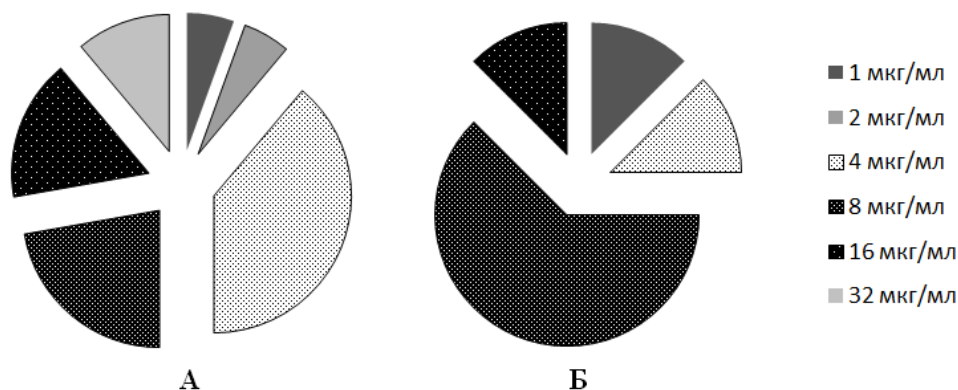
\*\*различия в чувствительности по группе макролидов и прочими группами достоверны ( $p \leq 0,01$ ).

**Рис. 2. Медианы МИК миноциклина для штаммов стафилококков разных видов, выделенных с кожи всех обследованных (n = 51).**

вателями: у большинства штаммов *Staphylococcus spp.*, выделенных от больных хроническим периодонтитом, МИК составила 8 мкг/мл [12].

В таблице 2 приведены данные, отражающие зависимость некоторых показателей, характер-

ных для штаммов *S. aureus*, от степени тяжести течения акне. Очевидно, что частота встречаемости высокочувствительных к миноциклину изолятов и медианы обсемененности золотистым стафилококком коррелировали с тяжестью



**Рис. 3. Распределение значений МИК миноциклина для штаммов *S. aureus*, выделенных от пациентов с акне (А; n=18) и контрольной группы (Б; n=8).**

**Таблица 2. Зависимость чувствительности штаммов *S. aureus* от степени тяжести течения акне**

Степень тяжести акне	n	Обсемененность, КОЕ/дм <sup>2</sup> (медианы)	Миноциклин, % чувствительных штаммов**	Тетрациклин, % чувствительных штаммов	Доксициклин, % чувствительных штаммов
0	8	1045	25	75	75
1	4	2640	50	50	50
2	7	1320	57,1	57,1	85,7
3 - 4	7	3300	42,9	14,3	42,9
r*		0,655	0,569	- 0,887	- 0,386

\*коэффициенты корреляции показателей с тяжестью течения акне;

\*\*выбраны штаммы, у которых МИК ≤ 4 мкг/мл.

течения заболевания. Кроме того, наблюдалась обратная корреляция между встречаемостью высокочувствительных к тетрациклину и доксициклину штаммов и тяжестью течения акне. Этот факт можно объяснить тем, что последние два антибиотика уже много лет были использованы в терапии инфекционных заболеваний, что, в свою очередь, привело к возникновению резистентных форм стафилококка. Такая ситуация дает миноциклину определенные преимущества в терапии акне.

Итак, в ходе настоящего исследования были обнаружены следующие:

- *S. aureus* по-прежнему является преобладающим видом стафилококков как у пациентов с акне, так и у людей со здоровой кожей;
- из пяти видов стафилококков наиболее чувствительным к миноциклину оказался *S. epidermidis*;
- встречаемость MRSA-штаммов среди изолятов *S. aureus*, выделенных от пациентов с акне, в 1,8 раза превышала таковую в контрольной группе;
- чувствительность золотистого стафилококка к миноциклину у пациентов с акне значительно превышала таковую в контрольной группе.

## Литература

1. Miura Y, Mizumoto T, Shibaki H. Minocycline . Jpn J Antibiot. 1969; 22(6):483-487.
2. Arata J, Fujita S, Tokumaru S, Kodama H. Clinical experience with minocycline in the dermatological field. Jpn J Antibiot. 1969; 22(6):480-482.
3. Снарская Е.С., Минакова М.Э., Кузнецова Е.В. Минолексин и его место в стандартах лечения вульгарных угрей. Российский журнал кожных венерических болезней. 2014; (3):55-60.
4. Масюкова С.А., Ахтямов С.Н. Акне: проблема и решение. Concilium Medicum. Дерматология .2002; 4 (5): 217–223.
5. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Антибиотики в терапии угревой болезни: проблема рационального выбора. Эффективная фармакотерапия. 2014. (4): 4-10.
6. Масюкова С.А., Ильина И.В., Санакоева Э.Г., Горбакова Е.В., Соколова Ю.П., Алиева З.А., Гребенюк Д. В. Миноциклин в лечении акне и розацеа. Тезисы XXXII научно-практической конференции Рахмановские чтения. Дерматология в России. 2015; 4 (S1), 82: 27.
7. Бурцева Г.Н., Сергеев В.Ю., Сергеев А.Ю. Клинико-микробиологические параллели в современной диагностике и терапии акне. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2014; 1: 63-70.
8. Арзуманян В.Г., Зайцева Е.В., Кабаева Т.И., Темпер Р.М. Оценка стафилококковой и нелипофильной дрожжевой микрофлоры кожи у больных с кожной патологией при контактном способе посева. Вестник дерматологии и венерологии. 2004; (6): 3-6.
9. Кабаева Т.И., Арзуманян В.Г., Зайцева Е.В., Орлова Н.А. Изучение чувствительности штаммов Staphylococcus spp., выделенных от пациентов с акне, к антибиотикам и анти-септикам. Иммунопатология, аллергология и инфектология. 2004; (4): 70-73.
10. Бурцева Г.Н., Сергеев А.Ю., Арзуманян В.Г., Сергеев Ю.Ю. Перифолликулярная микробиота кожи при акне. Часть I. Общие характеристики колонизации и резистентность к системным антибиотикам. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2013; 2: 84-87.
11. Eady E.A., Cove J.H., Holland K.T., Cunliffe W.J. Superior antibacterial action and reduced incidence of bacterial resistance in minocycline compared to tetracycline-treated acne patients . Br. J. Dermatol. 1990; 122(2): 233-44.
12. Nishijima S., Namura S., Kawai S., Akamatsu H., Asada Y., Kawabata S. Sensitivity of Staphylococcus aureus and Streptococcus pyogenes isolated from skin infections in 1992 to antimicrobial agents. J Dermatol. 1994; 21(4): 233-8.
13. de Oliveira L.F., Jorge A.O., Dos Santos S.S. In vitro minocycline activity on superinfecting microorganisms isolated from chronic periodontitis patients. Braz Oral Res. 2006; 20(3):202-6.
14. Методические рекомендации по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с применением бумажных дисков. Приказ МЗ СССР № 2675 от 10.03.83.
15. Сергеев А.Ю., Бурцева Г.Н., Сергеев В.Ю. Стафилококковая колонизация кожи, антибиотикорезистентность и противомикробная терапия при распространенных дерматозах. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2014; 4: 42-55.

## Сведения об авторах

Арзуманян Вера Георгиевна, д.б.н., профессор, зав. лаб. физиологии грибов и бактерий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, 8-495-917-09-03; veraag@mail.ru

Масюкова Светлана Андреевна, доктор мед. наук, профессор, Институт медико-социальных технологий ФГБОУ ВПО МГУПП Минобрнауки России, кафедра кожных и венерических болезней с курсом косметологии, Москва, профессор кафедры, тел. +7499 750 01 11, доб. 56 47, skin-net@mail.ru

Сергеев Алексей Юрьевич, доктор мед. наук, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, тусо@iaci.ru

Гребенюк Дарья Владимировна, Институт медико-социальных технологий ФГБОУ ВПО МГУПП Минобрнауки России, кафедра кожных и венерических болезней с курсом косметологии, Москва, преподаватель кафедры, d.grebenuyk197@gmail.com.

Ильина Инна Валентиновна, кандидат мед. наук, доцент, Институт медико-социальных технологий ФГБОУ ВПО МГУПП Минобрнауки России, кафедра кожных и венерических болезней с курсом косметологии, доцент кафедры, ll.inna2012@yandex.ru

Алиева Зульфия Анваровна, Институт медико-социальных технологий ФГБОУ ВПО МГУПП Минобрнауки России, кафедра кожных и венерических болезней с курсом косметологии, Москва, соискатель кафедры, зуика90@bk.ru

Артемьева Тамара Алексеевна, главный технолог ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова», Москва, 8-495-917-09-03; tamag1946@mail.ru

Бутовченко Любовь Михайловна, ведущий инженер ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова», Москва, 8-495-917-09-03; veraag@mail.ru

Поступила 12.12.2016 г.