

Л.Д. Калюжна, А.В. Петренко
 Калюжна Лідія Денисівна — доктор медичних наук, професор кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ
 Петренко Анастасія Вадимівна — магістр кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

Тяжкі форми акне: можливості лікування

Поширеність проблеми

Середхронічних запальних дерматозів неінфекційного генезу акне займають виняткове положення.

Акне — одне з найбільш поширених захворювань шкіри в осіб молодого віку, що виявляють у 85% юнаків та дівчат віком 12–20 років; пік захворюваності припадає на 16-річний вік. Приблизно у 95–100% хлопців-підлітків та у 83–85% дівчат-підлітків віком 16–17 років виникає акне. 42,5% чоловіків та 50,9% жінок продовжують хворіти до досягнення віку 20 років (Collier C.N. et al., 2008). Після 40 років 1% чоловіків та 5% жінок ще мають акне (пізні акне, *acne tarda*). Останнім часом помітна тенденція до збільшення кількості жінок віком старше 25 років із пізніми акне, які потребують індивідуального підходу до призначення терапії.

Захворювання характеризується прогредієнтним перебігом, формуванням психоемоційних розладів переважно депресивного ряду у приблизно половини пацієнтів (як результат персистенції захворювання протягом десятиліть у зв'язку з неадекватною противугревою терапією), різко знижує якість життя хворих. Тяжкі форми, що призводять до значних косметичних вад у вигляді гіпо- та гіпертрофічних рубців, становлять 5–15% усіх випадків акне. 30–50% підлітків відчувають психологічний дистрес, пов'язаний із акне, що включає оцінку іміджу, соціальні труднощі, стурбованість, крах сподівань, депресію, низьку самооцінку (Youn S.W., 2010).

Розвиток акне, особливо комедонального типу, в період статевого дозрівання корелює з початком андрогенної стимуляції та може бути першою ознакою дозрівання дівчаток, випереджаючи оволодіння на лобку та розвиток молочних залоз. Безджерела андрогенів сальні залози залишаються дрібними, однак периферичне перетворення тестостерону в дигідротестостерон зумовлює збільшення залоз у так званих сальних ділянках (обличчя, спини, грудях) в пубертатний період, а в інших ділянках — ні.

Патогенез

На сьогодні чітко визначені головні ланки патогенезу акне (Plewig G., Kligman A.M., 2000):

- збільшення продукції шкірного сала;
- патологічна десквамація епітелію себацийних фолікулів;
- розмноження *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*);
- запалення.

Нами обстежено 75 хворих на папулопустульозну форму акне віком 10–25 років, у яких провели визначення функціонального стану шкіри на апараті «Soft Plus». Визначали такі параметри, як вологість, жирність, температура, еластичність, рН та рівень меланіну. Також проведено бактеріологічні висіви методом відбитків із поверхні шкіри з визначенням чутливості мікрофлори до антибактеріальних препаратів. Зроблено висновок, що рівень вологості шкіри всіх обстежених значно нижчий, показник жирності шкіри — значно вищий порівняно з контрольною групою, а рівень рН шкіри — значно відрізнявся від показників групи контролю зі зсувом у бік кислого середовища.

Роль шкірного сала в патогенезі акне

Шкірне сало людини, яке виділяється сальними залозами, складається зі сквалєну, тригліцеридів, ефірів холестерину та воску. При проходженні через волосяну вивідну протоку бактеріальні ліпази під впливом *P. acnes* гідролізують частину тригліцеридів. Суміш ліпідів, яка сягає поверхні шкіри, складається з вільних жирних кислот, великої кількості моно- та дигліцеридів на додаток до оригінальних компонентів. Насиченість шкірного сала тригліцеридами, ефірами воску та холестерину відрізняє його від ліпідів сала інших органів людини.

Механізми регуляції продукції шкірного сала

Механізми регуляції продукції шкірного сала визначено не повною мірою. У різних експериментальних моделях вивчено культуру клітин ізольованої сальної залози людини, первинні себоцити, лінії себоцитів, моделі на мишах та хом'яках (Picardo M. et al., 2009). Показано, що сальні залози регулюються андрогенами та ретиноїдами. Доведено, що пероксисома активуючих проліферацію рецепторів меланокортинів, кортикотропінзвільнюючий гормон та рецептори фактора росту відіграють велику роль у функціонуванні сальних залоз (Isard O. et al., 2009). Меланокортини включають меланоцитстимулювальний та адреналокортикотропний гормони. Крім того, показано, що на сальні залози та продукцію сала можуть впливати нейроендокринні механізми.

Рецептори фактора росту фібробластів-1 та -2 експресуються епідермісом та придатками шкіри. Соматичні мутації в тих самих локусах можуть призвести до утворення акне. Але не повною мірою з'ясовано, яким чином ця мутація впливає на розвиток сальної залози та формування акне.

Роль *P. acnes*

У патогенезі акне значну роль відіграє активність *P. acnes*. Мікрофлора в середині сальної залози є анаеробною та переважно представлена *P. acnes*, ніж іншими бактеріями (наприклад *Staphylococcus epidermidis*). *P. acnes* використовують сальні ліпіди як харчове джерело та перетворюють тригліцериди на вільні жирні кислоти. Останні викликають запальну відповідь, стимулюючи продукцію прозапальних цитокинів, хемокинів тощо. Таким чином, кератиноцити та себоцити самі можуть відігравати певну роль у запальних аспектах акне.

Одну з ключових ролей у провокуванні маніфестації акне відіграє схильність населення до західної дієти, яка характеризується вмістом продуктів із високим глікемічним індексом та ризиком розвитку метаболічного синдрому із формуванням інсулінорезистентності та, як наслідок, маніфестацією гіперандрогенії. Це пояснюється подібністю структури інсулінового рецептора та цитохрому P450c17a в надниркових та статевих залозах за рахунок наявності амінокислоти серин. При фосфорилюванні останньої здійснюється, з одного боку, зменшення чутливості інсулінових рецепторів з розвитком інсулінорезистентності та подальшим формуванням метаболічного синдрому, а з іншого — одночасна маніфестація адреналогенеральної гіперандрогенії.

Класифікація

Згідно з модифікованою класифікацією G. Plewig та M. Kligman, відокремлюють звичайні (*acne vulgaris*), особливі та екзогенні (викликані впливом зовнішніх факторів) форми акне. У стандартах діагностики та лікування акне експертною групою вітчизняних провідних фахівців запропоновано класифікацію, наведену в таблиці. Саме ця класифікація введена в українські стандарти діагностики та лікування акне, а також у проект Уніфікованого протоколу.

Підкреслимо, що екзогенними акне, спричиненими хімічними речовинами, вважають флоракне, а медикаментозними — тестостерон-індуковані акне.

Тяжкі форми акне

Особливої уваги потребує проблема тяжких форм акне, до яких відносять як конглобатні, так і фульмінантні акне. Тяжкі форми, що призводять до тяжких косметичних вад у вигляді гіпо- та гіпертрофічних рубців, становлять 5–15% усіх випадків акне.

Таблиця		Форми акне
		Форми акне
звичайні	особливі	екзогенні
Комедональні	Акне новонароджених	Спричинені дією хімічних речовин
Папулопустульозні	Акне дитячого віку	Спричинені механічним впливом
Вузлуваті (конглобатні)	Блискавичні (фульмінантні)	Медикаментозні
	Інверсні	
	Тропічні	
	Екскоріювані	
	Зумовлені ендокринною патологією (вірильний синдром, синдром полікістозних яєчників)	

Фульмінантні акне — це тяжка виразкова форма захворювання з гострим початком та наявністю системних симптомів, яку переважно спостерігають у юнаків віком 13–16 років. Вперше ця форма описана R.E. Burns, J.M. Colville (1959) як конглобатні акне з септицемією. P.A. Kelly, R.E. Burns (1971) запропонували термін «гострі лихоманкові виразкові конглобатні акне з поліартралгією», що характеризують такі ознаки, як гострий початок, тяжкі ураження з формуванням кіст, лихоманка, поліартралгія, недостатня відповідь на звичайну антибіотикотерапію. G. Plewig, A.M. Kligman (1975) відокремили це захворювання від конглобатних акне та запропонували термін «аспе fulminans».

Етіологія фульмінантних акне залишається невідомою, але припускають вплив інфекційних, генетичних та імунологічних чинників. Вже перші клінічні ознаки включають наявність запальних та геморагічних болючих вузлів на обличчі, верхній ділянці спини та грудях. Майже з самого початку приєднуються лихоманка, слабкість, м'язово-скелетний біль. Рідше спостерігають вузлувату еритему, асептичний остеоліз кісток, гепатоспленомегалію, міозит.

Раніше у пацієнтів протягом 1-го року захворювання спостерігали типові помірні акне. Це підкреслює необхідність проведення обґрунтованої активної терапії при всіх формах акне з метою запобігання тяжким ускладненням (Монахов С.А., 2013).

Тактика лікування

Тактика лікування при акне залежить від віку, статі пацієнта, ступеня тяжкості та поширеності клінічних проявів, наявності супутньої патології.

При акне легкого ступеня тяжкості застосовують лише місцеву терапію (топічні ретиноїди, антибіотики, протизапальні засоби) в поєднанні з базовим доглядом.

При акне середнього ступеня тяжкості застосовують місцеві засоби в поєднанні із системними антибіотиками, антибактеріальними препаратами чи комбінованими пероральними контрацептивами у жінок.

При тяжких формах акне показані системні ретиноїди (наприклад ізотретиноїн). Їх поділяють на природні (ретинол,

ретиноль, ретиноева кислота) та синтетичні, або ароматичні (етретинат, ацитретин, адапален, тазаротен).

Ізотретиноїн — стереоізомер трансретиноевої кислоти (третеноїну) — суттєво відрізняється від свого попередника мінімальною кількістю побічних ефектів. Системне застосування ізотретиноїну протягом останніх десятиріч дозволило суттєвим чином вплинути на перебіг тяжких форм акне. Системний ізотретиноїн показаний при тяжких формах вузловатих та фульмінантних акне, схильності тяжких форм акне до рубцювання.

Особливо слід звернути увагу на те, що довготривале безрезультатне топічне лікування акне чи неефективне лікування системними антибіотиками має спонукати лікаря до переходу на системні ретиноїди. Саме при тяжких формах акне у хворих, особливо у молоді, формується глибокий депресивний стан, навіть із суїцидальними думками. Тому вважаємо, що одним із безперечних показань для призначення системної терапії ізотретиноїном є психосоціальне пригнічення. Нами неодноразово спостерігалось, як саме така терапія повертала хворому впевненість у собі та надію на видужання.

Системний ізотретиноїн, на відміну від топічного, реалізує себосупресивний ефект. Така дія препарату доведена в ряду робіт із гістологічним підтвердженням зменшення розмірів сальної залози, пригнічення проліферації себоцитів у вивідній протоці сально-волосяного фолікула. Такі зміни сприяють зменшенню колонізації *P. asles* на тлі нормалізованого саловиділення.

Проте ефект досягається при тривалому системному застосуванні ізотретиноїну у високих дозах (в середньому через 8–12 тиж лікування при середньодобовій дозі 0,5–1,0 мг/кг маси тіла).

Відома тісна кореляція між рівнем ретинолу в крові та функцією імунної системи. Імуномодульовальні ознаки ретинолу такі:

- участь в антитілоутворенні;
- імуностимулювальний ефект для всіх тимусзалежних антигенів;
- зниження імунодепресивної дії глюкокортикоїдних гормонів;
- стимуляція клітинних популяцій у реакції бласттрансформації лімфоцитів;

- стимуляція фагоцитарної активності макрофагів;
- підвищення лізосомної та комплементарної активності плазми крові;
- стимуляція фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів.

На сьогодні з метою підвищення біодоступності ізотретиноїну та зменшення кількості побічних ефектів розроблений препарат Акнетін®, виготовлений за інноваційною запатентованою технологією Lidose (розчин, що поєднує властивості щільної оболонки препарату з характеристиками рідкої форми, що засвоюється). Значна біодоступність дозволяє пацієнту отримувати знижену на 20% добову та курсову дозу препарату при збереженні ефективності. Акнетін® — це суспензія ізотретиноїну в жирювих наповнювачах, яка містить дві фракції: розчинну (частина ізотретиноїну розчинена в суміші наповнювачів) та нерозчинну (зважені частки в суміші наповнювачів). Чим вища розчинна фракція ізотретиноїну в наповнювачах, тим вища його біодоступність.

До однієї зі складових фармакодинаміки препарату можна віднести те, що його ефективність не залежить від обов'язкового прийому під час прийому їжі.

Важливо зробити акцент на тому, що, за даними інструкції, кількість препарату у сім'яній рідині, що може поступити в організм жінки від чоловіка, який приймає ізотретиноїн, недостатня для народження дитини з вадами розвитку. Разом із тим жінці заборонено планувати вагітність у період лікування: слід застосовувати контрацептиви за 1 міс до початку лікування, протягом усього періоду лікування та ще 1 міс — після його закінчення.

Значною мірою ефективність лікування акне препаратом Акнетін® залежить від дотримання дозування, згідно з інструкцією для медичного застосування залежно від ступеня тяжкості захворювання та локалізації елементів. Препарат Акнетін® призначають дорослим та дітям віком від 12 років під час їжі 1–2 рази на добу. Терапевтична відповідь на препарат, а також небажані ефекти мають різний ступінь вираженості. Це потребує індивідуальної корекції дози під час лікування. Для більшості пацієнтів доза становить 0,4–0,8 мг/кг маси тіла на добу. Нерідко на початку лікування відзначають короткочасне загострення захворювання. Оскільки ефективність лікування і побічні дії у різних хворих відрізняються, через 4 тиж терапії індивідуально підбирають дозу. Максимальну добову дозу 1 мг/кг можна призначити лише протягом обмеженого часу. Зазвичай курс лікування становить 16–24 тиж. Для пацієнтів, які погано переносять рекомендовані дози, можна продовжувати лікування у нижчій дозі, що має супроводжуватися збільшенням тривалос-

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників Акнетін®

Р.п. № UA/10316/01/01, UA/10316/01/02 від 05.12.2014 р.

Склад. 1 капсула містить 8 або 16 мг ізотретиноїну. Фармакотерапевтична група. Засоби для системного лікування акне. Код АТС. D10B A01. Фармакологічні властивості. Ізотретиноїн — стереоізомер трансретиноевої кислоти. Пригнічує активність сальних залоз із гістологічно доведеним зменшенням їх розмірів. Зумовлює протиза-

пальну дію на шкіру. Показання. Тяжкі форми акне (зокрема вузликові та конглобатні акне, акне зі схильністю до постійного рубцювання), що не піддаються стандартним методам лікування (системна антибактеріальна терапія, місцеве лікування). Побічні реакції: сухість шкіри, слизових оболонок, у тому числі губ (хейліт), носової порожнини (кровотечі з носа), очей (кон'юнктивіт) та ін.

З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування.

ті лікування і може, відповідно, спричинити підвищення ризику розвитку рецидиву.

При оцінці результатів терапії необхідно пам'ятати, що нерідко дія препарату триває і після відміни лікування. У зв'язку з цим повторний курс слід призначати не раніше ніж через 8 тиж. Для більшості пацієнтів задля позбавлення акне достатньо одного курсу лікування.

При позитивному результаті лікування хворого на акне системним препаратом ізотретиноїну застосовувати антибіотикотерапію нераціонально. Слід пам'ятати, що не можна поєднувати системне і топічне лікування ретиноїдами. Ізотретиноїн слід застосовувати під щомісячним контролем рівня печінкових ферментів, холестерину, тригліцеридів, лужної фосфатази, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази. У разі тенденції біохімічних показників до підвищення — дозу ізотретиноїну знижують. Побічні ефекти зникають після припинення прийому препарату.

Тактика при рецидивах

Найчастіше причинами рецидиву акне є:

- недостатнє обстеження хворого (наявність ендокринної патології, хронічних інфекцій);
- застосування невідповідних засобів догляду за шкірою та косметики;
- особливості харчування;
- стрес.

Не виключений рецидив акне у разі попереднього застосування ізотретиноїну в неповній добовій або курсовій дозі. При підтвердженні рецидиву можна запропонувати повторний курс ізотретиноїну. Дозу для повторного лікування слід призначати відповідно до вищенаведених рекомендацій.

Висновок

Застосовуючи системну терапію препаратом ізотретиноїну у хворих на тяжкі форми акне, все більше переконуємося, що останніми роками в лікуванні при цьому хронічному дерматозі відбулися значні — майже революційні — зміни, які дозволяють досягти терапевтичного ефекту у тих осіб молодого віку, які зневірилися у можливості позбавлення від цієї недуги.

Список використаної літератури

Монахов С.А. (2013) Рациональная терапия акне. Рос. журн. кож. венер. бол., 6: 47–54.
Burns R.E., Colville J.M. (1959) Acne conglobata with septicemia. Arch. Dermatol., 79: 361–363.
Collier C.N., Harper J.C., Cafardi J.A. et al. (2008) The prevalence of acne in adults 20 years and older. J. Am. Acad. Dermatol., 58(1): 56–59.
Isard O., Knol A.C., Castex-Rizzi N. et al. (2009) Cutaneous induction of corticotropin releasing hormone by *Propionibacterium acnes* extracts. Dermatoendocrinol., 1(2): 96–99.
Kelly P.A., Burns R.E. (1971) Acute febrile ulcerative conglobate acne with polyarthralgia. Arch. Dermatol., 104: 182–187.
Picardo M., Ottaviani M., Camera E., Mastrofrancesco A. (2009) Sebaceous gland lipids. Dermatoendocrinol., 1(2): 68–71.
Plewig G., Kligman A.M. (1975) Acne: morphogenesis and treatment. Springer, Berlin, 196 p.
Plewig G., Kligman A.M. (2000) Acne and rosacea. Springer, Berlin, 14 p.
Youn S.W. (2010) The role of facial sebum secretion in acne pathogenesis: facts and controversies. Clin. Dermatol., 28(1): 8–11.

Одержано 15.12.2014

Тестові запитання

(одна або декілька вірних відповідей на кожне запитання)

1. Акне найчастіше відзначають у осіб віком:

- 16–17 років
- 20–25 років
- 26–30 років

2. Тяжкі форми акне частіше виявляють у:

- чоловіків
- жінок

3. В якій частки хворих на акне наявний психологічний дистрес?

- у 1% підлітків
- у 30–50% хворих на акне

4. До ланок патогенезу акне відносять:

- часте умивання
- збільшення продукції шкірного сала

- патологічну десквамацію епітелію себацейних фолікулів
- інсоляцію

5. У регуляції роботи сальних залоз беруть участь:

- андрогени
- холінестераза
- адренкортикотропний гормон
- ретиноїди

6. P. asple відносять до:

- аеробів
- анаеробів

7. До якої форми захворювання відносять конглобатні акне?

- звичайної
- особливої
- екзогенної

8. Хлоракне — це:

- медикаментозна форма акне
- форма акне, спричинена хімічними речовинами
- звичайні акне

9. До симптомів фульмінантних вугрів відносять:

- наявність вузлів на обличчі
- лихоманка
- м'язово-скелетний біль
- гіркий смак у роті

10. Акнетін® відносять до:

- кортикостероїдів
- антибіотиків
- ретиноїдів

11. Курс лікування препаратом Акнетін® становить:

- 2–3 тиж
- 16–24 тиж

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала www.umj.com.ua или отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 01001, Киев-1, а/я «В»-82, ООО «МОРИОН»

Контактные данные:

ФІО _____
 Почтовый адрес: индекс _____
 область _____
 район _____
 город _____
 улица _____
 дом _____
 квартира _____
 Телефон _____
 E-mail _____