УДК 616.53-002-085+615.37 ISSN 1727-5741

О.С. Свирид-Дзядикевич
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Вугрова хвороба: сучасні погляди на патогенез і лікування та визначення перспективних напрямів підвищення ефективності терапії

Мета роботи — проаналізувати публікації з питань патогенезу і комплексної терапії вугрової хвороби, дослідити стан метаболічних процесів у лейкоцитах крові хворих на цей дерматоз та визначити перспективність підвищення ефективності лікування із залученням новітніх методик, зокрема плазмотерапії.

Матеріали та методи. Проаналізовано вітчизняну та зарубіжну літературу щодо можливих чинників виникнення, механізмів розвитку, клінічного перебігу та запропонованих методів і засобів лікування вугрової хвороби. Власні дослідження проведено у 26 хворих на вугрову хворобу (15 жінок і 14 чоловіків) із середнім ступенем тяжкості клінічного перебігу дерматозу. Вік хворих коливався від 18 до 34 років. Стан метаболічних процесів у лейкоцитах периферичної крові оцінювали шляхом визначення рівнів фосфоліпідів та глікогену. Рівень фосфоліпідів досліджували шляхом реакції суданофільного забарвлення, а вміст глікогену — постановки PAS-реакції. Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб відповідного віку. Результати реакції оцінювали за допомогою визначення середнього цитохімічного коефіцієнта (СЦК). Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel 2000.

Результати та обговорення. У хворих встановлено вірогідне зменшення вмісту фосфоліпідів у клітинах периферичної крові. Зокрема, в нейтрофілах СЦК = 1,72 ± 0,10 (у групі контролю СЦК = 2,34 ± 0,07; $p < 0,05$), а в моноцитах СЦК = 0,87 ± 0,08 (у групі контролю СЦК = 1,19 ± 0,06; $p < 0,05$). Дещо іншим чином змінювалися рівні глікогену. Так, якщо в нейтрофілах реєстрували вірогідне пригнічення вмісту цього метаболіту — СЦК = 1,76 ± 0,12 (у групі контролю — СЦК = 2,31 ± 0,08; $p < 0,05$), то в моноцитах, навпаки, зростання — до СЦК = 1,13 ± 0,05 (у групі контролю СЦК = 0,70 ± 0,03; $p < 0,05$). Аналіз взаємозв'язку змін зазначених метаболітів засвідчив його виразність. Зокрема, стосовно фосфоліпідів $2 = +0,82$, а глікогену — $2 = -0,61$.

Висновки. У хворих на вугрову хворобу встановлено вірогідне зниження рівня фосфоліпідів та зростання вмісту глікогену в моноцитах периферичної крові, що вказує на розвиток внутрішньоклітинного метаболічного дисбалансу. Відповідні метаболічні зрушення в організмі хворих на вугрову хворобу вказують на доцільність залучення в комплексне лікування цього дерматозу алопатичної та антигомотоксичної терапії, що сприятиме підвищенню ефективності терапії.

Ключові слова

Вугрова хвороба, патогенез, клініка, метаболічний дисбаланс у лейкоцитах периферичної крові, комплексне лікування.

Проведено огляд вітчизняних і міжнародних наукових праць, котрі детально описують механізми розвитку та ефективні методики комплексного лікування цього дерматозу з використанням новітніх методик, а саме PRP-терапії.

Вугрова хвороба (вульгарні вугрі, акне) посідає одне з провідних місць у структурі хронічних рецидивуючих дерматозів. Зокрема, у віці 12—24 роки популяційна частота цієї патології становить 70—90%, а у діапазонах 25—34 та 35—44 років — відповідно 10—37 та 3—7% [9, 14, 33, 34].

Слід зазначити, що до сьогодні існує певна термінологічна невизначеність щодо назви цього дерматозу. Захворювання доцільно ідентифікувати як «вугрова хвороба», оскільки воно представлено комплексом об'єктивних і суб'єктивних симптомів, патогенетично об'єднаних у патологічний процес, котрий супроводжується психоемоційними розладами. Терміни «вульгар-

ні вугрі» та «акне» відображають лише один зовнішній вияв дерматозу [3].

Клінічні вияви вугрової хвороби представлені хибно поліморфною висипкою, котрій притаманні чітка стадійність і еволюція елементів. Дебютні зміни шкіри виявляються відкритими або закритими комедонами (залежно від рівня обтурації сально-волосяного фолікула). Комедон становить собою «зліпок» протоки сально-волосяного фолікула та складається з відшарованих корнеоцитів і мікроорганізмів разом зі шкірним салом. Відкриті комедони, на відміну від закритих, у більшості випадків самостійно та безслідно регресують. Розвиток запальних явищ навколо комедонів призводить до руйнування їх та формування папул, а потім і пустул. Подальше прогресування патологічного процесу клінічно виявляється утворенням вузлів, а в разі їхнього нагноєння — кіст. Регресуючі комедони, папули та пустули зникають безслідно. Вузли і кісти залишають осередки депігментації та, залежно від фібропластичної відповіді шкіри, гіпо-, гіпертрофічні або келоїдні рубці. Але дещо дивують безапеляційне твердження про безслідне зникнення пустул (адже вони можуть бути і глибокими) і розгляд можливості формування вторинних гіперпігментованих плям на місці кістозних осередків.

Ініціальною ланкою патогенезу вугрової хвороби є спадково зумовлена гіперандрогенія, котра може мати вигляд як абсолютного зростання кількості андрогенних гормонів (абсолютна гіперандрогенія), так і підвищеної чутливості рецепторів до фізіологічного або зниженого вмісту їх (відносна гіперандрогенія).

Початок функціонування у пубертатний період системи гіпоталамус — гіпофіз — гонади проявляється різким збільшенням синтезу тестостерону. В яєчниках починають утворюватися естрогени, в основному естрадіолу, безпосереднім попередником якого є андростендіон — базовий андроген. Певний внесок у синтез андрогенів (особливо у жінок) вносить кіркова речовина надниркових залоз. У її сітчастій зоні утворюється основний попередник андрогенів — дегідроепіандростерон, котрий після ізомеризації в андростендіон відновлюється в тестостерон. Продукція андрогенів помітно зростає за порушення синтезу глюкокортикоїдів за рахунок недостатньої активності гідролаз. Гіперандрогенія гонадного походження можлива у разі пригнічення активності ферментів, котрі каталізують перехід тестостерону в естрадіол. Переважна частина тестостерону, циркулюючи в крові, перебуває в зв'язаному з секс-стероїдозв'язуючим глобуліном стані. У клітинах сальної залози (себоцитах) під дією фермента 5α-редуктази I типу він переходить у активніший метаболіт — дигідротестостерон, котрий є безпосереднім стимулятором зростання та дозрівання цих целюлярних елементів і утворення шкірного сала. Найчастіше спричинюють відносну гіперандрогенію підвищена активність 5α-редуктази I типу, ущільнення дигідротестостерон-рецепторів і зростання рівня вільної фракції тестостерону в крові як наслідок зменшення синтезу секс-стероїдозв'язуючого глобуліну в печінці. Таким чином, зазначені зміни гормонального фону призводять до збільшення розмірів і зростання функціональної активності сальних залоз. Слід також зазначити, що салоутворення та саловиділення стимулюють такі гормони, як адренокортикотропний, кортикоїди, андрогени, тироксин, а пригнічують естрогени. Крім того, рівень секреції та склад шкірного сала залежать від циркадного ритму з підйомом зранку та пригніченням увечері [1, 7].

Провідною патогенетичною ланкою вугрової хвороби вважають фолікулярний гіперкератоз. У підвищеному об'ємі шкірного сала зменшується концентрація незамінної α-ліноленової кислоти. Це може бути зумовлено як її дефіцитом у продуктах харчування, так і недостатньою активністю ферментних систем під час її розподілу в організмі. Пригнічуючи експресію ферменту трансглутамінази, α-ліноленова кислота виступає як основний регулятор диференціювання кератиноцитів. Трансглутаміназа бере участь у синтезі I і X фракцій кератину, білків: інволюкрину, лорикрину та філагрину, що є базовими компонентами цементуючої міжклітинної субстанції корнеоцитів. Підвищена активність цього ферменту зумовлює ретенційний гіперкератоз у *infrainfundibulum* сально-волосяного фолікула. Переважання процесів проліферації та дискератозу над десквамацією епітелію призводить до закриття його протоки. Якщо обтурація домінує в *acroinfundibulum*, то формується відкритий комедон, чорний колір якого зумовлений продуктами окиснення ліпідів шкірного сала, переважно сквалену, а не меланіном, як вважали донедавна. Обтурація у ділянці *infrainfundibulum* призводить до утворення закритого комедона. Це створює сприятливі умови для розмноження факультативних анаеробів — *Propionibacteriumacnes* і *Propionibacteriumgranulosum*. Брак кисню не є комфортним для аеробних бактерій, і тому стафілококи та мікрококи розташовуються в *acroinfundibulum* і не відіграють суттєвої ролі у патогенезі вугрової хвороби. Щільність колонізації шкіри *Propionibacteriumacnes* коливається з віком, сягаючи максималь-

ної виразності у пубертатний період. Найбільша кількість цих мікроорганізмів локалізується в себорейних ділянках, оскільки шкірне сало для них є поживним середовищем. *Propionibacteriumacnes* прямо або опосередковано впливають на виникнення як незапальних (відкриті та закриті комедони), так і запальних (папули, пустули, вузли) елементів ураження. Позаклітинна ліпаза мікроорганізмів гідролізує тригліцериди шкірного сала до гліцерину, котрий своєю чергою є поживним субстратом для бактерій і вільних жирних кислот, що володіють комедогенними властивостями [36, 42, 48, 49].

Чільне місце у патогенезі вугрової хвороби посідає імунна система [27, 32, 41]. Зокрема, такі прозапальні чинники, як IL-1α, IL-1β, IL-8, TNF-α. Впливаючи на стінку сально-волосяного фолікула, вони активізують процеси кератинізації, тим самим роблячи суттєвий внесок у реалізацію фолікулярного гіперкератозу. Концентрація IL-1α у ділянці відкритих комедонів у кілька разів вища, ніж у зонах інтактної шкіри. Ця сполука прискорює гіперкератоз шляхом прямої стимуляції специфічних рецепторів на кератиноцитах та індукує вивільнення судинного ендотеліального фактора росту білка, що зв'язує ретиноєву кислоту. Крім того, *Propionibacteriumacnes* продукують вазоактивні аміни, подібні до гістаміну, котрі посилюють запалення. Прозапальні цитокіни, активізуючи фермент циклооксигеназу, трансформують арахідонову кислоту в потужний медіатор запалення — лейкотрієн B_4, котрий своєю чергою стимулює клітини Лангерганса, нейтрофіли, Т-лімфоцити, моноцити та еозинофіли з наступним вивільненням ними гідролітичних ферментів і азоту монооксиду. Таким чином запускається каскад імунологічних реакцій. Це сприяє руйнуванню стінки сальної залози та відповідно виходу її вмісту в дерму, зумовлюючи клінічні вияви патологічного процесу у вигляді папул, пустул, вузлів і кіст [29, 38, 47].

Простежено залежність стану імунної системи від перебігу вугрової хвороби. Зокрема, у таких пацієнтів реєструють збільшення у сироватці крові відносного вмісту NK-клітин, СД 38^+ і СД 95^+-елементів, котре пропорційне виразності шкірного запального процесу. У хворих на вугрову хворобу середнього ступеня тяжкості фіксують кількісний дефіцит Т-лімфоцитів, недостатність фагоцитозу та дисглобулінемію, а з тяжким — поглиблення імунних порушень у вигляді пригніченої активності Т- і В-систем, що свідчить про перенапруження компенсаторних механізмів. Встановлена у цих пацієнтів гіперпродукція TNF-α і ТФР-β відображає відповідно активізацію клітинно-опосередкованих реакцій і схильність до формування фіброзу [10, 12]. Однак висновок про недостатність фагоцитозу роблять лише з урахуванням результатів дослідження екстенсивних показників: ФІ, ФЧ і спонтанного та індукованого варіантів НСТ-тестування без визначення окремих складових метаболізму клітин, котрі його реалізують.

Важливого значення в розвитку вугрової хвороби надають патології травного каналу. Встановлено навіть взаємозалежність між ступенем дисбіозу порожнини товстої кишки, тяжкістю клінічних виявів дерматозу, характером змін показників системного імунітету та фагоцитозу. Припускають, що порушення кишкової мікрофлори при вугровій хворобі є однією із можливих причин формування вторинного імунодефіцитного стану [28]. Тому невипадково патологію травного каналу, як і гіперандрогенію, захворювання щитоподібної залози та органів малого таза зараховують до основних чинників ризику розвитку пізніх акне у жінок [11, 21, 26, 35].

Гіперандрогенію розглядають як один із компонентів метаболічного синдрому. Її визначають як комплекс порушень специфічних і метаболічних ефектів андрогенів у жіночому організмі, котрий виявляється себореєю, акне, гірсутизмом і андрогенетичною алопецією [25]. Синдром гіперандрогенії може формуватися внаслідок гіперпролактинемії, класичної (пізньої) форми природженої дисфункції кіркової речовини надниркових залоз і синдрому полікістозних яєчників [17]. Під впливом підвищеного рівня пролактину в плазмі крові відбуваються патологічні зміни у вигляді індукованої продукції сквалену, котрий є попередником холестерину сальних залоз, та зростання вмісту дегідроепіандростерону, які спричинюють гіпертрихоз [46]. Оскільки пролактин володіє безпосереднім або опосередкованим впливом на усі тканини макроорганізму, то навіть незначне зростання його рівня в плазмі крові може спричинити гіперандрогенію. Гіперандрогенія яєчникового походження виявляється збільшенням вмісту вільного тестостерону в плазмі крові, підвищенням співвідношення концентрацій лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів. Розлади гіпоталамогіпофізарної регуляції яєчників призводять до порушенн фолікулогенезу, нагромадження малих антральних фолікулів і зростання гіперандрогенії. Оскільки малі антральні фолікули продукують антимюлеровий гормон, то, відповідно, його збільшений вміст свідчить про гіперандрогенію яєчникового походження [17]. Тому не випадково у 79 % пацієнток з вугровою хворобою виявляють зміни структури яєчників,

у 72 % — їхній полікістоз, а у 62 % — порушення менструальної функції [16]. Але водночас, хоча андрогени та їхні активні похідні відіграють важливу роль у патогенезі акне, у більшості хворих рівні цих гормонів залишаються в межах фізіологічних коливань. Тому вугрову хворобу в підлітковому віці пов'язують із підвищенням не вмісту тестостерону та його метаболіту — дегідротестостерону, а експресії відповідних рецепторів та їхньою чутливістю [23].

Певну роль у розвитку як метаболічного синдрому, так і гіперандрогенії відіграє інсулінорезистентність. Посилення тканинної дії андрогенів за рахунок збільшення вмісту їхніх вільних форм у циркулюючій крові відбувається за участі інсуліну, котрий впливає на продукцію глобуліну, що зв'язує статеві гормони. Однією з клінічних ознак цього процесу виступає акне [6]. Під час обстеження жінок з вугровою хворобою віком від 18 до 43 років встановлено зростання індексу інсулінорезистентності у понад 2 рази за рахунок підвищення рівня базального інсуліну. При цьому у пацієнток виявлено дисліпідемію (зростання вмісту загального холестерину, холестерину низької щільності, тригліцеридів) [19].

Однією з важливих ланок патогенезу вугрової хвороби вважають порушення мікроциркуляції. Ініціальна гіперемічна реакція шкіри за цього дерматозу поступово супроводжується застоєм крові у венулах, спазмом судин з розвитком мікроангіопатій і стазу. На ранніх етапах перебігу захворювання розвиваються компенсаторно-пристосувальні механізми у вигляді розкриття мікроциркуляторних розгалужень, формування міжсудинних анастомозів, збільшення кількості та розширення лімфатичних терміналів, що забезпечує адекватну васкуляризацію, газообмін у тканинах і метаболізм. За тривалого перебігу спостерігаються істотна редукція капілярної сітки, перебудова посткапілярів і венул, їхня дистонія, котрі відіграють істотну роль у становленні гемодинамічних і метаболічних розладів.

Отже, дослідження, присвячені вивченню патогенетичних чинників вугрової хвороби, мають розгалужений характер. Але їхні результати нерідко суперечливі. Крім того, чимала кількість їх побудована на визначенні гендерних особливостей. Хоча, як відомо, немає суттєвої різниці в рівнях захворюваності жінок і чоловіків. Тому цілком доречним є пошук об'єднувальних ланок, що дасть змогу уніфікувати терапевтичну тактику.

Попри значні успіхи в лікуванні хворих на вугрову хворобу, проблема удосконалення терапії вельми актуальна [15, 44, 45]. Під час вибору терапевтичної тактики слід враховувати клінічну форму, тяжкість перебігу патологічного процесу, стать, вік і психоемоційний стан пацієнтів, можливі побічні ефекти та вартість лікування [5, 13, 28, 43]. Стандартизований підхід полягає у застосуванні місцевих і системних засобів. Для топічного лікування пропонують ретиноїди, топічні антибіотики та антисептики. Системна терапія полягає у призначенні системних ретиноїдів, антибіотиків і препаратів антиандрогенної дії [8, 18, 39, 40].

Ретиноїдами (лат. *retina* — сітківка, *oid* — похідне будь-чого) називають будь-які агенти, здатні спричинити специфічні біологічні відповіді внаслідок зв'язування та активізації рецепторів ретиноєвої кислоти. Їхні ефекти пов'язані з участю у диференціюванні тканин (особливо епітеліальних), впливом на процеси зростання та розвитку макроорганізму в цілому, здійсненні функцій зору та репродукції. Їхню дію оцінюють не стільки як вітамінну, а швидше як гормоноподібну.

Однак слід зазначити, що протягом першого місяця застосування як системних, так і топічних ретиноїдів неминучою є поява ознак так званого ретиноїдного дерматиту у вигляді еритеми, лущення, відчуття печіння. Це пояснюють кількома чинниками. По-перше, явища ретиноїдного дерматиту особливо виразні в разі використання препаратів — похідних третиноїну та ізотретиноїну, котрі провокують його розвиток шляхом стимуляції ядерних рецепторів до ретиноєвої кислоти на поверхні шкіри. По-друге, вияви ретиноїдного дерматиту особливо виразні у весняно-літній період, коли інтенсивне сонячне навантаження. УФО, зумовлюючи контактний дерматит, потенціює небажані ефекти ретиноїдів. По-третє, ймовірно, ретиноїди та їхні синтетичні аналоги є частковими агоністами ядерних рецепторів до ретиноєвої кислоти. Тобто в присутності іншого ліганда (повного агоніста цих рецепторів) вони поводяться як антагоністи, і біоефект трансформується або зникає. А без природного агоніста ретиноїди максимально стимулюють ядерні рецептори до ретиноєвої кислоти [22, 30, 31].

Базовим системним ретиноїдом для лікування пацієнтів з вугровою хворобою визнають ізотретиноїн («Акнетін», «Роаккутан»). Він зменшує секрецію шкірного сала, інгібує колонізацію *Propionibacteriumacnes*, тим самим зменшуючи запальні вияви, запобігає обтурації сальних залоз шляхом корекції диференціювання фолікулярних кератиноцитів. Однак частота його призначення стримується загрозою виникнення побічних ефектів і ускладнень, високою вартістю та деякими протипоказаннями. Зокрема, ізотретиноїн не застосовують у жінок, котрі можуть

завагітніти в процесі лікування. Тому цій категорії пацієнток його рекомендують лише на тлі контрольованої контрацепції. Ізотретиноїн протипоказаний вагітним і матерям-годувальницям, оскільки він володіє потенційно тератогенною властивістю. Препарат не слід комбінувати з вітаміном А (ризик розвитку гіпервітамінозу А) та тетрациклінами (ризик підвищення внутрішньочерепного тиску). Також ізотретиноїн не рекомендують хворим з печінковою та нирковою недостатністю, гіперліпідеміями і цукровим діабетом, гіперчутливістю до засобу. Показаннями до призначення препарату вважають: тяжкі форми акне (вузлувато-кістозне, конглобатне); папуло-пустольозні акне середньої тяжкості, за яких двічі або тричі досягали бажаного ефекту від традиційної терапії, але після відміни чи під час паралельного лікування швидко розвивався рецидив; загострення акне з виразною схильністю до утворення рубців; депресії та дисморфофобії при акне (зокрема й за легкої форми акне); застосування пероральних контрацептивів у жінок з акне та ознаками периферичної гіперандрогенії; виразна себорея.

Серед чинників, що провокують рецидиви після терапії ізотретиноїном, виділяють: недостатню добову та/або курсову (кумулятивну) дозу препарату для даного пацієнта; не виявлену та/або не контрольовану медикаментозно фонову патологію (ендокринологічну, гінекологічну, наявність осередків хронічної інфекції); прийом гормональних засобів (стероїдні акне), спортивне харчування з гормональним компонентом; початок терапії ізотретиноїном у віці до 12 років [20].

Топічні ретиноїди розглядають як засоби терапії першої лінії при вугровій хворобі легкої та середньої тяжкості з переважанням незапальних елементів. Ці препарати володіють себостатичною, протизапальною, кератолітичною та імуномодулювальною активністю. Топічні ретиноїди зменшують зчеплення рогових клітин, інгібують меланогенез, що дає змогу знизити ризик гіперпігментації, і стимулюють процеси регенерації в шкірі, утворення нових судин, синтез колагену та глікозаміногліканів.

Для зовнішнього лікування застосовують третиноїн, ізотретиноїн і адапален. Однак у разі використання топічних ретиноїдів (особливо третиноїну) спостерігають еритему та лущення в місцях нанесення їх, відчуття печіння та розвиток підвищеної фоточутливості. Крім того, їх не рекомендують наносити на екзематозні ділянки шкіри та призначати одночасно з препаратами, що зумовлюють лущення шкіри, косметичними і гігієнічними засобами, які провокують сухість шкіри. Стабільнішим стосовно дії УФО вважають адапален. Він належить до ретиноїдоподібних сполук і є похідним нафтойної кислоти, за хімічним складом відрізняється від інших поколінь ретиноїдів. Оптимізує диференціювання фолікулярних епітеліальних клітин, запобігаючи утворенню мікрокомедонів. Адапален не спричинює виразного подразнення, оскільки не взаємодіє з ядерними рецепторами до ретиноєвої кислоти, стимуляція яких призводить до появи сухості та лущення шкіри. Також володіє досить відчутним протизапальним впливом за рахунок інгібування активності ліпооксигенази, арахідонової кислоти та цитокінів. На відміну від третиноїну адапален істотно зменшує вміст вільних жирних кислот, ефірів стеролу та скваленту, збільшує рівні низки керамідів. Також він позитивно впливає на бар'єрну функцію шкіри та опосередковано — на ліпофільні *Propionibacteriumacnes*, котрі ферментують жирні кислоти. Але водночас підвищує чутливість до УФО. Засвідчено значну ефективність комбінованого призначення адапалену та топічного кліндаміцину пацієнтам із легким і середнім ступенями тяжкості вугрової хвороби: вірогідно зменшується кількість як запальних, так і незапальних акне. Вважають, що місцева терапія ретиноїдами та антибіотиками охоплює три патогенетичні ланки: комедоногенез, розмноження мікроорганізмів і запалення [4].

Розроблено міжнародні рекомендації та алгоритми лікування пацієнтів із різними формами вугрової хвороби [37]. Виділяють препарати та їхні комбінації за порядком рекомендацій. Значну силу в разі папуло-пустульозної форми акне легкого та середнього ступенів тяжкості мають комбінації адапалену і бензоїлу пероксиду або бензоїлу пероксиду та кліндаміцину, а тяжкого — ізотретиноїн. Препаратами з поміркованою силою рекомендацій у разі комедональної форми патологічного процесу визнано топічні ретиноїди: папуло-пустульозної легкого та середнього ступенів тяжкості — або азелаїнова кислота, або бензоїлу пероксид, або топічні ретиноїди, або системні антибіотики та адапален; системні антибіотики та азелаїнова кислота; системні антибіотики, адапален, бензоїлу пероксид. Низьку силу рекомендацій за комедональної форми мають азелаїнова кислота або бензоїлу пероксид; у разі папуло-пустульозної легкого та середнього ступенів тяжкості — цинк *per os*, за топічного — еритроміцин та ізотретиноїн або топічний еритроміцин та ізотретиноїн; системні антибіотики та бензоїлу пероксид; системні антибіотики, адапален і бензоїлу пероксид, а хворим із тяжким ступенем патології призначають системні антибіотики та адапален; системні антибіоти-

ки, адапален і бензоїлу пероксид. Однак широке впровадження такого підходу стримується через негативний системний вплив на макроорганізм і побічні ефекти (тератогенна дія, депресія, порушення обміну ліпідів, поширення антибіотикорезистентних штамів бактерій, дисбіотичні зміни в кишечнику, рецидив дерматозу. Застосування гормональних препаратів обмежене в зв'язку з розвитком схильності до тромбоутворення та гіперпроліферативних процесів. Це свідчить про потребу в пошуку інших акцентів терапевтичного впливу при вугровій хворобі.

Перспективним напрямом видається використання ад'ювантних препаратів, спроможних усунути побічні ефекти базових системних і топічних засобів та підвищити ефективність антиакне лікування. Цьому підходу відповідає метаболічно активна терапія, котра базується на здатності до посилення адаптаційних процесів, оскільки всі метаболічні препарати певною мірою є природними субстратами макроорганізму. Вона вирізняється високою ефективністю і безпечним застосуванням, незначною токсичністю і позитивною взаємодією з іншими медикаментами. Засоби, що володіють широким спектром метаболічної дії, сприяють синтезу та мобілізації енергетичних і пластичних ресурсів, оптимізують функціонування фізіологічних систем, прискорюють відновні процеси [2]. Однак повідомлення про доцільність призначення їх пацієнтам із вугровою хворобою мають епізодичний характер. Такі властивості цих засобів, як модулювання обмінних процесів, ліполітична дія, що сприяє зменшенню рівня секреції та обтурації протоків сальних залоз, поліпшення регенерації шкіри, дали змогу рекомендувати їх не лише як компонент комплексної терапії, а й для профілактики загострень вугрової хвороби.

Останнім часом методи впливу на запальні та репаративні процеси при акне і постакне викликають зростання зацікавлення. Особливу увагу в цьому ракурсі привертає плазмотерапія, тобто застосування аутологічної плазми крові, збагаченої тромбоцитами — PRP (Platelet Rich Rlasma). Встановлено, що PRP має бактеріостатичний потенціал щодо метицилін-резистентних штамів *St. Aureus* і *St. Epidermidis* за рахунок підвищення захисних властивостей шкіри за допомогою впливу на механізми місцевого імунного нагляду. Однак слід зазначити, що механізм антибактеріальної дії PRP недостатньо з'ясований. Припускають, що він пов'язаний із наявними в тромбоцитах антимікробними пептидами. Виділено сім таких пептидів: *fibrinopeptide A*, *fibrinopeptide B*, *thymosin b-4*, *platelet basic protein*, *connective tissue activating peptide* 3, RANTES, *platelet factor* 4.

Із тромбоцитів PRP у разі активації їх вивільняються хемотаксичні цитокіни, або хемокіни (цитокіни — невеликі пептидні інформаційні молекули), які беруть участь у розвитку імунної відповіді.

Бактеріостатичний ефект виникає за рахунок підвищення захисних властивостей шкіри через вплив на механізми місцевого імунного нагляду. Тобто, провокуючи запалення, спричинюють імунну відповідь, котра забезпечує зростання антимікробної активності.

На першому етапі відбувається дегрануляція активованих іонами кальцію тромбоцитів, яка призводить до їхнього екзоцитозу і вивільнення біологічно активних чинників зростання і цитокінів. Вивільнення основної кількості чинників зростання і цитокінів відбувається протягом години.

На другому етапі формуються фібринові згустки, які потім перетворяться на фібринову мережу (каркас), остання підтримуватиме обсяг в ділянці введення препарату. Тромбоцити, вбудувавшись у цей каркас (гелю, матриксу), продовжують секретувати біоактивні агенти протягом не менше 7 діб.

Фактори росту PRP взаємодіють з поверхневими рецепторами клітин-мішеней. Доведено, що на ММСК (мультипотентних мезенхімальних стромальних клітинах), остеобластах, фібробластах, ендотеліальних і епідермальних клітинах є специфічні для факторів росту PRP рецептори. При цьому вони активізують внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, котрі індукують механізми репарації тканини, в основі яких лежать проліферація і диференціація клітин, синтез компонентів МКМ. Ключову роль у цих процесах відіграють такі чинники, як PDGF (фактор росту тромбоцитів), TGF (трансформуючий ростовий фактор), IGF (інсуліноподібний фактор росту), EGF (епідермальний фактор росту). У регуляції хемотаксису і міграції клітин активно беруть участь також адгезивні білки, що містяться в PRP: фібрин, фібронектин, тромбоспондин та ін. [24].

Мета роботи — проаналізувати публікації з питань патогенезу і комплексної терапії вугрової хвороби, дослідити стан метаболічних процесів у лейкоцитах крові хворих на цей дерматоз та визначити перспективність підвищення ефективності лікування з залученням новітніх методик, зокрема плазмотерапії.

Матеріали та методи

Проведено аналіз вітчизняних та зарубіжних публікацій про можливі чинники виникнення, механізми розвитку, клінічний перебіг та запро-

поновані методи і засоби лікування вугрової хвороби. Власні дослідження проведені у 26 хворих на вугрову хворобу (15 жінок, 14 чоловіків) із середнім ступенем тяжкості перебігу. Вік хворих коливався від 18 до 34 років. Стан метаболічних процесів у лейкоцитах периферичної крові оцінювали шляхом визначення показників рівнів фосфоліпідів та глікогену. Рівень фосфоліпідів досліджували шляхом реакції суданофільного забарвлення, а вміст глікогену — постановки PAS-реакції. У контрольну групу входили 15 практично здорових осіб відповідного віку. Результати реакції оцінювали за допомогою визначення середнього цитохімічного коефіцієнта (СЦК). Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням комп'ютерної програми MicrosoftExcel 2000.

Результати та обговорення

У хворих встановлено вірогідне зменшення вмісту фосфоліпідів у клітинах периферичної крові. Зокрема в нейтрофілах СЦК = 1,72 ± 0,10 (у групі контролю СЦК = 2,34 ± 0,07; $p < 0,05$), а в моноцитах СЦК = 0,87 ± 0,08 (у групі контролю СЦК = 1,19 ± 0,06; $p < 0,05$). Дещо іншим чином змінювалися рівні глікогену. Так, якщо в нейтрофілах реєстрували вірогідне пригнічення вмісту цього метаболіту, то СЦК = 1,76 ± 0,12 (у групі контролю СЦК = 2,31 ± 0,08; $p < 0,05$), коли в моноцитах, навпаки, засвідчено зростання до СЦК = 1,13 ± 0,05 (у групі контролю СЦК = 0,70 ± 0,03; $p < 0,05$). Аналіз взаємозв'язку змін зазначених метаболітів засвідчив його виразність. Зокрема стосовно фосфоліпідів 2 = +0,82, а глікогену — 2 = –0,61.

Висновки

У хворих на вугрову хворобу встановлено вірогідне зниження рівня фосфоліпідів та зростання вмісту глікогену в моноцитах периферичної крові, що вказує на розвиток внутрішньоклітинного метаболічного дисбалансу. Відповідні метаболічні порушення в організмі хворих на вугрову хворобу вказують на доцільність залучення в комплексне лікування цього дерматозу алопатичної та антигомотоксичної терапії, що сприятиме підвищенню ефективності терапії.

Список літератури

1. Адаскевич В.П. Акне вульгарные и розовые.— М.: Медицинская книга, Нижний Новгород: НГМА, 2007.— 160 с.
2. Васильева Е.С. Оптимизация системы комплексного применения физиотерапевтических технологий, иммуномодуляторов и пробиотиков в лечении и профилактике акне (acnevulgaris): автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— М., 2010.— 45 с.
3. Волкова Е.Н., Есимбиева М.Л., Ландышева К.А. и др. Инновация ведения больных с акне: предварительные результаты лечения // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2012.— № 4 (47). С. 92—97.
4. Гладько В.В., Масюкова С.А., Санакоева Э.Т. и др. Новые возможности в лечении акне // TeraMedicaNova.— 2009.— № 4—5.— С. 32—36.
5. Горячкина М.В. Роль психоэмоциональных факторов в развитии акне // Consilium. Medicum. Дерматология.— 2008.— № 2.— С. 8—12.
6. Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Рачилова З.Ю. и др. Синдром гиперандрогении в практике акушера-гинеколога, дерматолога, эндокринолога: руководство для врачей.— М.: ГЭОТАР — Медиа, 2009.— 112 с.
7. Иванов О.Л., Монахов С.А. Бьюти контрацепция с косметическим эффектом // Новая аптека.— 2010.— № 5.— С. 128—129.
8. Калюжна Л.Д., Петренко А.В. Досвід використання антибактеріальної топічної терапії при акне // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2014.— № 4 (55).— С. 62—65.
9. Калюжна Л.Д., Петренко А.В. Тяжкі форми акне: можливості лікування // Укр. мед. часопис.— 2014.— № 6.— С. 67—69.
10. Карвацька Ю.П., Денисенко О.І. Стан системного імунітету у хворих на вульгарні вугрі з різним ступенем змін біоценозу порожнини товстої кишки / Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2014.— № 1 (52).— С. 35—40.
11. Карвацька Ю.П., Денисенко О.І. Функціональний стан щитоподібної залози у хворих на вульгарні вугрі в регіоні з природним йододефіцитом // Журн. дерматовенерол. та косметол. ім. М.О. Торсуєва.— 2013.— № 1—2 (30).— С. 47—50.
12. Коновалова Т.С. Показники імунологічного статусу організму в чоловіків, хворих на вугрову хворобу // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2014.— № 2 (53).— С. 47—57.
13. Кунчуров Н.В., Кохан М.М., Кенинсфет Ю.В. и др. Терапия больных акне с различной тяжестью течения заболевания // Совр. пробл. дерматовенерол., иммунол. и врачеб. косметол.— 2009.— № 4.— С. 28—32.
14. Кутасевич Я.Ф., Бронова И.М. Базовая и адьювантная терапия при тяжелых формах акне // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2015.— № 2 (57).— С. 74—79.
15. Масюкова С.А., Мордовцева В.В., Кахишвили Н.Н. и др. Клинический опыт лечения акне низкими дозами изотретиноина // Клин. дерматол. и венерол.— 2014.— № 1.— С. 68—74.
16. Наумова Л.О., Степаненко В.І. Вугрова хвороба в жінок молодого репродуктивного віку: алгоритми діагностики // Укр. журн. дерматології, венерол., косметол.— 2014.— № 3 (54).— С. 48—54.
17. Наумова Л.О., Степаненко В.І. Комплексна диференційована терапія вугрової хвороби у жінок із встановленим синдромом гіперандрогенії різного генезу // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2015.— № 3 (58).— С. 44—49.
18. Олисова О.Ю., Пинсон И.Я., Верхогляд И.В. и др.Комбинированное лечение акне // Клин. дерматол. и венерол.— 2011.— № 6.— С. 63—66.
19. Перламутров Ю.Н., Гофман В.Э., Ольховская К.Б. Роль коррекции метаболических нарушений в комплексной терапии акне у женщин // Вестн. дерматол. и венерол.— 2010.— № 4.— С. 40—45.
20. Проценко Т.В., Проценко О.А. Системные изотретиноины: терапия выбора при тяжелых формах акне // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2014.— № 3 (54).— С. 70—76.
21. Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы.— М.: ЮТКОМ, 2009.— 208 с.
22. Самчин М.А., Монахов С.А. Современный взгляд на терапию акне ретиноидами // Рос. журн. кожных и венерических болезней.— 2003.— № 5.— С. 59—65.
23. Степаненко В.І., Іванов С.В., Наумова Л.О. та ін. Удос-

коналення сучасних методів лікування вугрової хвороби // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2015.— № 1 (56).— С. 40—49.
24. Стоянова Е.В. Применение плазмолифтинга (PRP) в лечении демодекса и угревой сыпи //Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол. — 2015. — № 1—2. — С. 88—89.
25. Таркина Т.В. Разработка компонентных методов лечения и формирования условий стойкой ремиссии у больных акне и розацеа: автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Алматы, 2010. — 25 с.
26. Тунина Н.В., Масюкова С.А., Пищулина А.А. Роль половых стероидных гормонов в патогенезе акне // Экспер. и клин. дерматокосметол. — 2005.— № 2. — С. 25—29.
27. Федорич Л.Я., Степаненко В.І. Порівняльне дослідження показників вмісту IgA, IgG, IgM, циркулюючих імунних комплексів та фактору некрозу пухлин у сироватці та плазмі крові хворих на вугрову хворобу // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2009.— № (32). — С. 40—43.
28. Шабардина О.В., Кохан М.М. Фармакоэкономический анализ различных методов терапии тяжелых форм акне // Совр. пробл. дерматовенерол., иммунол. и врачеб. косметол. — 2010.— № 1. — С. 60—66.
29. Admani S., Barrio V.R. Evaluation and treatment of acne from infancy to preadolescence // Dermatol. Therapy.— 2013.— Vol. 26, N 6. — P. 462—466.
30. Akman A., Durusoy C., Senturk M. et al. Treatment of acne with intemittent and conventional isotretinoin: a randomized, controled multicenter study // Areh. Dermatol. Res.— 2007.— Vol. 299, N 10. — P. 467—473.
31. Berard A., Azoulay L., Kozen G. et al. Isotretinoin, pregnancies. Abortions and birth defects: a population — based perspective // Brit J. Clin. Pharmacol. — 2012. — Vol. 63, N 2. — P. 196—205.
32. Bhate K., Williams H.C. Epidemiology of acne vulgaris // Brit. J. Dermatol. — 2013. — Vol. 168, N 3. — P. 474—485.
33. Dreno B., Layton A., Zouboulis C. et al. Adult female acne: a new paradigm // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2013. — Vol. 27, N 2. — P. 1063—1070.
34. Dreno B., Pola F., Pawin H. et al. Development and evaluation of a Global Acne Severity Scale (GEA Scale) suitable for Trance and Europe // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2011.— Vol. 25, N 1. —P. 43—48.
35. Dumont-Wallon G., Dreno B. Specificity of acne in women older than 25 years // Presse. Med.— 2008.— Vol. 37, N 7.— P. 585—591.
36. Gollnick H., Cunlife W., Berson D. et al. Management of acne: a report from a global alliance to improve outcomes in acne // J. Am. Acad. Dermatol. — 2013.— Vol. 59, N 3. — P. 31—37.
37. Gollnick H.P., Draelos Z., Glenn M.J. Adapalene-benzoyl peroxide, auniquefixed-dosecombination topical gelfort hetreatmentof acne vulgaris: atransatlantic randomized, double-blind, controlled study in 1670 patients // Brit. J. Dermatol.— 2009.— Vol. 161, N 5.— P. 1180—1189.
38. Guy R., Kesley T. Modelling the infundibulum in acne // Dermatol.— 2008.— Vol. 206, N 1.— P. 32—37.
39. Keri J., Shiman M. An update on the management of acne vulgaris // Clin. Cosmet. Javestig. Dermatol.— 2009.— Vol. 17, N 2.— P. 105—110.
40. Lee J.W., Yoo K.H., Park K.Y. et al. Effeetiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: a randomized, controlled comparative study // Brit. J. Dermatol.— 2011.— Vol. 164, N 6.— P. 1369—1375.
41. Mouser P.E., Baker B.S., Seaton E.D. et al. Propionibacterium acnes — reactive T helper-1 cells in the skin of patients with acne vulgaris // J. Invest. Dermatol.— 2013.— Vol. 131, N 1.— P. 1226—1228.
42. Murillo N., Raoult D. Skin microbiota: overview and role in the skin diseases acne vulgaris and rosacea // Futur. Microbiol.— 2013.— Vol. 8, N 2.— P. 209—220.
43. Radtke M.A., Schafer J., Augustin M. Pharmacoeconomyin acne-evalution ofbenefit and economics // J. Dtsch. Dermatol. Yes.— 2010.— Vol. 8, N 1.— S. 105—114.
44. Sardana K., Gard V.K. Efficacy of low-dose isotretinoin in acne vulgaris // Indinn Dermatol. Venereol. Leprol.— 2010.— Vol. 76, N 1.— P. 7—13.
45. Simpsom R.C., Gundlag D.J., Williams H.C. What's new in acne? An analysis of systematic reviews and clinically significant trials published in 2010—2011 // Clin. Exp. Dermatol.— 2011.— Vol. 36, N 8.— P. 840—843.
46. Vermeulen A.A., Verdonck L., Kanfman J.M. Critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 1999.— Vol. 84.— N 1.— P. 36—39.
47. Wilcox H.E., Farrar M.D., Cunliffe W.J. Resolution of inflammatory acne vulgaris may involve regulation $CD4^+$ T-cell responses to Propionibacterium acnes // Brit. J. Dermatol.— 2007.— Vol. 156, N 3.— P. 460—465.
48. Zouboulis C.C., Eady A., Philport M. et al. What is the pathogenesis of acne? // Exp. Dermatol.— 2005.— Vol. 14, N 2. —P. 143—152.
49. Zouboulis C.C., Xia L., Akamatsu H. et al. The human cebocyte culture model provides new insights into development and management of seborrhea and acne // Dermatol. Venereol.— 2008.— Vol. 206, N 1.— P. 21—31.

А.С. Свирид-Дзядикевич

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Угревая болезнь: современные представления о патогенезе и лечении и определение перспективных направлений повышения эффективности терапии

Цель работы — провести анализ публикаций по вопросам патогенеза и комплексной терапии угревой болезни, исследовать состояние метаболических процессов в лейкоцитах периферической крови больных этим дерматозом и определить перспективность повышения эффективности лечения с привлечением новейших методик, в частности плазмотерапии.

Материалы и методы. Проведен анализ отечественных и зарубежных публикаций о возможных факторах возникновения, механизмах развития, клинического течения и предложенных методах и средствах лечения угревой болезни. Собственные исследования проведены у 26 больных угревой болезнью (15 женщин, 14 мужчин) со средней степенью тяжести клинического течения дерматоза. Возраст обследованных больных колебался от 18 до 34 лет. Состояние метаболических процессов в лейкоцитах периферической крови оценивали путем определения уровней фосфолипидов и гликогена. Уровень фосфолипидов исследовали путем реакции суданофильной окраски, а содержание гликогена — постановки PAS-реакции. Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц соответствующего возраста. Результаты реакции оценивали с помощью определения среднего цитохимического коэффициента (СЦК). Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием компьютерной программы Microsoft Excel 2000.

Результаты и обсуждение. У больных установлено достоверное уменьшение содержания фосфолипидов в клетках периферической крови. В частности, в нейтрофилах СЦК = 1,72 ± 0,10 (в группе контроля СЦК = 2,34 ± 0,07; p < 0,05), а в моноцитах СЦК = 0,87 ± 0,08 (в группе контроля СЦК = 1,19 ± 0,06; p < 0,05). Несколько иным образом изменялись уровни гликогена. Так, если в нейтрофилах регистрировали достоверное подавление содержания этого метаболита — СЦК = 1,76 ± 0,12 (в группе контроля СЦК = 2,31 ± 0,08; p < 0,05), то в моноцитах, наоборот, определяли рост до СЦК = 1,13 ± 0,05 (в группе контроля СЦК = 0,70 ± 0,03; p < 0,05). Анализ взаимосвязи изменений указанных метаболитов показал его выразительность. В частности, для фосфолипидов 2 = +0,82, а для гликогена 2 = –0,61.

Выводы. У больных угревой болезнью установлены достоверное снижение уровня фосфолипидов и рост содержания гликогена в моноцитах периферической крови, что указывает на развитие внутриклеточного метаболического дисбаланса. Соответствующие метаболические сдвиги в организме больных угревой болезнью указывают на целесообразность привлечения в комплекс лечения этого дерматоза аллопатической и антигомотоксической терапии, которая будет способствовать повышению эффективности лечения.

Ключевые слова: угревая болезнь, патогенез, клиника, метаболический дисбаланс в лейкоцитах периферической крови, комплексное лечение.

A.S. Svyryd-Dzyadykevych

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Acne: current concepts of pathogenesis, treatment and identification of promising ways to increase effectiveness of therapy

Objective — to analyze the contemporary literary publications on pathogenesis and complex treatment of acne, explore the state of metabolic processes in peripheral blood leukocytes of patients with this dermatosis and determine the prospects of improving the efficiency of treatment involving new techniques, including plasma therapy.

Materials and methods. We analysed current literary publications on the possible factors of occurrence, mechanisms of development, clinical course and proposed methods of treatment of acne. Our own studies were conducted of 26 patients with acne (15 women, 14 men) with an average severity of the clinical course of dermatosis. Age of the patients ranged from 18 to 34 years. The state of metabolism in leukocytes of peripheral blood of the patients was assessed by determining the parameters of phospholipids and glycogen content. The level of phospholipids was determined by reaction of sudanophilic color, and glycogen content — by PAS reaction. The control group consisted of 15 healthy individuals of similar age. The reaction was assessed by determining the mean cytochemical coefficient (MCC). Statistical analysis of the survey results was performed using the computer program Microsoft Excel 2000.

Results and discussion. Reliable reduction of phospholipids in cells of peripheral blood was found in the patients under surveillance. Particularly, in neutrophils MCC = 1.72 ± 0.10 (in the control group MCC = 2.34 ± 0.07, p < 0.05), and in monocytes MCC = 0.87 ± 0.08 (in the control group MCC = 1.19 ± 0.06, p < 0.05). Levels of glycogen changed in another way. Thus, in neutrophils we recorded reliable suppression of the contents of this metabolite, MCC = 1.76 ± 0.12 (in the control group MCC = 2.31 ± 0.08, p < 0.05), while in monocytes we recorded the growth to MCC = 1.13 ± 0.05 (in the control group MCC = 0.70 ± 0.03, p <0.05). Analysis of the relationship of changes in these metabolites showed its expressiveness. In particular, for phospholipids 2 = +0.82, and for glycogen 2 = –0.61.

Conclusions. Patients with acne had a reliable decrease of phospholipids level and increase of glycogen in peripheral blood monocytes, which indicates the development of intracellular metabolic imbalance. The metabolic changes in the body of patients with acne indicate the advisability of using allopathic and antihomotoxic therapy for this dermatosis, which will enhance the effectiveness of therapy.

Key words: acne, pathogenesis, clinical picture, metabolic imbalances in peripheral blood leukocytes, comprehensive treatment.

Дані про автора:

Свирид-Дзядикевич Олександра Сергіївна, аспірант денної форми навчання кафедри дерматології та венерології НМУ імені О.О. Богомольця

02000, м. Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13/7

E-mail: sv.aleksandra.se@gmail.com