

А.В. Петренко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

## Алгоритм лікування акне з урахуванням патогенетичних складових

**Мета роботи** — вивчити взаємозв'язок між різновидами генних поліморфізмів та реакцією на патогенетичне лікування.

**Матеріали та методи.** Результати дослідження основані на даних молекулярно-генетичного дослідження та лікування 78 хворих на акне середньотяжкого та тяжкого ступенів. Хворих поділено на дві групи залежно від призначеної терапії. Кожну групу також поділено на дві підгрупи залежно від тяжкості захворювання.

**Результати та обговорення.** У хворих на акне, які отримували системну терапію нікотинамідом рибозидом, спостерігалися значно вищі наслідки лікування порівняно із пацієнтами, котрі отримували лише місцеве лікування. Вищий ефект від лікування нікотинамідом рибозидом спостерігався у пацієнтів з мутаціями в одному або кількох досліджуваних генах.

**Висновки.** Прийом нікотинамідом рибозиду пацієнтами з генними мутаціями позитивно впливав на перебіг захворювання.

### Ключові слова

Акне, нікотинамідом рибозид, TLR4, IL-1 $\beta$ , IL-8.

Акне посідає 8-ме місце серед усіх хвороб у світі. Про актуальність його вивчення як важливої проблеми дерматології свідчить те, що в 2013 р. зареєстровано 660 млн хворих на акне на земній кулі і це становить 9,4 % популяції. На акне хворіють 80–90 % підлітків: 95–100 % хлопців-підлітків та 83–85 % — дівчат-підлітків віком 16–17 років. У деяких хворих захворювання продовжується і після 40 років (у 1 % чоловіків та 5 % жінок) [10,14, 25, 27].

Акне за відносно незначних порушень фізичного стану суттєво погіршує емоційну та соціальну складові якості життя, особливо серед підлітків та молоді. Це нерідко стає причиною депресії, дисморфобії, а в окремих випадках — і суїцидальних спроб. Захворювання має прогресивний перебіг, приблизно у половини пацієнтів формуються психоемоційні розлади переважно депресивного ряду. Це суїцидальні думки, психіатричні проблеми, ізоляція від оточення. 30–50 % підлітків відчувають психологічний дистрес, пов'язаний із акне: оцінка іміджу, утруднення спілкування, соціальна дезадаптація, руйнування надій, тривога, гнів, депресія, низька самооцінка [23]. Психосоціальні відхилення в низці випадків є наслідком персистенції захворювання протягом десятиліть у зв'язку з неадекватною противугровою терапією [18].

Вивчення патогенетичних складових акне на сьогодні обґрунтовано базується на сімейній схильності до захворювання та на ролі в цьому природженого імунітету. Нині відомі клони розпізнавання рецепторів, що опосередковано відповідають на патоген-асоційовані молекулярні примірники, які зберігаються серед мікроорганізмів. TLR людини є однією з таких родин розпізнавання рецепторів. TLR мають стосунок і до молекулярного об'єднання природженого та адаптивного імунітету. Виявлено TLR2 та TLR4 у всіх шарах епідермісу здорових осіб [20]. Різні автори вважають, що TLR відіграють важливу роль у патогенезі захворювань шкіри як інфекційної, так і неінфекційної етіології. Встановлено, що головним компонентом клітинної стінки *P. acnes* є пептидоглікан — ліганд для TLR. В експериментах *in vitro* встановлено активацію TLR2 на макрофагах шкіри, яка зумовлена *P. acnes* та супроводжувалась підвищенням синтезу IL-12 і IL-8. Виявлено позитивну кореляцію між тяжкістю клінічних виявів та кількістю макрофагів, які експресують TLR2 [17].

Проблема удосконалення терапії акне залишається актуальною, що пов'язано з високою частотою (65–85 %) захворювання підлітків та осіб молодого віку [2, 6, 12]. Запропоновано використання антиоксидантів топічного спрямування [28].

Чітко продемонстровано, що за ефективністю та тривалістю ремісії препарати, що базуються на системному ізотретиноїні, є стратегією вибору для лікування хворих як із середньотяжкими, так і конглобатними акне [21]. Різноманітність високоефективних препаратів зовнішньої та системної дії дає змогу обирати терапію індивідуально, з урахуванням клінічної форми, ступеня тяжкості перебігу захворювання, патогенезу, психосоматичного статусу пацієнта та супутньої патології [1, 3, 7, 9, 19]. В останні роки з'явилися роботи, присвячені ролі дієти в розвитку патологічного процесу у хворих на акне підлітків та дорослих осіб. Встановлено, що молочні продукти високої жирності сприяли підтримці акне [8, 26]. Були спроби використовувати для лікування акне і нетрадиційних методів, таких як акупунктура, фітотерапія, пілінг [13, 24]. Дехто з дослідників комбінує ретиноїди або антибіотики із пілінгом [5, 15]. Для лікування використовують нікотинамід з огляду на його салорегулювальну та протизапальну дію [4, 11, 16, 22].

Мета роботи — вивчити взаємозв'язок між різновидами генних поліморфізмів та реакцією на патогенетичне лікування.

### Матеріали та методи

На кафедрі дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти обстежувались хворі на акне. Простежують взаємозв'язок між патогенетичними, зокрема генними, чинниками та вибором обґрунтованої терапії. Критерії введення в дослідження: вік понад 14 років, акне середньотяжкого та тяжкого ступенів, відсутність супутньої тяжкої патології. Критеріям введення відповідали 78 пацієнтів, середній вік яких становив  $(20,4 \pm 5,4)$  року.

Ми обстежили 78 хворих на акне середньотяжкого (помірні папуло-пустульозні зміни) та тяжкого (виразні папуло-пустульозні та конглобатні зміни) ступенів. У пацієнтів із середньотяжкими формами акне були численні запальні папули, поодинокі пустули, відкриті та закриті комедони типової для акне локалізації. У хворих з тяжким перебігом акне засвідчено численні запальні папули та пустули, вузли й кісти, зокрема серед них були пацієнти із фульмінантними та конглобатними акне.

Середній вік, у якому розпочалося захворювання, становив  $(15 \pm 3)$  роки. У 83 % пацієнтів захворювання розвивалося поступово, спочатку з'являлися відкриті та закриті комедони у себореїчних зонах обличчя. Згодом долучилися поодинокі запальні папули та пустули, і лише через 4–5 років захворювання переходило в середньо-тяжку та тяжку форму (поширення

процесу на шкіру обличчя, грудей та верхньої частини спини; численні папули та пустули, у разі тяжкого перебігу — кісти, запальні вузли та рубці в місцях висипань). Більшість пацієнтів тривалий час лікувалися самостійно без виразного ефекту, і тільки після кількох років безуспішного самолікування звернулися до дерматолога з приводу виразних виявів хвороби та ускладнення попереднього лікування. У 64 % пацієнтів була зневоднена, пересушена шкіра із лущенням та характерними для акне елементами висипання. Це значно ускладнювало підбір топічної та системної терапії. Мало того, у половини пацієнтів спостерігалася резистентність до антибіотикотерапії (як системної, так і топічної).

У 13 (17 %) пацієнтів почалося захворювання у віці  $(16 \pm 2)$  роки раптово, одразу мало дуже тяжкий перебіг. Під нашим спостереженням перебували пацієнти з конглобатними акне, переважно (62 %) чоловіки. Вони вказували на агресивний початок та перебіг захворювання й резистентність до терапії. Також 2 пацієнти мали фульмінантну форму акне та тяжкі системні вияви хвороби, такі як лихоманка (до  $38,6^\circ\text{C}$ ), загальна слабкість, поліартралгія. Характерними виявами фульмінантних акне були: численні кістозні та вузлові елементи з нагноюванням, що утворювали зливні вогнища з некротичними ділянками. Повідомляли про акне у найближчих родичів (батько, мати, рідні брати та сестри).

Загалом у більшості пацієнтів акне середньотяжкого або тяжкого ступеня було в одного або в обох батьків у підлітковому віці.

### Результати та обговорення

Усіх пацієнтів обстежено на поліморфізми деяких генів, що найбільше впливають на розвиток та тяжкість перебігу акне. Проведено молекулярно-генетичне дослідження для виявлення поліморфізмів генів TLR2 (G753A), TLR4 (C399T), IL-1 $\beta$  (C3953T), IL-8 (C781T). За геном TLR2 (G753A) обстежено 29 пацієнтів (16 з середньотяжким перебігом акне та 13 з тяжким). У всіх виявлено гомозиготний генотип GG, у зв'язку з чим припинено дослідження за цим геном.

Щодо гена TLR4 (C399T) виявлено два варіанти генотипів: гомозиготний CC та гетерозиготний CT. У 41 хворого з середньотяжким акне встановлено генотип CC, у жодного — CT. У 26 пацієнтів із тяжким перебігом акне засвідчено гомозиготний генотип, а у 11 — гетерозиготний. Таким чином, гетерозиготний варіант цього гена більш властивий для тяжких форм акне, оскільки у жодного хворого з середньотяжким перебігом не зауважено гетерозиготного поліморфізму згаданого гена (рис. 1).

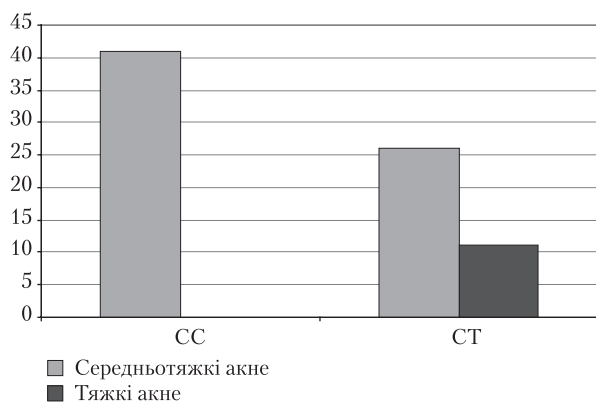


Рис. 1. Розподіл генотипів за геном TLR4 (C399T)

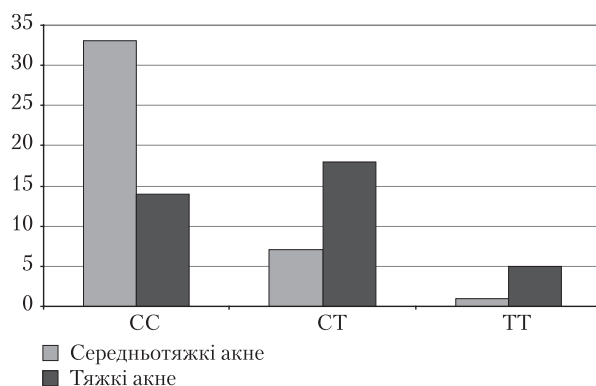


Рис. 2. Розподіл генотипів за геном IL-1β (C3953T)

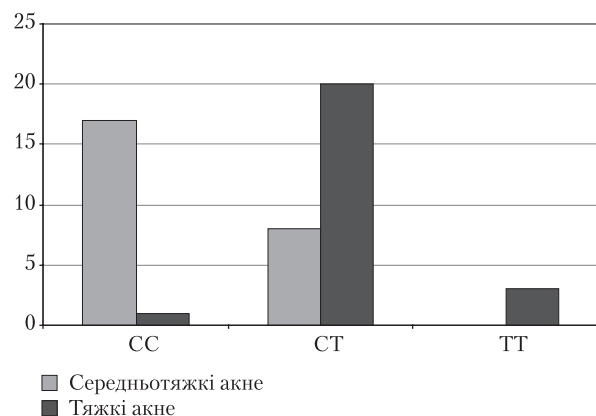


Рис. 3. Розподіл генотипів за геном IL-8 (C781T)

За геном IL-1β (C3953T) виявлено три варіанти генотипів: CC, CT і TT. Акнегомозиготний генотип CC мали 33 хворі з середньотяжким перебігом, гетерозиготний генотип CT — 7 та гомозиготний генотип TT — один пацієнт. У 14 хворих із тяжкою формою акнегомозиготного генотипу виявлено генотип CC, у 18 — гетерозиготний CT та у 5 — гомозиготний TT. У пацієнтів із акне середньотяжкого ступеня був переважно гомозиготний генотип, а для тяжкого акне більше властиві генотипи CT та TT (рис. 2).

Загалом за геном IL-8 (C781T) обстежено 49 хворих (25 із середньотяжким перебігом акне та 24 — з тяжким). Виявлено три варіанти генотипів CC, CT та TT. У 17 хворих із середньо-тяжким акне зауважено гомозиготний генотип CC, у 8 — CT та у жодного — TT. У одного хворого з тяжкими формами акне виявлено генотип CC, у 20 — CT та у 3 — TT. За цим геном пацієнти із середньотяжким перебігом акне мали переважно гомозиготний варіант поліморфізму CC, водночас як пацієнти із тяжким перебігом — генотипи CT та TT (лише в одного був генотип CC). Таким чином, для тяжких форм акне характерні генотипи CT та TT за поліморфізмом згаданого гена (рис. 3).

Вирішено провести порівняльну терапію. А саме: в одній групі застосувати нікотинамід рибозид, а в другій лише топічні засоби. Для цього хворих розподілено на дві групи по 39 чоловік незалежно від результатів молекулярно-генетичного дослідження. Кожну групу додатково розподілено на дві підгрупи з урахуванням тяжкості хвороби. До першої групи увійшло 20 пацієнтів із середньотяжким перебігом акне (Ia) та 19 з тяжкою формою акне (Ib). До другої групи увійшов 21 хворий з середньотяжкою формою акне (IIa) та 18 — з тяжким перебігом дерматозу (IIb).

Хворі першої групи отримували як системну терапію нікотинамід рибозид по 225 мг/добу за три прийоми протягом 2 міс, а також 2 міс місцево: фіксовані комбінації (топічний ретиноїд з топічним антибіотиком) двічі на добу. Хворим другої групи призначали лише топічну терапію, як і в першій групі. Підраховано кількість елементів висипки, визначено їхній вид та локалізацію до й після лікування. Ці дані порівняли із результатами молекулярно-генетичного дослідження.

До початку лікування у хворих із середньотяжким перебігом акне (групи Ia та IIa) на кожній із уражених ділянок (обличчя, груди, спина) було по 10–15 папул, 3–4 пустули, понад 30 відкритих та закритих комедонів (табл. 1).

Після лікування (група Ia отримувала нікотинамід рибозид та топічну терапію, група IIa — лише місцево) проведено підрахунок елементів висипки, що залишилися. Залежно від ефективності лікування пацієнтів розподілили на три групи: «чиста шкіра» — повне очищення від висипки; «практично чиста шкіра» — поодинокі комедони, 1–4 папули, без пустул; «значне очищення шкіри» — поодинокі комедони, 5–7 папул, без пустул (табл. 2).

Таким чином, у першій групі, де приймали нікотинамід рибозид, у значно більшої кількості хворих повністю зникли елементи висипки. До того у всіх пацієнтів з групи Ia спостерігалися мутації (генотип CT або TT) за одним або

кількома генами, і навпаки — у першій групі, де практично повністю та значно очистилася шкіра, мутації виявлено лише у 3 (50 %) хворих.

До початку лікування у пацієнтів із тяжким перебігом акне (групи Ів та ІІв) було понад 20 папул на кожній з уражених ділянок (обличчя, груди, спина), понад 10 пустул, 1–5 кіст, до 10 вузлів, рубці в місцях попереднього висипання (див. табл. 1).

Після терапії (група Ів отримувала нікотинамід у рибозид та топічне лікування, група ІІв — лише місцеву терапію) проведено підрахунок елементів висипки, що залишилися. Залежно від ефективності лікування всіх пацієнтів розподілено на три групи: «чиста шкіра» — наявність рубців, без папул, пустул, кіст та вузлів; «практично чиста шкіра» — 1–4 папули, 1 вузол, без пустул та кіст; «значне очищення шкіри» — 5–10 папул, 3–4 вузли, без пустул та кіст (табл. 2).

Отже, серед пацієнтів із тяжким перебігом акне з першої групи, що приймали нікотинамід у рибозид, у чотири рази більше тих, у кого повністю зникли елементи висипки, порівняно з тими, хто отримував лише топічну терапію. Окрім цього, спостерігалися мутації (генотип СТ або ТТ) за одним або кількома генами в усіх пацієнтів групи Ів з повним та практично повним очищенням шкіри і лише у одного хворого першої групи, де зауважено значне очищення шкіри.

### Висновки

1. Існує залежність між варіантами генотипів поліморфізмів генів TLR2 (G753A), TLR4 (C399T), IL-1β (C3953T), IL-8 (C781T) та тяжкістю перебігу акне. Гомозиготні генотипи СС у всіх генах асоційовані із помірно-тяжким перебігом акне. Водночас гетерозиготні генотипи СТ та гомозиготні ТТ асоційовані переважно із тяжкими формами акне.

### Список літератури

- Кутасевич Я.Ф., Бронева І.М. Сучасні аспекти лікування акне у жінок репродуктивного віку // Дерматологія та венерологія. — 2015. — № 3 (69). — С. 78–79.
- Миронов А.Ю., Терехова Ю.Б., Юрченко А.И. Этиопатогенетические аспекты терапии угревой болезни // Дерматология. — 2008. — № 2. — С. 13–14.
- Санакоева Э.Г., Масюкова И.В., Ильина И.В. и др. Современная терапия акне и акнеформных дерматозов // Рос. журн. кож. и вен. бол. — 2013. — № 6. — С. 37–42.
- Araviiskaia E., Dreno B. The role of topical dermatocosmetics in acne vulgaris // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2016. — N 30. — P. 926–935.
- Vaumann I.S., Oresajo C., Yatskayer M. et al. Comparison of clindamycin 1 % and benzoyl peroxide 5 % gel to a novel composition containing salicylic acid, capryloyl salicylic acid, HEPES, glycolic acid, citric acid and dioic acid in the treatment of acne vulgaris // J. Drugs Dermatol. — 2013. — N 12. — P. 266–269.

Таблиця 1. Кількість елементів висипки у хворих із середньотяжким (групи Іа, Іаа) та тяжким (групи Ів, ІІв) акне до початку лікування

Група	Папули	Пустули	Комедони	Кісти	Вузли
Іа (n = 20)	10–15	3–4	> 30	—	—
Іаа (n = 21)					
Ів (n = 19)	> 20	> 10	—	1–5	До 10
ІІв (n = 18)					

Таблиця 2. Кількість хворих із середньотяжким (групи Іа, Іаа) та тяжким (групи Ів, ІІв) акне залежно від ефективності лікування

Група	«Чиста шкіра»	«Практично чиста шкіра»	«Значне очищення шкіри»
Іа (n = 20)	14	5	1
Іаа (n = 21)	7	6	8
Ів (n = 19)	12	2	5
ІІв (n = 18)	3	7	8

2. У хворих, що отримували нікотинамід у рибозид як системну терапію була значно вища ефективність лікування порівняно із пацієнтами, яким призначали тільки топічну терапію.

3. У більшості пацієнтів обох підгруп, що отримували нікотинамід у рибозид та мали позитивну реакцію на лікування (повне й практично повне очищення шкіри) виявлено мутації за одним або кількома досліджуваними генами, що дає підстави припустити вплив нікотинамід у рибозиду на патогенетичні зміни, спричинені генними мутаціями.

- Cao H., Yang G., Wang Y. et al. Complementary therapies for acne vulgaris // Cochrane Database. — 2015. — N 19. — P. 1.
- Decker A., Graber E.M. Over-the-counter acne treatments: a review // J. Clin. Aesth. Dermatol. — 2012. — N 5. — P. 32–40.
- Di Landro A., Cazzaniga S., Parrazzini F. et al. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk moderate to severe acne in adolescents and young adults // J. Am. Acad. Dermatol. — 2012. — N 67. — P. 1129–1135.
- Dreno B., Araviiskaia E., Berardeska E. et al. The science of dermatocosmetics and its role in dermatology // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2014. — N 28. — P. 1409–1417.
- Dreno B., Pola E., Pawin H. Development and evaluation of Global Acne Severity Scale (GEA Scale) suitable for France and Europe // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2011. — N 1 (25). — P. 43–48.
- Emanuele E., Bertona M., Altabas K. et al. Antiinflammatory effects of a topical preparation containing nicotinamide, retinol, and 7-dehydrocholesterol in patients with acne: a gene expression study // Clin. Cosmet. Invesig. Dermatol. — 2012. — N 5. — P. 33–37.



12. Ghodsi S.Z., Orawa H., Zouboulis C.C. Severity and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based stud // J. Invest. Dermat. — 2009. — N 129 (9) — P. 2136–2141.
13. Green B.A., Yu R.J., Van Scott E.J. Clinical andcosmoceutical uses of hydroxyacids // Clin. Dermatol. — 2009. — N 27. — P. 495–501.
14. Hay R.J., Johns N.E., Williams H.C. et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. — 2013. — N 134 (6). — P. 1527–1534.
15. Kar B.R., Tripathy S., Panda M. Comparative study of oral isotretinoin versus oral isotretinoin + 20 % salicylic acid peel in the treatment of active acne // J. Cutan. Aesthetic. Surg. — 2013. — N 6. — P. 204–208.
16. Khodaeiani E., Fouladi R.F., Altabas M. et al. Topical 4 % nicotinamide vs 1 % clindamycin in moderate inflammatory acne vulgaris // Int. J. Dermatol. — 2013. — N 52. — P. 33–37.
17. Lai Y., Gallo R. Toll-like receptors in skin infections and inflammatory diseases // Infect. Disord. Drug Targets. — 2008. — N 8 (3). — P. 144–155.
18. Misery L. Consequences of psychological distress in adolescents with acne // J. Invest. Dermatol. — 2011. — N 131 (2). — P. 290–292.
19. Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. European evidence-based (S 3) guidelines for the treatment acne // JEADV. — 2012. — N 26 (Suppl. 1). — P. 1–29.
20. Pivaresi A., Bodai L., Rethi B. et al. Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes // Int. Immunol. — 2003. — N 15. — P. 721–730.
21. Rademaker M., Wishart J.M., Birchall N.M. Isotretinoin 5 mg daily for low-grade adult acne vulgaris — placebo-controlled, randomized double-blind study // JEADV. — 2014. — N 28. — P. 747–754.
22. Shahmoradi Z., Iraj F., Siadat A.H., Ghorbaini A. Comparison of topical 5 % nicotiamid gel versus 2 % clindamycin gel in the treatment of the mild-moderate acne vulgaris: a double-blinded randomized clinical trial // J. Res. Med. Sci. — 2013. — N 34. — P. 434–437.
23. Shalita A.R., Del Rosso J.Q., Webster G.F. Acne vulgaris. — Inform. Healthcare, 2011. — 228 p.
24. Sharad J. Glycolic acid peel therapy — a current review // Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. — 2013. — N 6. — P. 281–288.
25. Taylor M., Gonzalez M., Porter R. Pathway to inflammation: acne pathophysiology // Eur. J. Dermatol. — 2011. — N 21 (3). — P. 323–333.
26. Ulvestad M., Bjerthness E., Dalgard F., Halvorsen J.A. Acne and dairy products in adolescence: results from a Norwegian longitudinal study // JEADV. — 2017. — N 31. — P. 530–536.
27. Vos T., Flaxman J.D. Years lived with disability for 1160 sequelae of 289 diagnosis and injures 1990–2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010 // Lancet. — 2012. — N 9859. — P. 2163–2196.
28. Yoon J.Y., Kwon H.H., Min S.U. et al. Epigallocatechin-3-gallate improves acne in humans by modulating intracellular molecular targets and ingibiting Pacnes // J. Invest. Dermatol. — 2013. — N 133. — P. 429–440.

А.В. Петренко

*Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев*

## Алгоритм лечения акне с учетом патогенетических составляющих

**Цель работы** — изучить взаимосвязь между разновидностями генных полиморфизмов и реакцией на патогенетическое лечение.

**Материалы и методы.** Результаты исследования основаны на данных молекулярно-генетического исследования и лечения 78 больных с акне среднетяжелой и тяжелой степени. Больные были разделены на две группы в зависимости от терапии. Каждая группа была также разделена на две подгруппы в зависимости от степени тяжести заболевания.

**Результаты и обсуждение.** У больных акне, получавших системную терапию никотинамида рибозидом, наблюдались значительно лучшие результаты лечения по сравнению с пациентами, получавшими только местную терапию. Лучший эффект от лечения никотинамида рибозидом отмечен у пациентов с мутациями в одном или нескольких генах.

**Выводы.** Прием никотинамида рибозидом больными с генными мутациями имел положительный эффект на течение заболевания.

**Ключевые слова:** акне, никотинамида рибозид, TLR4, IL-1 $\beta$ , IL-8.

A.V. Petrenko

*P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv*

## Algorithm of acne treatment with consideration of pathogenetic components

**Objective** — to explore the relationship between variations of genetic polymorphisms and response to pathogenic treatment.

**Materials and methods.** Results of the study are based on data of molecular genetic examination and treatment of 78 patients with acne of medium and severe degrees. Patients were divided into two groups according to treatment prescribed to them. Each group was also divided into two subgroups depending on the severity of the disease.

**Results and discussion.** In acne patients receiving systemic therapy with nicotinamide riboside there were significantly better outcomes compared to those receiving only local therapy. The best therapeutic effect of nicotinamide riboside was observed in patients with mutations in one or more genes.

**Conclusions.** Therapy with nicotinamide riboside had positive effect on course of disease in patients with gene mutations.

**Key words:** acne, nicotinamide riboside, TLR4, IL 1 $\beta$ , IL 8.

### Дані про автора:

**Петренко Анастасія Вадимівна**, аспірант кафедри дерматовенерології НМАПО імені П.Л. Шупика 04209, м. Київ, вул. Богатирська, 32. E-mail: anastasiia.vpetrenko@gmail.com