

Conclusions. The epidemiological observations have shown that with aging bone loss increases and tooth loss is not only a consequence of aging, but also the result of various teeth and jaws diseases, mainly periodontal disease, caries and its complications.

Key words: dental diseases, features, elderly and senile people.

Ведомости об авторе:

Павленко Элла Михайловна – очный аспирант кафедры терапевтической стоматологии ИС НМАПО имени П.Л.Шупика. Адресс: Киев, бульвар Шевченка, 1.

УДК 616.5

© А.В. ПЕТРЕНКО, 2014

А.В. Петренко

СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ ТА ТЕРАПІЮ АКНЕ

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л.Шупика

Мета. Вивчити сучасну наукову літературу щодо патогенезу та лікування акне.

Результати. Проведено вивчення літератури по проблемі патогенезу та лікування акне на підставі 23 літературних джерел за період з 2004 по 2013 роки.

Висновок. В сучасній літературі подані наукові дані щодо гормональних, генетичних та імунологічних змін в патогенезі акне, що сприяє розробці алгоритму лікування.

Ключові слова: акне, патогенез, *Propionibacterium* акне.

ВСТУП

Акне – це хронічне мультифакторіальне захворювання апарату сальних залоз, що маніфестує переважно в пубертатному віці і характеризується гіперпродукцією шкірного сала, порушенням процесів фолікулярної кератинізації, колонізацією *Propionibacterium* акнес та запаленням, і є одним з найбільш розповсюджених захворювань людства [15].

За різними даними, близько 70-95% представників людської популяції хоча б раз у житті мали епізод акне. Зазвичай такі епізоди трапляються у підлітковому віці і тривають в середньому 4-5 років. У окремих випадках епізоди захворювання тривають до 10-12, а іноді до 50 років, переходячи з підліткового та юнацького в зрілий вік, супроводжуючись вираженим запаленням, утворенням кист та вузлів і наслідками у вигляді рубцювання [23].

Близько 95%-100% юнаків та 83%-85% дівчат віком 16-17 років хворіють на акне. [3] Незважаючи на це, захворювання має тенденцію до самостійного розрешення у багатьох випадках [4]. У віці 40 років лише 1% чоловіків та 5% жінок хворіють на акне [5].

Акне при відносно незначних порушеннях фізичного стану суттєво погіршують емоційну та соціальну складові якості життя, особливо серед підлітків та молоді. Це нерідко стає причиною депресії, дисморфобії, а в окремих випадках – й суїцидальних спроб. З цієї причини ступінь негативного впливу акне на якість життя часто не корелює з об'єктивним станом пацієнтів.

Патогенез акне

Передумовою для виникнення акне є жирна шкіра або надлишкова продукція шкірного сала [20]. Продукція шкірного сала не пов'язана с гормональними порушеннями і рівень тестостерону зазвичай нормальний. Порушення продукції шкірного сала пов'язані з гіперчутливістю до різноманітних рецепторів, надмірної реактивності ферментних систем, що втягнуті у внутрішньоклітинну продукцію андрогенів в межах сальних залоз та/або кератиноцитів, або прямого чи непрямого впливу *P.acnes*.

Першим рецептором, вплив якого на акне було доведено, є андрогенний рецептор. Фермент типу 15 α редуктаза конвертує циркулюючий тестостерон у дигідротестостерон, який зв'язується зі специфічним рецептором у сальній залозі та активує гени, що відповідають за продукцію шкірного сала. Сальна залоза поводить себе як незалежний периферичний ендокринний орган, що експресує відповідні рецептори:

- рецептори нейромедіаторів. Під час стресу субстанція P вивільняється у великій кількості з нервових закінчень, що оточують сальні фолікули;

- рецептори кортикотропін-релізінг гормону (КРГ), продукція якого стимулюється *P.acnes* та стресом [10];

- рецептори α меланоцит-стимулюючого гормону (α -МСГ), який залучений до ліпогенезу, метаболізму андрогенів та вивільнення цитокінів;

- рецептор активації проліферації пероксисом (РАПП α , β та γ), що є внутрішньоклітинним гормональним рецептором, який формує гетеродимери з рецепторами ретиноївої кислоти та здійснює регуляторний вплив на себоцити та ліпогенез [18];

- рецептор інсуліноподібного фактора росту та гістамінові рецептори першого типу.

P. acnes безпосередньо залучена до підвищення продукції шкірного сала себоцитами [11]. Себоцити піддаються дії інсуліну та різних фракцій *P. acnes*, що підвищує кількість ліпідних крапель та тріацилгліцеролу [21]. Таким чином, *P. acnes* може стимулювати продукцію шкірного сала сальними залозами, в той самий час, коли ріст *P. acnes* стимулюється надлишком продукції шкірного сала, утворюючи замкнене коло.

Шкірне сало, продукване сальними залозами у хворих на акне містить велику кількість скваленів, воскових ефірів та тригліцеридів. Шкірне сало сприяє росту *P.acnes* та постачає цей мікроорганізм необхідними поживними речовинами. Механізм, що лежить в основі цього процесу залишається незрозумілим. Відповідно до гіпотези [14], надлишок шкірного сала асоційований із зниженням епідермальної втрати води, що в свою чергу погіршує захист проти шкірних інфекцій та підсилює ріст мікроорганізмів у сальній фолікулі. Шкірне сало, продукване у пацієнтів з акне є подразником, оскільки ферменти *P.acnes* конвертують тригліцериди у фолікулі сальної залози до прозапальних вільних жирних кислот та пероксидів сквалену, які стимулюють кератиноцити до вивільнення прозапальних цитокінів (лейкотрієни B4) [13].

Формування комедонів є результатом змін у проліферації та диференціації кератиноцитів, що викликані регуляторними змінами у експресії таких молекул, як: інтегрини кератиноцитів, філаггрін, інволюкрин та деякі типи кератину [16]. Деякі з цих змін відбуваються під впливом *P.acnes*. Було доведено, що *P.acnes* сприяє диференціації кератиноцитів шляхом зниженням регуляції

експресії диференціації кератину 1 та 10 та підвищенню регуляції експресії інтерлейкінів, кератину 17 та трансглутамінази. У хворих на акне рецептор фактору росту фібробластів типу 2 може бути залученим до диференціації кератиноцитів, а рецептор інсуліноподібного фактору росту типу 1 може регулювати проліферацію кератиноцитів [17]. Кератиноцити також мають здатність до метаболізму андрогенів та холестеролу ферментними системами. Порушення активації деяких з цих ферментних систем можуть змінювати внутрішньоклітинний рівень андрогенів та холестеролу. Таким чином здійснюється вплив на проліферацію та диференціацію кератиноцитів. Утворення шкірного сала також може грати вирішальну роль в патогенезі. Надмірна продукція шкірного сала впливає на концентрацію вільних жирних кислот у вивідній протоці сальної залози. Розбавлення призводить до підвищення співвідношення воскових скваленів над лінолевою кислотою, що сприяє пошкодженню диференціації кератиноцитів. Комедони формуються за умов, якщо порушена десквамація кератиноцитів, за наявності шкірного сала та *P.acnes*, що спричинює обструкцію вивідного протока сальної залози корніфікованою пробкою [6].

Роль *Propionibacterium acnes*. Мікробіоциноз поверхні рогового шару епідермісу складають резидентні мікроорганізми, перманентні та не перманентні групи мікроорганізмів. *Propionibacteria* є панівною та представляє 20-70% перманентної групи. Багато факторів корелює з домінують мікрофлорою рогового шару: місцева анатомія шкіри, склад ліпідів шкірної плівки, рівень рН, секреція поту та шкірного сала [8].

P.acnes це анаеробна Грам-позитивна коринібактерія, яку у нормі знаходять на шкірі. Роль *P.acnes* в патогенезі акне підозрювали протягом багатьох років, не вважаючи специфічною для цього захворювання. Ідентифікація підгруп *P.acnes* допомогла у розумінні ролі цього мікроорганізму [9].

P.acnes має єдину циркулярну хромосому, що кодує 2333 гени. Деякі гени кодують ферменти, що утворюють пори у мембрані клітини, діючи як токсин [1,2]. Їхня активація призводить до запалення тканин. Більш того, геном кодує адгезини, різноманітні білки з високим імуногенним потенціалом [1,2,12]. Повний геном кодує певну кількість генів, що залучені у біосинтезі складових біоплівки таких, як глікотрансфераза, уридин дифосфат-N-ацетилглюкозамін 2-епімераза та протеїни, що біосинтезують полісахариди [1,19].

P.acnes секретує ліпази, хемотаксичні фактори, металопротеази та порфірини, що взаємодіють з молекулярним киснем та утворюють отруйну речовину; зменшення різноманіття кисню та збільшення кількості вільних радикалів спричинюють пошкодження кератиноцитів [1]. Вони також забезпечують *P.acnes* прозапальною потужністю більшою, ніж штами *Streptococcus* та *Staphylococcus*.

Клінічна картина

Клінічна картина може варіювати від помірної комедонної форми акне до фульмінантної, з утворенням рубців.

Для оцінки клінічних проявів акне за основу прийнята класифікація G.Plewig та A.Kligman [1993].

1. Юнацькі акне (*acne juveniles*):

- комедональні акне (*acne comedonica*);
- папулопустулезні акне (*acne papulopustulosa*);

ОГЛЯДИ

- вузловатокістозні акне (*acne nobulocystica*);
 - блискавичні акне (*acne fulminans*).
2. Акне дорослих (*acne adultorum*):
 - пізні акне (*acne tarda*);
 - інверсні акне (*acne inversa*);
 - спортивні акне (*bodybuilding acne*);
 - конглобатні акне (*acne conglobate*).
 3. Акне дитячого віку (*childhood acne*):
 - акне новонароджених (*acne neonatorum*);
 - акне дитячі (*acne infantum*).
 4. Акне, викликані екзогенними причинами (*acne venenata, contact acne*).
 5. Акне, викликані механічними факторами (*acne mechanica*).
 6. Акнеформні висипання.

Акне новонароджених (*Acne neonatorum*) виникає у новонароджених в перші 3-5 днів життя під впливом материнських андрогенів або внаслідок гормонального кризу, зумовленого зниженням естріола в сироватці крові. Клінічно проявляється ізольованими комедонами та папуло-пустулами у ділянці чола, щік, підборіддя, спонтанно регресують через 2-3 тижні.

Акне дитячі (*Acne infantum*) розвиваються у дітей 3-6 місяців у зв'язку, як вважається, з тимчасовою гіперпродукцією тестостерону статевими залозами, а при тривалому перебігу – з вродженою гіперплазією наднирників або пухлиною, що проявляється запальними папуло-пустулами, рідше вузловатокістозними елементами.

Юнацькі акне виникають у пубертатному віці та повністю регресують до 17-20 років. Патологічний шкірний процес має поліморфний характер, проявляючись на тлі себореї множинними відкритими та закритими комедонами при легкому ступені важкості (комедональні акне, *acne comedonica*), з приєднанням запальних міліарних папуло-пустул напівкулеподібної або конічної форми при середньому ступені важкості (папулопустульозні акне, *acne papulopustulosa*) та глибоких кулеподібних вузловато-кістозних елементів, що розв'язуються з утворенням рубців при важкому ступені перебігу (вузловатокістозні акне, *acne nodulosa*).

При конглобатному акне (*acne conglobata*) розвиваються множинні глибокі вузли та абсцеси багряно-синошного кольору, що локалізуються на шкірі обличчя та спини, зливаються у щільні інфільтровані вогнища, при розтині яких формуються фістули, що вирішуються утворенням атрофічних рубців застійно-синошного кольору, плям гіпер- та гіпопигментації. Ця форма характеризується торпідним перебігом та нерідко є резистентною до лікування.

Фульмінантні акне (*acne fulminans*) – важка форма акне, що уражає молодих чоловіків. Клінічно проявляється раптовою появою болісних щільних кулеподібних вузлів, що локалізуються переважно на шкірі тулуба, з явищем загальної інтоксикації (слабкість, головний біль, підвищення температури тіла, артралгії та міальгії, лейкоцитоз та підвищення ШОЕ).

Акне дорослих

Пізні акне (*acne tarda*) проявляються у віці 20-22 років та старше. Клінічно характеризуються комедонами, папулами, пустулами, вузлами, нерідко у поєднанні з андрогенетичною алопецією, гірсутизмом, порушенням менструального цикла, безпліддям. Пізні акне можуть розвиватися при

патології яєчників, наднирників, гіпофіза, а також можуть бути симптомом генетичних захворювань, для виключення яких доцільна консультація гінеколога-ендокринолога та дослідження каріотипу.

Інверсні акне (аспе *inversa*) виникають внаслідок поєданого ураження сально-волосяного фолікула та апокринових потових залоз, проявляються щільними інфільтрованими вузловими елементами, дренажними синусами, фолікулітами волосяної частини голови, рецидивуючим гідраденітом з формуванням келоїдних рубців, свищів, рубцевої алопеції.

Контактні акне розвиваються під впливом екзогенних факторів, що мають комедоногенну дію (косметичні засоби, що містять ланолін, вазелін, рослинні олії, зовнішній контакт із з'єднаннями хлору та інш.), та характеризуються наявністю комедонів, переважно в місцях контакту з провокуючим зовнішнім засобом [22].

Лікування акне. Алгоритм лікування акне включає в себе топічні та системні препарати. Топічна терапія є провідною при лікуванні акне та часто призначається без залучення системних препаратів при легкому перебігу захворювання. Але при середньотяжкому та тяжкому акне системна терапія необхідна.

Серед топічних препаратів при акне використовують наступні:

- бензил пероксид;
- антибіотики (кліндаміцин, еритроміцин);
- ретиноїди (адапален, третиноїн, тазаротен, ізотретиноїн);
- азелаїнова кислота;
- сірка.

Системно використовують:

- антибіотики(тетрацикліни, азітроміцин, триметопрім +/-сульфаметоксазол);
- ізотретиноїн;
- гормональні препарати (оральні контрацептиви) [7].

Алгоритм лікування акне. Легкий перебіг акне. При комедональній формі акне рекомендовано використовувати топічні ретиноїди (адапален, ізотретиноїн, третиноїн). При папуло-пустульозній формі акне (до 10 елементів) використовують топічні ретиноїди в комбінації з топічними антибіотиками.

Середньотяжкий перебіг акне. При папуло-пустульозній (більше 10 елементів) та вузловій формі акне (вузли більше 0,5-1 см) призначають системні антибіотики в комбінації з топічними ретиноїдами та топічними антибіотиками або бензилпероксидом..

Тяжкий перебіг акне. При вузловато-конглобатному перебігу акне призначають системний ізотретиноїн [23].

ВИСНОВОК

Таким чином, в сучасній літературі подані наукові дані щодо гормональних, генетичних та імунологічних змін в патогенезі акне, що сприяє розробці алгоритму лікування.

Література

1. Bruggemann H. Insights in the pathogenic potential of *Propionibacterium acnes* from its complete genome // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 2005. – Vol. 24. – P.67-72.
2. The complete genome sequence of *Propionibacterium acnes*, a commensal of human skin / Bruggemann H., Henne A., Hoster F. [et al.] // *Science.* - 2004. – Vol. 305. – P.671-673.

3. The prevalence of acne vulgaris in adolescence / Burton J.L., Cunliffe W.J., Stafford I., [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 1971. – Vol. 85(2). – P. 119-126.
4. The prevalence of acne in adults 20 years and older / Collier C.N., Harper J.C., Cafardi J.A. [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2008. – Vol. 58(1). – P. 56-59.
5. Cunliffe W.J. Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults / Cunliffe W.J., Gould D.J. // *Br. Med. J.* – 1979. – Vol. 1(6171). – P. 1109-1110.
6. Cunliffe W.J. Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment / Cunliffe W.J., Holland D.B., Jeremy A. // *Clin. Dermatol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 367-374.
7. Goldberg J.D. Acne and Rosacea. Epidemiology, Diagnosis, and Treatment / Goldberg J.D., Berlin A.L. // Manson Publishing. - 2012. – P.15-28.
8. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome / Grice E.A., Kong H.H., Conlan S. [et al.] // *Science.* – 2009. – Vol. 324. – P.1190-1192.
9. Propionibacterium acnes causing delayed postoperative spine infection: Review / Haidar R., Najjar M., Der Boghossian A., Tabbarah Z. // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 42. – P. 405-411.
10. Cutaneous induction of cornicotropin releasing hormone by Propionibacterium acnes extracts / Isard O., Knol A.C., Castex-Rizzi N. [et al.] // *Dermatoendocrinol.* - 2009. - N1. – P.96-99.
11. Involvement of Propionibacterium acnes in the augmentation of lipogenesis in hamster sebaceous glands in vivo and in vitro / Linuma K., Sato T., Aki moto N. [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2009. – Vol. 129. – P. 2113-2119.
12. Variable expression of immunoreactive surface proteins of Propionibacterium acnes / Lodes M.J., Secrist H., Benson D.R. [et al.] // *Microbiology.* – 2006. – Vol. 152 (Pt 12). – P. 3667-3681.
13. Melnik B.C. Role of FGFR2-signaling in the pathogenesis of acne / Melnik B.C. // *Dermatoendocrinol.* – 2009. – N 1. – P.141-156.
14. Sebum analysis of individuals with and without acne / Pappas A., Johnsen S., Liu J.C., Eisinge M. // *Dermatoendocrinol.* – 2009. – N 1. – P.157-161.
15. Shalita A.R. Acne vulgaris / Shalita A.R., Del Rosso J.Q., Webster G.F. // *Informa. Healthcare.* – 2011. – N1.
16. Increased interferon-gamma, interleukin-12p40 and IL-8 production in Propionibacterium acnes-treated peripheral blood mononuclear cells from patient with acne vulgaris: host response but not bacterial species is the determinant factor of the disease / Sugisaki H., Yamanaka K., Kakeda M. [et al.] // *J. Dermatol. Sci.* – 2009. – Vol. 55. – P.47-52.
17. Tenaud I. In vitro modulation of TLR-2, CD1d and IL-10 by adapalene on normal human skin and acne inflammatory lesions / Tenaud I., Khammari A., Dreno B. // *Exp. Dermatol.* – 2007. – Vol. 16. – P.500-506.
18. Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebum production / Trivedi N.R., Cong Z., Nelson A.M. [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2006. – Vol. 126. – P. 2002-2009.
19. New horizons for cutaneous microbiology: the role of biofilms in dermatological disease / Vlassova N., Nah A., Zenilman J.M. [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2011. - Vol. 165. – P. 751-759.
20. Youn S.W. The role of facial sebum secretion in acne pathogenesis: facts and controversies / Youn S.W. // *Clin. Dermatol.* – 2010. – Vol. 28. – P.8-11.

21. Zouboulis C.C. Propionibacterium acnes and sebaceous lipogenesis: a love-hate relationship? / Zouboulis C.C. // J. Invest. Dermatol. – 2009. – Vol. 129. – P. 2093-2096.

22. Клиническая дерматовенерология / под. ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т.II. – С.477-479.

23. Проект уніфікованого протоколу з діагностики та лікування акне. - К.-2013. -А 1.8, А 3.2.

А.В. Петренко

Современное представление о патогенезе и терапии акне

Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П.Л. Шупика

Цель. Изучить современную научную литературу относительно патогенеза и лечения акне.

Результаты. Проведено изучение литературы по проблеме патогенеза и лечения акне на основании 23 литературных источников за период с 2004 по 2013 года.

Вывод. В современной литературе поданы научные данные относительно гормональных, генетических и иммунологических изменений в патогенезе акне, что способствует разработке алгоритма лечения.

Ключевые слова: акне, патогенез, Propionibacterium acne.

A. Petrenko

Modern concepts of acne pathogenesis and therapy

National Medical Academy of Postgraduate Education

Aim. To study modern scientific literature on acne pathogenesis and treatment.

Results. There have been analyzed 23 literary resources on acne pathogenesis and treatment for the period from 2004 to 2013.

Conclusion. The modern literature presents data on hormonal, genetic and immunological changes in acne pathogenesis, which contributes to the development of acne treatment algorithm

Key words: acne, pathogenesis, Propionibacterium acne.

Відомості про автора:

Петренко Анастасія Вадимівна - магістр кафедри дерматовенерології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: Київ, вул. Дорогожицька, 9.

УДК 615.1/3

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2014

В.П.Попович, Н.О.Козіко, Т.А.Буткевич

ОГЛЯД ВІТЧИЗНЯНОГО РИНКУ ІМУНОСТИМУЛЮЮЧИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Вступ. Належно функціонуюча імунна система забезпечує організму людини високий рівень захисту, а її розлади є причиною різних захворювань. Попит на імуностимулюючі лікарські засоби є досить високим.