

## КОСМЕТОЛОГІЯ

УДК 616.53-002.25-085.322:616.15

## РАЦІОНАЛЬНА СПЕЦИФІЧНА СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ

О.М.Шупенько, В.І.Степаненко

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця  
Київський міський шкірно-венерологічний диспансер

**Ключові слова:** вугрова хвороба, системна терапія, ретиноїди, «Акнетін».

**Актуальність теми.** Вугрова хвороба (*acne*) — хронічне поліетіопатогенетичне захворювання, в основі якого лежить ураження пілосебоцейного комплексу шкіри. Вугрова хвороба (ВХ) вражає від 70 до 80% підлітків та молоді й близько 11% дорослого населення старше 25 років. Пік захворюваності ВХ припадає на вік 12-14 років, у дівчат існує тенденція до більш раннього початку. У юнаків і чоловіків дерматоз перебігає частіше у тяжкій формі. Переважними ділянками ураження при ВХ є так звані схильні до акне зони (щоки, ніс, чоло, грудина, спина), де салові залози найбільш активні [17]. Механізми виникнення акне до кінця ще не з'ясовані. Найбільш значущими патогенними факторами акне є аномальна кератинізація вивідних проток сальних залоз, підвищене виділення шкірного сала, що приводить до себореї, мікробна гіперколонізація і запалення [17, 22]. Наявні при ВХ комедони вказують на гіперкератинізацію проток, що призводить до obturacii сальних залоз [4, 12, 18, 22]. Однак механізм гіперпродукції кератиноцитів невідомий. Важливим фактором, що викликає гіперкератоз, можуть бути зміни складу шкірного сала. Визначено ліпиди, найчастіше асоційовані з виникнення вугрів. Це лінолева кислота, вільні жирні кислоти, сквален, сфінгозин. Однак існує точка зору, відповідно до якої проліферація й диференціювання кератиноцитів також регулюється ліпідами. Так, ацетильовані форми сфінголіпідів (кераміди) є промоторами диференціювання кера-

тиноцитів, а сфінгозин і сфінгозилфосфорилохолін активізують їхню проліферацію [3, 22]. Важливим фактором, який також може стимулювати проліферацію кератиноцитів є цитокіни В експерименті показано, що утворення комедонів індукується ІЛ-1а й блокується ІЛ-1 рецептором-антагоністом. [10, 13, 19, 20, 21]. Самої лише підвищеної продукції шкірного сала недостатньо для виникнення акне. Дослідженнями продемонстровано, що у пацієнтів існує значна індивідуальна гетерогенність секреції сальних виділень, що припускає існування «схильних до акне» залоз [7, 14, 22].

Один з патогенних факторів акне — проліферація нормальної флори, особливо *Propionibacterium acnes*. Відзначається високий ступінь кореляції гіперпродукції шкірного сала із чисельністю *P. acnes*, що визначається створенням оптимальної анаеробного середовища для їхнього росту. Проте чіткий зв'язок між кількістю *P. acnes* і ступенем важкості захворювання не встановлений, а також не визначений той поріг кількості *P. acnes*, що відділяє здорову і проблемну шкіру, уражену акне [21]. Проте важливість ролі цих бактерій підтверджується успіхом терапії ВХ антибіотиками, а також даними спостережень про те, що стійкі штами *P. acnes* погіршують результати лікування. Відкритими залишаються питання вірулентності та специфічності цього збудника, а також характер запалення, спричиненого *P. acnes*. У ряді досліджень продемонстровано, що життєздатні *P. acnes* значно підвищують виділення ряду цитокінів: ІФН-В, ІЛ-12 р40 і ІЛ-8 у порівнянні з убитими нагріванням

*P. acnes*, причому ІФН-В — один з незамінних цитокінів, що індукує ефективну імунну відповідь проти бактерій та інших інфекційних агентів [8, 16, 21]. Можливо, в зонах ураження акне наявна локальна гіперпродукція ІФН-В. Ряд дослідників показали, що *P. acne* здорових і хворих на акне однаково викликали вироблення прозапальних цитокінів. Це дає підстави припустити, що гетерогенність *P. acnes*, про яку точаться дискусії, не є вирішальною в продукції цитокінів [10, 16, 18]. Однак, незважаючи на безпосередній вплив факторів патогенності у розвитку акне, результати численних досліджень довели, що імунна реакція на *P. acnes* важливіша [12, 19, 22, 20, 21]. Подальше вивчення тонких механізмів патогенезу акне прогнозовано відбуватиметься крізь призму проблеми місцевого імунітету. Таким чином, незважаючи на гадану вивченість патогенезу ВХ, досі ще далеко не на всі питання отримані відповіді. Особливої уваги потребує проблема лікування акне. Тактика лікування при ВХ залежить від віку, статі пацієнта, ступеня вираженості й поширеності клінічних проявів захворювання [13, 15]. При легкому ступені тяжкості застосовують тільки місцеву терапію в поєднанні з базовим підходом: топічні ретиноїди, антибіотики, антибактеріальні й протизапальні засоби. При середній тяжкості – місцеві засоби в поєднанні із системними антибіотиками, антибактеріальними препаратами або комбінованими оральними контрацептивами (КОК) у жінок. При важких формах вугрової хвороби показані системні ретиноїди, наприклад, ізотретиноїн. Ізотретиноїн - надзвичайно ефективний препарат для лікування акне, що дозволяє впливати на всі етапи патогенезу ВХ. Метаболізм ізотретиноїну є варіабельним, що потребує індивідуального підбору дози на курс лікування для кожного пацієнта, тобто відстежується міжсуб'єктивна варіабельність. Ізотретиноїн належить до погано розчинних сполук: низька біодоступність при прийомі його усередину натще (до 25%) підвищується після вживання їжі (до 40 %). Рядом досліджень було показано, що ступінь виразності побічних ефектів

при прийманні ізотретиноїну має дозозалежний характер. В теперішній час на вітчизняному ринку з'явилася нова інноваційна форма ізотретиноїну – «Акнетін». Цей препарат був розроблений з метою підвищення біодоступності ізотретиноїну, зменшення міжсуб'єктивної варіабельності при його застосуванні, зниження ймовірності виникнення побічних ефектів. Фармакологічні властивості «Акнетіну» достатньо вивчені. Отримані дані свідчать не тільки про еквівалентність препарату, але й демонструють, що розчинена фракція ізотретиноїну в «Акнетіні» збільшена на 13,5% порівняно з іншими препаратами ізотретиноїну [1]. Результати клінічних досліджень дозволяють визначити переваги «Акнетіну»: зниження числа побічних ефектів за рахунок можливості зниження дози і достатню ефективність лікування, меншу залежність від правильності прийому препарату [1, 2].

**Мета дослідження** – вивчення клінічної ефективності препарату «Акнетін» при лікуванні хворих на вугрову хворобу з середньо-тяжким та тяжким ступенем клінічних проявів.

**Матеріал і методи дослідження.** Під нашим спостереженням перебувало 35 хворих на вугрову хворобу у віці від 17 до 32 років (чоловіків - 16, жінок – 19). Хворим були роз'яснені можливі побічні ефекти застосування ізотретиноїну. Жінки дітородного віку давали згоду на необхідність запобігання вагітності за два тижні до призначення препарату, протягом усього курсу лікування й протягом двох місяців після його закінчення. Всі пацієнти, залучені до дослідження, були комплексно обстежені (розгорнутий аналіз крові, аналіз сечі, біохімічні дослідження крові - білірубін, АСТ, АЛТ, показники «ліпідного дзеркала»), у жінок виконували тест на вагітність перед початком терапії й надалі щомісяця в процесі лікування й через 5 тижнів після, при необхідності призначали консультацію суміжних фахівців. За ступені тяжкості дерматозу хворі на вугрову хворобу розподілилися на такі групи: середньо-тяжкий ступінь - 21 чоловік (чоловіків - 9, жінок - 12), тяжкий ступінь (кон-

глобатні акне) - 14 (чоловіків - 7, жінок - 7).

#### Результати та їх обговорення.

Всім пацієнтам призначався препарат «Акнетін» як засіб системної терапії з індивідуальним дозуванням відповідно до тяжкості перебігу та клінічних особливостей: 0,4 мг/(кг•добу) при середньотяжкому перебігу ВХ; 0,4-0,8 мг/(кг•добу) при тяжкому перебігу акне. Тривалість фармакотерапії становила від 4 до 8 міс, залежно від добової дози. У 18 (51, 4%) пацієнтів з ВХ на третьому тижні терапії з'явилися нові одиничні пустули. Хворі були заздалегідь попередженні, що загострення на початку лікування є звичайним явищем. Додаткових лікарських засобів не призначалось. Запальні елементи висипки регресували на протязі 4 -10 днів. Всі пацієнти вже наприкінці першого місяця лікування відзначали помітне зниження сальності шкіри та зменшення кількості висипань незапального характеру (відкритих та закритих комедонів). Наступна оцінка результатів лікування здійснювалась в середині курсу лікування (через 2-4 міс., відповідно). Відзначався регрес запальних елементів висипки (папули, пустули, вузли), без утворення рубців, крім цього, продовжувалося очищення шкіри від комедонів. Індивідуальний курс лікування з застосуванням препарату «Акнетін» у обстежених нами пацієнтів коливався від 4 до 8 місяців. Потрібно відзначити, що уже після 2-4 місяців індивідуалізованого курсу терапії відбувся регрес 80-90 % патологічних елементів висипки у 91,4 % пацієнтів. Але для досягнення ремісії пацієнти з середньо-тяжкою та тяжкою формами акне продовжували терапію препаратом «Акнетін» до досягнення кумулятивної дози 100-120 мг/кг. В динаміці прийому «Акнетину» пацієнти відмічали хейліт та сухість шкіри

різного ступеня. З метою зменшення відповідних проявів пацієнтам призначались необхідні місцеві зволожуючі засоби. Такі прояви оцінюються як своєрідний маркер для контролю призначеної терапевтичної дози Акнетину та не були приводом для її зниження. При аналізі біохімічних показників крові у 4 (8,4%) пацієнтів відзначалося незначне збільшення рівня трансаміназ після першого місяця прийому препарату. У загальноклінічному аналізі крові у 3 (6,3%) пацієнтів відзначалося незначне підвищення ШОЄ. Спеціальна корекція дози не проводилася. Всі відхилення в аналізах були транзиторними, і прийшли в норму вже на другому - третьому місяці лікування (на момент повторного візиту пацієнта). В жодному випадку не було необхідності відмінити препарат. Добова доза не була зменшена. У всіх 35 пацієнтів, які пройшли повний індивідуалізований курс терапії препаратом «Акнетін», було досягнуто клінічного одужання. У одного пацієнта, який лікувався з приводу тяжкої форми акне через 5 місяців виник рецидив, але клінічні прояви захворювання визначались як середньо-тяжка форма перебігу акне. Цьому пацієнту була призначена додаткова терапія місцевими ретиноїдами, що сприяло досягненню позитивного клінічного ефекту.

**Висновки.** Результати проведених клінічних досліджень свідчать, що ізотретиноїн є препаратом вибору для лікування вугрової хвороби у випадках тяжкого й середньо-тяжкого клінічного перебігу. Новітній препарат ізотретиноїну «Акнетін» виявив високу терапевтичну ефективність і добру переносимість хворими на вугрову хворобу, що вказує на доцільність широкого запровадження його в терапію при тяжкому та середньо-тяжкому клінічному перебігу цього дерматозу.

#### Список літератури

1. Волкова Е.Н., Осипова Н.К., Григорьева А.А., Платонов В.В. Прогрессивные технологии ведения больных с угревой болезнью и постакне // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2010. - № 3 (38). – С. 89 – 94.
2. Волкова Е.Н., Есимбиева М.Л., Ландышева К.А., Лебедева С.В. Акнетин – инновация ведения больных с акне: предварительные результаты лечения // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2011. - № 1 - С. 84-89.

3. Goilnick H., Cunliffe W., Berson D. et al. Management of acne: a report from a global alliance to improve outcomes in acne // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 2003, - Vol. 49, S1. – P. 37.
4. Guy R., Kealey T. Modelling the infundibulum in acne // *Dermatol.* - 1998. - Vol.196. - P. 32-37.
5. Hautatzt. – 2008. - N 59. - P. 579-589.
6. Hocffler U. Enzymatic and hemolytic properties of *Propionibacterium acnes* and related bacteria // *J. Clin. Microbiol.* - 1977. - Vol. 6. - P. 555-558.
7. Jeremy A.H., Holland D.B., Roberts S.G. et al. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation // *J. Invest. Dermatol.* - 2003. - Vol. 121. - P. 20-27.
8. Jung Y.S., Matsumoto S.E., Yamashita M. et al. *Propionibacterium acnes* acts as an adjuvant in in vitro immunization of human peripheral blood mononuclear cells // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2007. - Vol. 71. - P. 1963-1969.
9. Kim J. Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses // *Dermatol.* - 2005. - Vol. 211. - P. 193-198.
10. Kim J., Ochoa M.T., Krutzik S.R. et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses // *J. Immunol.* - 2002. - Vol. 169. - P. 1535-1541.
11. Kloppenburg M., Verweij C.L., Miltenburg A.M. et al. The influence of tetracyclines on T cell activation // *Clin. Exp. Immunol.* - 1995. - Vol. 102. - P. 635-641.
12. Kurokawa L, Mayer-da-Silva A., Gollnick H., Orfanos C.E. Monoclonal antibody labeling for cytokeratins and filaggrin in the human pilosebaceous unit of normal, seborrheic and acne skin // *J. Invest. Dermatol.* - 1988. - Vol. 91. - P. 566-571.
13. Kuwahara K., Kitazawa T, Kitagaki H. et al. Nadifloxacin, an antiacne quinolone antimicrobial, inhibits the production of proinflammatory cytokines by human peripheral blood mononuclear cells and normal human keratinocytes // *J. Dermatol. Sci.* – 2005. - Vol. 38. - P. 47-55.
14. Layton A.M., Morris C, Cunliffe W.J., Ingham E. Immunohistochemical investigation of evolving inflammation in lesions of acne vulgaris // *Exp. Dermatol.* – 1998. – Vol. 7. – P. 191-197.
15. Leyden J.J. Therapy for acne vulgaris // *N. Engl. J. Med.* – 1997. - Vol. 336. - P. 1156-1162.
16. Mouser P.E., Baker B.S., Seaton E.D., Chu A.C. *Propionibacterium acnes*-reactive T helper-1 cells in the skin of patients with acne vulgaris // *J. Invest. Dermatol.* – 2003. - Vol. 121. - P. 1226-1228.
17. Plewig G., Kligman. *Acne & rosacea*, 3rd ed. – Berlin: Springer, 2002.
18. Thiboutot D.M., Knaggs H., Gilliland K., Hagari S. Activity of type 1 5 $\alpha$ -reductase is greater in the follicular infundibulum compared with the epidermis // *Br. J. Dermatol.* - 1997. - Vol. 136. - P. 166-171.
19. Tsutsui H., Yoshimoto T., Hayashi N. et al. Induction of allergic inflammation by interleukin-18 in experimental animal models // *Immunol. Rev.* - 2004. - Vol. 202. - P. 115-138.
20. Yamanaka K., Tanaka M., Tsutsui H. et al. Skin-specific caspase-1-transgenic mice show cutaneous apoptosis and preendotoxin shock condition with a high serum level of IL-18 // *J. Immunol.* - 2000. - Vol. 165. - P. 997-1003.
21. Yoshimoto T., Takeda K., Tanaka T. et al. IL-12 up-regulates IL-18 receptor expression on T cells, Th1 cells, and B cells: synergism with IL-18 for IFN- $\gamma$  production // *J. Immunol.* - 1998. - Vol. 161. - P. 3400-3407.
22. Zouboulis C.C., Eady A., Philpott M, Goldsmith L.A., Orfanos C, Cunliffe W.C. et al. What is the pathogenesis of acne? // *Exp. Dermatol.* - 2005. - Vol. 14. - P. 143-152.

## **РАЦИОНАЛЬНАЯ СПЕЦИФИЧЕСКАЯ СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ**

Е.Н.Шупенько, В.И.Степаненко

В статье представлены результаты анализа данных современной литературы и оригинальных клинических наблюдений по применению системного ретиноидного препарата

«Акнетин» в ведении пациентов с акне. Показана высокая эффективность данного препарата и хорошая переносимость его пациентами.

### SPECIFIC TREATMENT OF ACNE

O.M.Shupenko, V.I.Stepanenko

The article presents the results of the analysis of contemporary literature and original clinical observations on the use of systemic retinoid medication "Acnetin" in the management of patients with acne. The high effectiveness of this drug and its tolerability by patients are shown.

УДК 616.53-002.282-08-031.81-085.246.9

### ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННЫЕ СРЕДСТВА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ РОЗАЦЕА

Я.А.Полях

*Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького*

**Ключевые слова:** розацеа, синдром эндогенной интоксикации, энтеросорбенты, дезинтоксикационная терапия.

**Актуальность темы.** На современном этапе патогенез розацеа рассматривают как комплекс взаимосвязанных патогенетических звеньев, среди которых выделяют сосудистые и метаболические нарушения, эндокринные дисфункции, патологию внутренних органов. В сложном патогенезе розацеа важную роль занимают экзогенные и эндогенные факторы риска [3]. Увеличивающаяся техногенная экологическая агрессия на организм человека в конечном результате приводит к избыточному накоплению в организме различных соединений, обладающих токсическими свойствами. Воспалительные патологические процессы способствуют образованию биологически активных метаболитов, усилению протеолиза, оказывая сложное влияние на метаболические процессы во всем организме. Бактериальные экзо- и эндотоксины, продукты нарушенного обмена, медиаторы воспаления, тканевые гормоны приводят к активации процессов перекисного окисления липидов, калликреин-кининовой системы, способствует

развитию нарушений гемодинамики, тканевой гипоксии объединяя в себе понятие развития синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) [4]. Выше изложенное и некоторые представленные научные работы позволили нам сделать предположение о возможной роли эндогенной интоксикации в патогенезе розацеа [3, 8]. Одним из наиболее информативных биохимических показателей степени выраженности интоксикации у больных являются промежуточные продукты протеолиза – молекулы средней массы (МСМ). Повышение их концентрации в крови свидетельствует о наличии в организме деструктивных процессов и недостаточной функции органов и систем, обеспечивающих детоксикационную функцию организма. При СЭИ в организме определяется большое количество токсинов с различной молекулярной массой и биологической активностью [1, 6]. Учитывая выше изложенное, целью нашей работы было повышение эффективности терапии розацеа и снижения частоты возникновения рецидивов путем использования дезинтоксикационной терапии направленной на коррекцию показателей эндогенной интоксикации.