

Н.Ю. Резніченко¹, Г.І. Резніченко², О.О. Дюльмезова-Білаш¹¹КУ «Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер» ЗОР²ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Вульгарні та конглобатні акне: резистентність до лікування і можливості її подолання

У статті наведено дані щодо особливостей етіології та патогенезу вульгарних і конглобатних акне, описано клініку різних форм вугрової хвороби. Розглянуто основні причини резистентності вульгарних і конглобатних акне до терапії препаратами топічної та системної дії. Надано алгоритми обстеження і лікування пацієнтів у разі тяжких форм вугрової хвороби та її терапевтичної резистентності. Показано можливості лікування хворих на акне з застосуванням препарату «Акнетін®».

Ключові слова

Акне, лікування, системні ретиноїди, «Акнетін®».

Надзвичайно актуальною проблемою дерматовенерології, сімейної медицини, педіатрії є вульгарні та конглобатні акне. Це захворювання сальних залоз і волосяних фолікулів, функціонування яких пов'язане з впливом багатьох чинників [12, 13].

Вульгарні та конглобатні акне посідають третє місце в структурі дерматологічних захворювань [2, 12]. Серед осіб підліткового та юного віку частота захворювання значно перевищує середньостатистичні показники, досягаючи 80–90 % [6]. У майже 11 % осіб вугрі зберігаються у віці понад 25 років [3, 5]. При цьому у 20 % випадків спостерігаються тяжкі форми захворювання, резистентні до терапії, які можуть в подальшому призводити до появи атрофічних і гіпертрофічних рубців. Несвоєчасне та неадекватне лікування клінічно значущих виявів акне є причиною не лише естетичних недоліків шкіри, а й значних психосоціальних проблем [17, 21].

Самооцінка та сприйняття в колективі особливо гострі в період появи акне, що може сприяти зниженню якості життя, виникненню невротичних і депресивних розладів [10]. Депресивний синдром частіше спостерігається у пацієнтів із тяжкими формами акне, тривожно-фобічний — з однаковою частотою за всіх форм захворювання, неврастенічний — у разі дифузного ураження шкіри. Отже, наслідками вульгарних і конглобатних акне є психосоціальна дезадаптація, дисмор-

фобія, депресія, зниження комунікабельності, успішності, працездатності, самотність і безробіття [9]. Усунення ж естетичних дефектів сприяє регресу психопатологічних розладів.

Вульгарні та конглобатні акне є не лише захворюваннями шкіри, а й наслідком багатогранного комплексу взаємозалежних гістохімічних і органних дисфункцій, передусім зумовлених генетичною схильністю та гормональними змінами.

У останні роки наголошують на важливій ролі генетичних чинників і спадковій схильності до розвитку акне. Наприклад, кістозні акне переважно виникають у мешканців Середземноморського регіону (від Іспанії та Франції до Сирії й Лівану). Генетично зумовленими є гіперандрогенія та підвищена чутливість клітин сальних залоз і волосяних фолікулів до похідних тестостерону [9, 12]. Генетично зумовленими можуть бути не лише процеси зроговіння у волосяному фолікулі, а й зміни хімічного складу шкірного сала. В будь-якому разі в сімейному анамнезі хворих на акне (особливо з тяжкими формами) завжди спостерігається певна родинна схильність до згаданого захворювання, що запускає каскад патофізіологічних змін, які призводять до появи висипки на шкірі. Це свідчить про потребу в залученні «інтенсивної» терапії (тобто застосування системних ретиноїдів) уже на ранніх стадіях виникнення акне у

осіб із обтяженим родинним анамнезом щодо тяжких форм хвороби.

Шкіра є головною ланкою метаболізму стероїдних гормонів, а головними мішенями для них є епідерміс, волосяні фолікули та сальні залози. Низка гормонів (АКТГ, гормони кіркової речовини надниркових залоз, андрогени, прогестерон) стимулюють функціонування сально-волосяних фолікулів, а такі, як естрогени, пригнічують їхню активність.

Основні гормони, що стимулюють секрецію шкірного сала [1]:

- вільний тестостерон (тестикулярного або оваріального походження);
- 4-андростендіон (оваріального або надниркового походження);
- дегідроепіандростерон (надниркового походження);
- прогестерон (попередник тестостерону, естрогенів і адренкортикоїдів).

У період статевого дозрівання порушується співвідношення між андрогенами й естрогенами, що призводить до появи акне — висипань на шкірі. Причому рівень андрогенів у пацієнтів з вульгарними акне зазвичай перевищує середньостатистичну концентрацію в крові здорових осіб аналогічного віку у 1,5–2 рази. Брак корекції гормональних порушень є однією з причин резистентності акне до терапії препаратами системної та топічної дії.

Гіперандрогенія у жінок постпубертатного віку може бути пов'язана з генетичною схильністю, гіпоталамо-гіпофізарними, яєчниковими та наднирковими порушеннями. Крім того, простежується виразний вплив циклічних гормональних змін, пов'язаних із менструальним циклом, на виникнення відповідних висипань на шкірі. Передусім поява вугрів перед менструацією зумовлюється фізіологічно високим рівнем прогестерону в лютеїнову фазу циклу [1]. Такі акне зазвичай самі регресують після завершення менструації, не потребують системної терапії, а призначення адекватного топічного лікування сприяє швидкому усуненню висипань.

Попри вплив андрогенів на секрецію сальних залоз, результати частини досліджень свідчать про те, що немає суттєвої різниці між рівнями андрогенів у плазмі та сечі здорових і хворих на акне одного віку та статі [11, 14]. Ці дані підтверджують важливу роль не лише гормональних змін, а й активності ферментів 17- β -гідроксистероїддегідрогенази, 3- β -гідроксистероїддегідрогенази та 5- α -редуктази у виникненні вугрів. Перших два ферменти метаболізують дегідроепіандростерон і 4-андростендіон у тестостерон, а 5- α -редуктаза переробляє вільний тестостерон

у біохімічно активний дегідротестостерон, який безпосередньо впливає на сальні залози, сприяючи інтенсивному синтезу шкірного сала [1]. Через це у деяких осіб можуть виникати тяжкі форми акне на тлі нормальних рівнів андрогенів у крові.

Отже, з огляду на важливу роль гормональних змін у патогенезі акне пацієнти із середньотяжкими та тяжкими формами хвороби мають бути обстежені щодо рівнів гормонів. Насамперед слід визначати концентрацію вільного тестостерону, 4-андростендіону, дегідроепіандростерону та глобуліну, що зв'яже статеві стероїди. Результати аналізів сприятимуть розумінню провідного патогенетичного механізму виникнення вугрів у кожному випадку та дадуть змогу підібрати оптимальний оральний контрацептив з антиандрогенним ефектом у жінок з гормональними змінами. Крім того, у резистентних до лікування випадках акне бажаним є визначення рівнів лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів, пролактину, прогестерону, естрадіолу, гормонів щитоподібної залози.

Тяжкі, резистентні до стандартної терапії форми акне, а також виникнення їх у передпубертатний та постпубертатний періоди можуть свідчити про ендокринні та гінекологічні захворювання, такі як полікістоз яєчників, гіперплазія надниркових залоз, пухлини головного мозку, яєчників, надниркових залоз. У деяких пацієнтів доцільно провести інструментальні дослідження — УЗД яєчників і надниркових залоз, КТ і МРТ головного мозку.

Таким чином, підвищений рівень андрогенів і висока активність ферментів 5- α -редуктази, 17- β -гідроксистероїддегідрогенази та 3- β -гідроксистероїддегідрогенази призводять до порушення складу і продукції ліпідів у шкірі. Основна частина ліпідів шкіри синтезується у двох зонах:

- 1) безпосередньо в епідермісі (а саме в тільцях Одланда шипоподібного та зернистого шарів), де утворюються ліпіди, які позитивно впливають на шкіру, беруть участь у формуванні водно-ліпідної мантії шкіри, запобігають сухості шкіри, забезпечують нормальне функціонування бар'єра організму з навколишнім середовищем;
- 2) у сальних залозах, де при акне відбувається зумовлена андрогенами гіперпродукція шкірного сала, що має подразнювальні властивості, призводить до себореї та себорейного дерматиту, перешкоджає відлущуванню епітеліальних клітин у протоці сальної залози, створюючи перешкоди для відпливу шкірного сала.

При вульгарних і конглобатних акне спостерігаються також зміни у хімічному складі ліпідів

шкіри — зменшується вміст керамідів, лінолено-вої кислоти, вільних стеролів, збільшується концентрація холестеролсульфату [1]. Найефективнішим методом корекції цих порушень є застосування системного ізотретиноїну, який пригнічує активність сальних залоз із гістологічно доведеним зменшенням їхніх розмірів. Такий механізм дії ізотретиноїну забезпечує високу ефективність не лише при вульгарних і конглобатних акне, але й за тяжкого перебігу себорейного дерматиту.

Черговою ланкою патогенезу акне є підвищення проліферації фолікулярних кератиноцитів з порушеннями їхнього диференціювання, що призводить до фолікулярного гіперкератозу. Збільшення кількості епітеліальних клітин у фолікулярному каналі та недостатня їхня дезінтеграція призводять до закупорювання сальної залози та утворення комедонів. Спершу на шкірі виникають відкриті, а з часом — і закриті комедони. Для запобігання цьому слід використовувати засоби, які нормалізують фолікулярну кератинізацію. Основною групою таких препаратів є системні ретиноїди (ізотретиноїн). Для досягнення стійкого результату щодо комедоноутворення ізотретиноїн призначають на 4—6 міс (курсозна доза).

Закупорювання фолікулярного каналу роговими масами при акне зупиняє доступ повітря до сальної залози та створює анаеробні умови, потрібні для розвитку *Propionibacterium acnes*. Крім того, секрет сальних залоз є сприятливим середовищем для розмноження *Propionibacterium acnes*, а зниження рівня ненасичених жирних кислот послаблює бактерицидні властивості шкірного сала. Таким чином, підвищена продукція шкірного сала сприяє розмноженню *Propionibacterium acnes*, які у 90 % випадків є причиною запальних форм акне [4].

Однак у дослідженнях останніх років йдеться про неоднозначність такого розгляду патогенезу акне. Так, мембранні фракції *Propionibacterium acnes* індукують проліферацію кератиноцитів. При цьому спостерігається надмірна експресія TLR-2 і TLR-4 на кератиноцитах в зонах акне-висипань. Експериментальні дослідження свідчать, що екстракт *Propionibacterium acnes* призводить до зростання експресії TLR-2, TLR-4 і MMP-9 на шарах кератиноцитів [18]. Бактеріальні ліпази пропіоновокислих бактерій зумовлюють гідроліз тригліцеридів шкірного сала з утворенням вільних жирних кислот, надлишок яких також є тригерним фактором гіперкератозу та комедоногенезу з подальшим формуванням акне [3, 9]. Крім того, макрофаги, розташовані по краях акне-елементів, продукують прозапальні

цитокіни через активізацію TLR-2 пропіоновокислими бактеріями [19].

Таким чином, *Propionibacterium acnes*, індукуючи проліферацію кератиноцитів, відіграють важливу роль вже у початкову фазу розвитку акне. Крім цього, шляхом збільшення експресії TLR-2, TLR-4 і MMP-9 вони беруть участь у ініціації та поширенні запальної реакції у сально-волосяному фолікулі.

Роль *Propionibacterium acnes* у патогенезі акне полягає також у продукції ферментів, які зумовлюють деструкцію периферійних тканин, сприяють активації комплементу, TLR-2 і вивільненню таких прозапальних цитокінів, як IL-8, TNF- α , IL-1 β , а також активізації Th17-клітин. *Propionibacterium acnes* становлять собою потужні індуктори Th17- і Th1-відповідей. При цьому вони стимулюють експресію ключових Th17-пов'язаних генів (наприклад, IL-17A, ROR α , ROR γ , IL-17RA, IL-17RC) і є тригерами секреції IL-17. IL-17-експресуючі клітини виявляють у біопсіяx шкіри хворих на акне і їх немає в здорових осіб [16]. При цьому застосування системного ізотретиноїну інгібує диференціацію Th17-клітин, яка індукується пропіоновокислими бактеріями [16]. Завдяки цьому ізотретиноїн справляє виразний лікувальний ефект щодо вульгарних і конглобатних акне, коли немає динаміки на тлі інших видів системної та зовнішньої терапії.

Таким чином, *Propionibacterium acnes* відіграють надзвичайну роль не лише в розвитку запальних форм акне, а й спричинюють і тяжкий перебіг незапальних форм вугрів.

Слід пам'ятати, що *Propionibacterium acnes* можуть існувати у сальних залозах досить довго, попри інтенсивне лікування. Це може мати кілька пояснень, одним з яких є те, що для *Propionibacterium acnes* характерна резистентність до ушкодження нейтрофілами та моноцитами, персистенція в фагоцитарних клітинах, де мікроорганізми тривалий час залишаються життєздатними, попри антибіотикотерапію. Крім того, гіперсекреція шкірного сала не дає змоги створити належну концентрацію антибіотика у сально-волосяному фолікулі [1]. Для зменшення кількості *Propionibacterium acnes* на 10 % у акне-елементах слід призначати щонайменш 3-тижневий курс лікування системними антибіотиками [22]. Це свідчить про переваги топічних форм антибактеріальних препаратів та крайню потребу в першочерговому застосуванні їх саме для лікування запальних акне.

Найефективнішим топічним антибіотиком для лікування акне є кліндаміцин, що входить до складу препарату «Зеркалін®». Він пригнічує синтез білка у чутливих бактерій шляхом зв'я-

Таблиця. Класифікація вугрової хвороби за ступенем тяжкості (згідно з American Academy of Dermatology)

Ступінь	Комедони (відкриті або закриті)	Папули, пустули	Вузли, кісти	Запалення	Рубці, пігментні зміни, келоїди	Психосоціальні ускладнення
I (легкий)	Мало (< 10)	Папули < 10	Немає	Немає	Немає +	+
II (середній)	Багато (10–25)	Папули (10–20), Поодинокі пустули	Немає	Помітне	Немає ++	+
III (тяжкий)	Багато (26–50)	Папули, пустули (21–30)	< 5	Виразне	++ +++ +	++
IV (дуже тяжкий)	Дуже багато (> 50)	Папули, пустули – дуже багато (> 30)	> 5	Дуже виразне	+++ +++ ++	+++

зування з 50S субодиницею рибосом бактерій, перериваючи ранні стадії протеїнового синтезу. Спектр дії кліндаміцину *in vitro* та *in vivo* охоплює не лише анаеробні патогени, такі як *Propionibacterium acnes*, а й більшість грампозитивних бактерій. Слід сказати, що роль мікроорганізмів у розвитку акне не обмежується зростанням обсіменіння *Propionibacterium acnes*, при цьому збільшується питома вага патогенної флори, особливо золотистого та гемолітичного стафілококів, зміщується рівновага в бік дифтероїдів [6]. Після місцевого застосування на шкіру 1 % розчину кліндаміцину гідрохлориду (препарат «Зеркалін®») пригнічується ріст чутливих бактерій, особливо *Propionibacterium acnes*, що робить його незамінним для лікування папулопустульозної форми вульгарних акне.

Таким чином, якщо досить умовно та схематично представити патогенез акне, то виявиться, що генетична схильність, андрогенне стимулювання, підвищене виділення шкірного сала та фолікулярний гіперкератоз призводять до закупорювання сальної залози та утворення відкритих і закритих комедонів, а за рахунок розмноження *Propionibacterium acnes* виникають запальні акне-елементи: папули, пустули, інфільтрати і абсцес.

Окрім генетичних і ендокринних причин розвитку вульгарних і конглобатних акне, великої уваги надають їхнім екзо- та ендогенним чинникам. Розглядаючи екзогенні причини, деякі автори [21] висвітлюють аліментарні фактори, такі як надмірне споживання вуглеводів і жирів, інші [20] ж надають уваги застосуванню гонадотропних, естрогенних, кортикостероїдних гормонів, препаратів йоду, бромю, лігію, хініну, рифампіцину. Акцентують увагу й на механічному подразненні шкіри, схильної до комедоутворення, постійному контакті шкіри з комедогенними агентами, такими як мінеральні масла та масти-

ла, дьоготь, косметика на ланоліновій і вазеліновій основі (жирні креми, пудри, рум'яна, тіні тощо), інсоляція [3].

Нарівні з іншими чинниками перенесена та наявна соматична патологія відіграє суттєву роль у розвитку вульгарних і конглобатних акне, оскільки передусім призводить до виснаження механізмів адаптації у пацієнтів. Найчастішою фоновою патологією при акне є захворювання органів травлення (гострі та хронічні гастрити, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, порушення мікробіоценозу кишечника та ін.) і осередки хронічної (частіше – оториноларингологічної) інфекції [2, 15]. Отже, задля ефективного лікування вульгарних акне та запобігання їхньому рецидиву пильну увагу слід надавати корекції супутньої патології.

Існує велика кількість класифікацій вугрової хвороби, проте бракує єдиної уніфікованої моделі, яку можна було б з успіхом застосовувати як у практичній, так і науковій діяльності. Нині найактуальнішими для практичної діяльності вважають дві класифікації: за ступенем тяжкості та за клінічними формами.

Отже, залежно від кількості та виразності висипань, а також психосоціальних ускладнень виділяють чотири ступені тяжкості вугрової хвороби (таблиця).

При цьому кожна з клінічних форм акне має певні особливості щодо етіологічних чинників. Так, найчастіше у практичній діяльності спостерігаються юнацькі акне. Вони зазвичай уражають у пубертатний період та виникають у 12–13-річному віці у дівчат і 13–14-річному у хлопців. Захворювання розпочинається з появи поодиноких спочатку відкритих, а в подальшому і закритих комедонів на шкірі обличчя. З прогресуванням хвороби кількість висипань збільшується, вони поширюються на все обличчя, а також з'являються на грудях, спині, плечах.

У частини підлітків юнацькі акне обмежуються легким перебігом комедональної форми, іноді з'являються поодинокі запальні акне — папули та пустули. Однак у більшості пацієнтів пубертатного віку захворювання набуває папуло-пустульозної форми з утворенням багатьох запальних акне-елементів, що потребують проведення топічної та системної антибактеріальної терапії.

Останнім часом спостерігається висока резистентність юнацьких акне до лікування з використанням топічних засобів і системних антибіотиків. У таких випадках ми з успіхом призначаємо системні ретиноїди, а саме «Акнетін®». У більшості пацієнтів з папуло-пустульозною формою вугрової хвороби в разі призначення їм системних ретиноїдів виникають сумніви щодо потреби в їхньому застосуванні через можливі побічні дії. Проте в разі значної кількості папул і пустул ми обов'язково проводимо терапію «Акнетіном®», оскільки без неї можуть сформуватися тяжчі форми запальних акне — кісти, вузли, рубці, постзапальні гіперпігментні плями, поширення висипань. Таким чином, терапія «Акнетіном®» показана за середньотяжкого та тяжкого перебігу папуло-пустульозної форми юнацьких акне, якщо не ефективні інші види лікування.

Конглобатні акне (*acne conglobata*) — дуже тяжка форма вугрової хвороби, за якої, крім комедонів, папул і пустул, утворюються численні великі вузли, кісти, абсцеси, розташовані глибоко в шкірі. Кісти заповнені гнійним вмістом. Елементи висипки болісні під час пальпації. Висипання зазвичай не обмежуються однією зоною, а охоплюють обличчя, спину, груди. Після регресу їхніх елементів залишаються великі рубці — атрофічні, гіпертрофічні та келоїдні.

У разі конглобатних акне обов'язковим і першочерговим є призначення препарату «Акнетін®», оскільки інші методи терапії зазвичай не дають належного ефекту. Зволікання у призначенні ізотретиноїну при конглобатних акне — це шлях до значних естетичних дефектів і можливого хірургічного втручання (наприклад, у випадках кістозних елементів). За поєднання конглобатних акне та абсцедуючого й підриваючого фолікуліту і перифолікуліту голови Гофмана з успіхом комбінуємо «Акнетін®» та «Дапсон». При цьому розраховуємо дозу «Акнетіну®», виходячи з маси тіла хворого, а «Дапсон» застосовуємо в дозі від 50 до 150 мг/добу (залежно від тяжкості захворювання). Хоча в останні роки доведено ефективність використання інфліксимабу та адалімумабу, проте вартість такої терапії не дає змоги використовувати її в повсякденній практиці.

Дуже тяжкою формою вугрової хвороби є інверсні акне (*acne inversa*), які характеризують-

ся не лише запаленням сальних залоз, а й вторинним ураженням апокринових потових залоз, котрі також пов'язані з волосяними фолікулами. За згаданої форми акне відбувається розрив стінки волосяного фолікула та утворюється виразний інфільтрат навколо залишків фолікула. Це призводить до розвитку синдрому фолікулярної оклюзійної тетради, який включає такі симптоми: конглобатні акне, гідраденіт, абсцедуючий фолікуліт голови, пілонідальний синус. Інверсні акне спостерігаються у вигляді сімейних та спорадичних форм.

При лікуванні інверсних акне застосовують лише «Акнетін®», оскільки антибактеріальна терапія хоча і справляє позитивний ефект, проте у більшості випадків не запобігає рецидивам хвороби. Це дає змогу не лише усунути симптоми акне, а й є запорукою тривалої ремісії. Для досягнення стійкого ефекту рекомендуємо приймати «Акнетін®» протягом 5–6 міс (до отримання кумулятивної дози).

Українською формою вугрової хвороби є блискавичні акне (*acne fulminans*), які виникають переважно у хлопчиків пубертатного віку. Характерними ознаками є миттєва поява великої кількості запальних акне-елементів (зокрема кіст і вузлів) без утворення нових комедонів, ураження великої площі шкіри (проте висипка з'являється переважно на спині, грудях, плечах і не охоплює обличчя), ознаки загальної інтоксикації (слабкість, головний біль, біль у суглобах, підвищення температури тіла, лейкоцитоз та зростання ШОЕ). Після одужання на шкірі часто утворюються численні рубці. У виникненні блискавичних акне важливу роль відіграють інфекційно-алергічні та токсичні механізми, що потребує відповідної корекції.

Лікування блискавичних акне надзвичайно тяжке. Таких хворих госпіталізуємо в стаціонарне дерматологічне відділення. На першому етапі терапії призначаємо пероральні кортикостероїди з розрахунку 0,5 мг/кг/добу (в перерахунку на дозу преднізолону). Поступово протягом 3–4 тиж знижуємо дозу кортикостероїдів. При цьому тривалість застосування системних кортикостероїдів і дози визначають індивідуально. На 2–3-му тижні лікування рекомендуємо розпочати прийом препарату «Акнетін®». Стартова доза становить 0,3–0,5 мг/кг/добу, а курсова — 120 мг/кг. У разі блискавичних акне ми не призначаємо антибіотики, оскільки вони не справляють позитивного впливу. У хворих, які застосовували «Акнетін®» до досягнення курсової дози, рецидивів майже не спостерігалось. Ми спостерігали лише два випадки рецидивів блискавичних акне після курсу системних ретиноїдів.

На нашу думку, це було пов'язано з неповноцінним дотриманням пацієнтами рекомендацій щодо прийому ретиноїдів. Ми були вимушені призначати повторний курс «Акнетіну®» до досягнення курсової дози 150 мг/кг. При цьому призначали в поєднанні з «Дапсоном» у дозі 100 мг/добу. Комбінована терапія завершилася повним одужанням пацієнтів. За два роки диспансерного нагляду не спостерігали рецидивів хвороби у згаданих хворих.

Пізнє акне у жінок характеризується появою у віці 25–40 років відкритих і закритих комедонів, папул, пустул, рідше — вузлів і кіст з локалізацією на обличчі, а іноді на спині та грудях. Це може бути маркером тяжких ендокринних і гінекологічних захворювань, таких як полікістоз яєчників, аденогенітальний синдром та ін. Тому в разі появи акне у постпубертатний вік, які не залежать від менструального циклу та існують протягом тривалого часу, особливо якщо акне висипання поєднуються з іншими ознаками гіперандрогенії (гірсутизм, андрогенетична алопеція, порушення менструального циклу, аменорея, безпліддя), слід надавати увагу обстеженню пацієнток — дослідженню рівнів гонадотропних і статевих гормонів, проведенню УЗД яєчників і надниркових залоз, консультації акушера-гінеколога. Системне лікування згаданої форми акне значним чином залежить від супутньої гінекологічної патології і зазвичай потребує призначення комбінованих оральних контрацептивів. Саме тому насамперед жінок з пізними акне скеровуємо на консультацію та обстеження до акушера-гінеколога для подальшого призначення антиандрогенних засобів. Крім того, за великої кількості папуло-пустульозних акне, виникнення вузлів і кіст обов'язково призначаємо «Акнетін®». Відтермінування у призначенні системних ретиноїдів у разі пізніх акне, на жаль, досить часто призводить до значних естетичних дефектів (рубців, гіперпігментації) та погіршення якості життя.

Отже, лікування акне є досить складним, що пов'язано з резистентністю хвороби до стандартної терапії [7, 8]. Несвоєчасно розпочате або неадекватне лікування призводить до трансформації захворювання в тяжчу форму та до розвитку ускладнень у вигляді атрофічних, гіпертрофічних або колоїдних рубців. Під час вибору тактики лікування хворих на акне потрібно враховувати основні патогенетичні ланки, особливості клінічної картини та ступінь тяжкості захворювання. У разі вибору методів корекції акне слід також ґрунтуватися на особливостях анамнезу й попередньої терапії.

У жінок лікування слід проводити з урахуванням гінекологічного анамнезу (передменст-

руальні загострення акне, дисменорея, захворювання статевої сфери, вагітність, пологи та ін.). Для нормалізації гормональних порушень у хворих на акне жінок з клінічними виявами гіперандрогенії або за наявності розладів менструального циклу показане призначення комбінованих оральних контрацептивів з антиандрогенним ефектом після консультації акушера-гінеколога.

Вибір антибактеріального препарату системної дії залежить від ступеня тяжкості акне, тривалості захворювання, індивідуальної чутливості мікроорганізмів та ін. Деякі антибактеріальні препарати, крім прямої бактерицидної дії, мають неспецифічний протизапальний ефект [4]. Антибіотики тетрациклінового ряду та макроліди здатні впливати на анаеробну мікрофлору, пригнічують хемотаксис і макрофагальну активність нейтрофілів, бактеріальний ліполіз і синтез бактеріального білка в основному середовищі, що спостерігається в разі вульгарних і конглобатних акне [4]. Доведено модулювальну дію тетрацикліну на продукцію цитокінів (інтерлейкіну-1), що відповідають за ініціацію процесу запалення [17].

Разом із тим неконтрольоване застосування антибіотиків призводить до розвитку резистентних штамів мікроорганізмів і зниження ефективності лікування. Проблема медикаментозної терапії акне полягає і в тому, що антибактеріальні препарати сприяють прогресуванню симптомів, зумовлених мікотичною інфекцією. За неефективності системної антибактеріальної терапії акне слід застосовувати ретиноїди, які впливають на різні механізми виникнення акне [4].

За тяжкого перебігу юнацьких і пізніх акне, конглобатних, блискавичних, інверсних акне застосування зовнішньої терапії та антибіотиків системної дії не може забезпечити належний ефект. Усі ці випадки є показанням до невідкладного застосування ізотретиноїну. Слід пам'ятати, що в разі низького терапевтичного ефекту від топічного лікування і використання системних антибіотиків навіть за середньотяжких форм акне потрібно застосовувати системні ретиноїди.

На нашу думку, медикаментом вибору для лікування тяжких форм, а також резистентних до інших видів терапії середньотяжких акне є «Акнетін®», оскільки він розроблений за унікальною технологією LIDOSE. Капсула LIDOSE дає змогу досягти еквівалентного плазматичного рівня ізотретиноїну за нижчої дози активної речовини, тобто знизити ризик побічних дій, зменшити курсову дозу ізотретиноїну на 20 % за збереження ефективності препарату. Крім того, завдяки інноваційній технології LIDOSE біодоступність «Акнетіну®» значно менше залежить

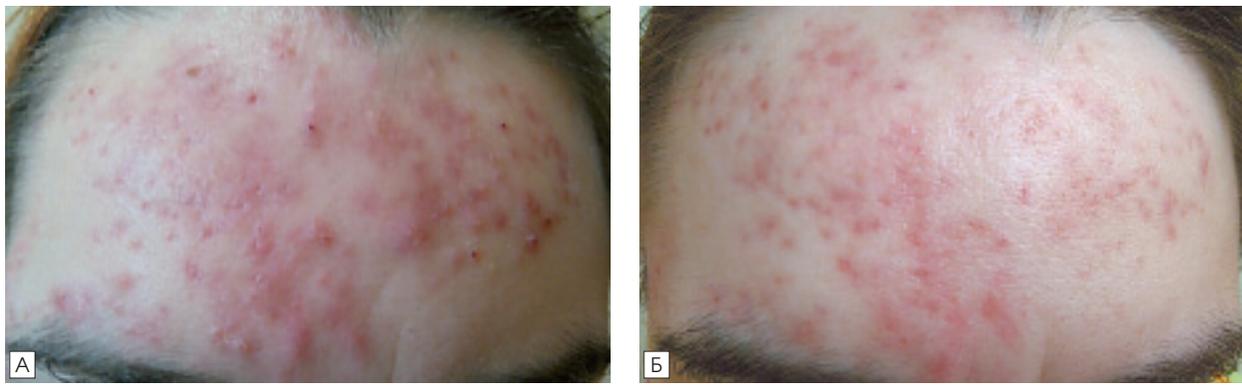


Рис. 1. Пацієнтка Л., 22 роки. Діагноз: юнацькі акне, папуло-пустульозна форма, тяжкий перебіг
А — до початку лікування препаратом «Акнетін®»; Б — через 1,5 міс після лікування.

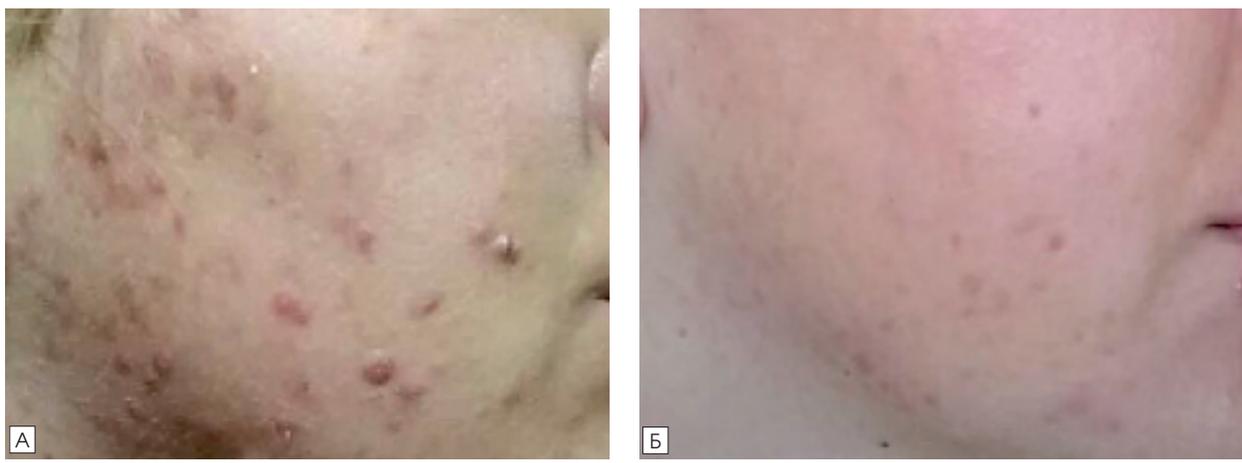


Рис. 2. Пацієнтка Д., 37 років. Діагноз: пізні акне
А — до початку лікування препаратом «Акнетін®»; Б — через 2 міс після лікування.



Рис. 3. Пацієнтка Д., 19 років. Діагноз: конглобатні акне
А — до початку лікування препаратом «Акнетін®»; Б — через 2 міс після лікування.

від його застосування під час їди. Ми спостерігаємо високу ефективність згаданого препарату навіть у тих випадках, коли пацієнти забувають про вживання ліків з прийомом їжі.

На власному досвіді ми впевнились у можливості безпечного застосування «Акнетину®» не лише у дорослому віці, а й у дітей віком від 12 років. При цьому застосовували стартову дозу від 0,4 до 0,5 мг/кг добу. В окремих випадках у край тяжких атипичних акне у дорослих починали лікування з вищих доз (до 0,8 мг/кг). Стартову дозу підбирали індивідуально залежно від форми захворювання, ступеня тяжкості, супутньої патології та інших видів терапії, що проводили хворим.

Під час призначення препарату «Акнетин®» для підвищення комплаєнтності лікування з пацієнтами проводили бесіди, пояснювали потребу в прийомі капсул під час їди раз або двічі на добу. У разі пропуску прийому препарату хворим забороняли приймати подвійну дозу.

На початку застосування «Акнетину®» нерідко спостерігалось короткочасне загострення акне. Проте у нашій практиці не було жодного випадку, коли через загострення акне потрібно було відмовлятися від лікування. Ефективність терапії і побічні дії у різних хворих були не однаковими, тому через 4 тиж терапії індивідуально підбирали дозу (від 0,3 до 0,8 мг/кг/добу). Високі добові дози призначали у край тяжких випадках акне (наприклад, при конглобатній або блискавичній формі). Стандартний курс лікування тривав від 20 до 24 тиж (до кумулятивної дози — 100–120 мг/кг). При цьому майже не спостерігали значних побічних симптомів. Частина хворих скаржилася на сухість шкіри та слизових оболонок на тлі прийому «Акнетину®», через що потрібно було застосовувати емолієнти і краплі для очей на основі гіалуронової кислоти. Завдяки цьому швидко полегшувалася переносність. У нашій практиці був один випадок призначення «Акнетину®» за наявності відносних

протипоказань до його застосування. Це був хворий з у край тяжким конглобатним акне, резистентним до інших засобів, та синдром Жильбера. Попри захворювання печінки з граничними значеннями АЛТ і АСТ, довелося долучити до терапії «Акнетин®» у зв'язку з тяжким перебігом вугрової хвороби. Та навіть у цьому випадку не спостерігали підвищення рівня печінкових трансаміназ протягом курсу терапії. Хоча в разі призначення системних ретиноїдів слід бути в край обережними і кожних 2 тиж контролювати функцію печінки.

У більшості випадків акне вистачало одного терапевтичного курсу препаратом «Акнетин®». Для профілактики рецидивів по завершенні курсу лікування рекомендували прийом вітаміну А (ретинолу ацетату або ретинолу пальмітату) протягом 14–30 днів у стандартних дозах (3300–6600 МО на добу).

Слід сказати, що випадки рецидивів вугрової хвороби після повноцінного курсу лікування «Акнетином®» у край рідкі. Використання цього препарату забезпечує регрес акне-елементів, зменшення або повне усунення себореї і є золотим стандартом лікування тяжких форм вугрової хвороби. Клінічні приклади ефективності «Акнетину®» з особистої практики наведено на рис. 1–3. Отже, навіть за відносно короткий термін застосування препарату вдавалося досягти значних клінічних результатів, усунути як запальні акне, так і комедони.

Таким чином, менеджмент вугрової хвороби є непростим завданням і зазвичай потребує консультації не лише дерматовенеролога, а й інших спеціалістів (акушера-гінеколога, ендокринолога, гастроентеролога та ін.), проведення численних досліджень гормонального стану, інструментального дослідження різних органів і систем організму. Лікування акне потребує комплексного підходу з обов'язковим застосуванням системних ретиноїдів у разі тяжкого перебігу та резистентності до інших видів терапії.

Список літератури

1. Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С. Практическая дерматокосметология: учеб. пос.— М.: Медицина, 2003.— 400 с.
2. Дюдюн А.Д., Свирид С.Г., Полион Н.Н. Применение динедола, мератина и лактопита форте в комплексной терапии больных с акне // Новости медицины и фармации в Украине.— 2005.— № 16.— С. 10–14.
3. Калужная Л.Д., Шармазан С.И., Копаниця О.М. Лікування вульгарних вугрів: метод. реком.— К., 2002.— 32 с.
4. Кубанова А.А., Самсонов В.А., Забненкова О.В. Современные особенности патогенеза и терапии акне // Вест. дерматол. и венерол.— 2003.— № 1.— С. 9–15.
5. Кутасевич Я.Ф., Маштакова И.А. Опыт лечения тяжелых форм угревой болезни // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2011.— № 3 (42)— С. 66–72.
6. Кутасевич Я.Ф., Маштакова И.А., Багмет А.Н. Микробиоценоз кожи у больных угревой болезнью и пути его коррекции // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2003.— № 1 (8)— С. 43–47.
7. Пат. 24283 Україна, МПК А61К 31/195 Спосіб лікування хворих на вугрову хворобу / Н.Ю. Резніченко.— Заявл. 08.02.07, опубл. 25.06.07 Бюл. № 9.
8. Пат. 24317 Україна, МПК А61Р 17/00 Спосіб лікування вугрової хвороби / Н.Ю. Резніченко.— Заявл. 19.02.07, опубл. 25.06.07 Бюл. № 9.
9. Проценко Т.В., Андрашко Ю.В., Грищенко О.В. Взаимосвязь здоровья кожи и репродуктивной системы в кон-

- тексте актуальних проблем сучасної дерматокосметології // Здоров'я України.— 2007.— № 6.— С. 65–66.
10. Резніченко Н.Ю. Вплив соціально-економічних та психологічних чинників на розвиток та перебіг вугрової хвороби у жінок юного віку // Медико-соціальні проблеми сім'ї.— 2007.— Т. 12, № 3.— С. 59–64.
 11. Резніченко Н.Ю. Порушення нейроендокринної регуляції у хворих на вугрову хворобу // Укр. мед. альманах.— 2007.— Т. 10, № 5.— С. 160–163.
 12. Резніченко Н.Ю. Сучасні погляди на проблему та лікування вугрової хвороби.— Запоріжжя: «Просвіта», 2008.— 108 с.
 13. Резніченко Н.Ю., Дюдюк А.Д. Сучасні аспекти етіопатогенезу вугрової хвороби // Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія.— 2007.— № 1–4.— С. 169–174.
 14. Резніченко Н.Ю., Резніченко Ю.Г., Резніченко Г.І., Пашенко І.В. Вітамінпрофілактика та вітамінотерапія мешканців промислових центрів.— К.: ТОВ «Людопринт Україна», 2013.— 108 с.
 15. Степаненко В.І., Іванов С.В. Крем «Розамет» у лікуванні розацеа, баланопоститу та вульвовагініту // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2014.— № 2 (53)— С. 119–125.
 16. Agak G.W., Qin M., Nobe J.W. Propionibacterium acnes induces an IL-17 response in acne vulgaris that is regulated by vitamin A and vitamin D // J. Invest. Dermatol.— 2014.— N 134 (2).— P. 66–373.
 17. Collier C.N., Harper J.C., Cafardi J.A. The prevalence of acne in adults 20 years and older // J. Am. Acad. Dermatol.— 2008.— N 58 (1).— P. 56–59.
 18. Jugeau S., Tenaud I., Knol A.C. Induction of toll-like receptors by Propionibacterium acnes // Br. J. Dermatol.— 2005.— N 153 (6).— P. 1105–1113.
 19. Kim J., Ochoa M.T., Krutzik S.R. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses // J. Immunol.— 2002.— N 169 (3).— P. 1535–1541.
 20. Leyden J.J. Current issues in antimicrobial therapy for the treatment of acne // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2001.— Vol. 15 (Suppl. 3).— P. 51–55.
 21. Smith R.N., Mann N.J., Braue A. The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: a randomized, investigator-masked, controlled trial // J. Am. Acad. Dermatol.— 2007.— N 57 (2).— P. 247–256.
 22. Webster G.F. Inflammatory acne // Int. J. Dermatol.— 1990.— Vol. 29.— P. 313–317.

Н.Ю. Резніченко¹, Г.І. Резніченко², О.А. Дюльмезова-Белаш¹

¹ КУ «Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер» ЗОС

² ГУ «Запорізька медична академія післядипломного образования МЗ України»

Вульгарные и конглобатные акне: резистентность к лечению и возможности ее преодоления

В статье приведены данные об особенностях этиологии и патогенеза вульгарных и конглобатных акне, представлено клиническое описание разных форм угревой болезни. Рассмотрены основные причины резистентности вульгарных и конглобатных акне к терапии препаратами топического и системного действия. Приведены алгоритмы обследования и лечения пациентов в случаях тяжелых форм угревой болезни и ее терапевтической резистентности. Показаны возможности лечения больных акне с применением препарата «Акнетин»®.

Ключевые слова: акне, лечение, системные ретиноиды, «Акнетин»®.

N.Yu. Reznichenko¹, G.I. Reznichenko², O.O. Dyulmesova-Bilash¹

¹ CI «Zaporizhzhya Regional Dermatovenerological Clinical Dispensary» of Zaporizhzhya Regional Council

² SI «Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine»

Acne vulgaris and acne conglobata: resistance to treatment and modern ways of its overcoming

The article presents with the data on the peculiarities of etiology and pathogenesis of acne vulgaris and acne conglobata, as well as a clinical description of various forms of acne. The main causes of the resistance of acne vulgaris and acne conglobata to treatment by topical and systemic medicines are considered. The algorithms of examination and treatment of patients in cases of severe forms of acne and their therapeutic resistance are given. New possibilities of treatment of acne patients with the use of *Acnetin*® are shown.

Key words: acne, treatment, systemic retinoids, *Acnetin*®.

□

Дані про авторів:

Резніченко Наталія Юрївна, д. мед. н., доц., лікар-дерматовенеролог шкірно-венерологічного відділення № 1 КУ «Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер» ЗОС

Резніченко Галина Іванівна, д. мед. н., проф. кафедри акушерства та гінекології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Дюльмезова-Білаш Ольга Олександрівна, лікар-дерматовенеролог шкірно-венерологічного відділення № 3 КУ «Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер»