

Вплив препарату антимікробних пептидів на перебіг акне при терапії системним ретиноїдом

А.Є. Алаторських, П.В. Федорич

Українська військово-медична академія

Резюме

Мета. Визначити вплив препарату антимікробних пептидів на динаміку клінічної картини хворих на акне під час терапії системним ретиноїдом.

Матеріали і методи. Проведено вивчення динаміки показників імунограм та визначення впливу препарату антимікробних пептидів на динаміку клінічної картини у 35 пацієнтів, хворих на акне під час терапії системним ретиноїдом.

Результати. Застосування препарату антимікробних пептидів призвело до нормалізації показників імунограм до референтних значень. У абсолютної більшості хворих на акне – 31 особа (88,6%), які одночасно з терапією системним ретиноїдом, отримували препарат антимікробних пептидів, очікуване погіршення клінічної картини захворювання не відбулось взагалі. У 4 пацієнтів (11,4%) воно відбулось, але значні прояви мав лише 1 пацієнт (2,9%). У 3 пацієнтів (8,5%) загострення акне не було виразним.

Висновки. Використання препарату антимікробних пептидів в комплексному лікуванні хворих на акне є доцільним як для лікування у них імунодефіциту (як коморбідного захворювання), так і для прямої антимікробної дії. Що в кінцевому результаті дає попередження очікуваного погіршення динаміки клінічної картини акне у значної кількості хворих при терапії системним ретиноїдом.

Ключові слова: акне, хронічні захворювання шкіри (дерматози), антимікробні пептиди, імунодефіцит, коморбідність, системний ретиноїд

DOI: 10.33743/2308-10667-2024-4-15-18

Вступ

Акне – це багатофакторіальне, хронічне, запальне захворювання волосяних фолікулів та сальних залоз шкіри [8]. Як правило, уражаються ділянки з підвищеним вмістом сальних залоз: обличчя, груди, спина [9]. Акне є одним з найпоширеніших хронічних рецидивуючих захворювань шкіри, що посідає перше місце в структурі косметологічної патології і третє – за частотою звернення хворих до дерматовенерологічних установ [4]. Аналіз вікових та статевих особливостей акне показав, що це захворювання вражає від 70 до 80% підлітків та молоді та близько 11% населення старіше 25 років, причому у чоловіків дерматоз частіше перебігає у тяжкій формі. Наявність висипів на відкритих ділянках шкіри сприяє значному зниженню самооцінки хворих на акне, розвитку у них стану тривоги, депресії, дисморфобії. Такі люди важко адаптуються у соціальному середовищі, серед них значна частина безробітних та самотніх людей [6].

Згідно Паризької класифікації 2002 року, виділяють 3 ступеня акне [1]: 1 ст – легкий (комедональний та папулопустульозний – до 10 елементів); 2 ст – середній (папулопустульозний – більше 10 елементів та/або вузлуватий – від 5 до 40 елементів); 3 ст – тяжкий (конглобатний – більше 5 вузлів, більше 40 папулопустул).

У патогенезі акне мають значення чотири основні фактори: патологічний фолікулярний гіперкератоз, гіперфункція та гіперсекреція сальних залоз, розмноження *Cutibacterium acnes* на поверхні шкіри та у волоссяних фолікулах, а також запальна реакція навколишніх тканин [2]. На характер, а також обсяг секреції сальних залоз суттєво впливає рівень продукції статевих гормонів, зокрема, андрогенів. Як правило, акне діагностується з урахуванням клінічної картини та даних анамнезу і не потребує додаткових лабораторних чи інструментальних методів діагностики [4]. На розвиток акне також може певним чином впливати і спадковість людини. Сімейність акне сьогодні є доведеним фактом [8].

Менеджмент цього захворювання є складним, тривалим та багатоетапним процесом, що потребує комбінації різних діагностичних і лікувальних методик та індивідуалізованого підходу, а також має враховувати коморбідні захворювання. Акне, як відомо з літературних джерел, часто набувають хронічно-рецидивуючого перебігу та/або резистентності до лікування на тлі імунодефіциту [9]. Зміни імунного статусу у хворих на акне характеризуються Т-клітинною недостатністю – зниження кількості CD3 +, CD4 +, CD8 + лімфоцитів; зниженням рівня IgA на тлі збільшення вмісту

В-лімфоцитів, натуральних кілерів і маркерів активації лімфоцитів (CD25+, CD38+, HLA-DR +) [7].

При хронічних захворюваннях часто відзначається зменшення синтезу антимікробних пептидів (АМП). Вони є важливим компонентом імунної системи людини – це структури, які забезпечують базовий захист, а також стимулюють розвиток імунної системи. Група АМП включає α - і β -дефензини, білок S100, рибонуклеазу та ін. [10]. АМП – це пептиди, які володіють антиінфекційною та антипухлинною активністю: α -дефензини мають переважно антибактеріальні і противірусні властивості; β -дефензини, крім того, активні відносно патогенних грибків, а також здатні проявляти виражену протипухлинну активність [7].

Як показали наші попередні дослідження, сьогодні найбільш перспективними методами лікування хворих на акне, є методи, які передбачають в складі комплексної терапії призначення препаратів, що містять α і β -дефензини, перш за все, з метою нормалізації функціонування їх імунної системи [3].

Пропес® (препарат АМП), розроблений Науково-виробничим підприємством «НІР» (Україна) на сучасному етапі є єдиним зареєстрованим в нашій державі препаратом з імуномодулюючою дією, що містить дефензини. Його отримують з ембріональної тканини великої рогатої худоби в результаті специфічного протеолізу [5]. Препарат АМП стимулює функціональну активність мононуклеарних фагоцитів і клітин – природних кілерів, тобто активізує неспецифічні імунні реакції організму. Він пригнічує продукцію прозапальних цитокінів при алергічних захворюваннях, має виражені антиоксидантні ефекти, покращує функції печінки, пригнічує розвиток пухлинних процесів, сприяє регресії пухлин шляхом їх резорбції, крім того, не володіє мутагенними, ембріотоксичними, тератогенними, пірогенними і гемолітичними властивостями. Однією з істотних переваг препарату АМП є його нетоксичність, що забезпечує, відповідно, велику терапевтичну широту вживання [5].

В медицині препарат АМП рекомендований для лікування різних захворювань, в тому числі, дерматовенерологічних [10]. Здатність відновлювати активну і адекватну роботу імунної системи, регулювання балансу між різними ланками антиінфекційного захисту, відкриває препарат можливість покращувати функціонування організму людини в умовах імунодефіциту [7]. Встановлено, що він здатний підвищувати кількість Т-лімфоцитів, нормалізувати співвідношення їх субпопуляцій і рівень сироваткового ФНП- α , а рівень інтерлейкіна-4 досягає нормальних показників, крім того він має низку клінічних переваг у порівнянні з іншими доступними імунокоригуючими препаратами, зокрема, можливість призначати пацієнтам з онкологічними та передонкологічними захворюваннями [5].

Нами вже було продемонстровано ефективність препарату АМП для відновлення імунологічної реактивності в дерматовенерологічній практиці, в тому числі, у хворих на акне [7]. Наступним перспективним напрямком вивчення дії препарату АМП при лікуванні хворих на акне, на нашу думку, є визначення його безпосереднього впливу на динаміку клінічної картини захворювання, зокрема, під час терапії системними ретиноїдами. Відомо, що при застосуванні системних

ретиноїдів в терапії хворих на акне, близько третини пацієнтів мають погіршення клінічної картини захворювання внаслідок його загострення у перший місяць такого лікування. Інформації щодо впливу препаратів антимікробних пептидів (дефензинів) на перебіг акне нами не було знайдено у досяжній літературі.

Мета роботи: визначити вплив препарату антимікробних пептидів на динаміку клінічної картини хворих на акне під час терапії системним ретиноїдом.

Матеріали і методи дослідження

Для спостереження нами було відібрано 35 пацієнтів, хворих на акне. В дослідну групу увійшли пацієнти обох статей. Серед них було 22 (62,9%) жінок та 13 чоловіків (27,1%). Їх вік складав від 18 до 45 років (в середньому $25 \pm 3,5$ р). Всі хворі, які спостерігались, мали хронічно-рецидивуючий перебіг акне та імунодефіцит I ступеню. Всі вони підписали поінформовану угоду про участь у дослідженні. Перед початком лікування всі пацієнти-жінки підписували інформаційну згоду на проведення лікування, в якій були попереджені про абсолютну тератогенність ізотретиноїну і необхідність застосування подвійного методу контрацепції на весь період лікування та 2 міс після закінчення прийому цього препарату.

Препарат АМП вводився досліджуваним пацієнтам з метою імунокорекції, внутрішньом'язово по схемі лікування захворювань, що пов'язані з порушенням імунологічного статусу, а саме, по 2 мл 1 раз у 2 дня, на курс 10 уведень [5]. Повторне визначення показників імунограми проводилось в період від 1 до 2 місяців після завершення використання препарату АМП. Для дослідження стану імунної системи, використовували визначення в сироватці крові абсолютної кількості лімфоцитів, рівні Т-лімфоцитів (CD3+), Т-хелперів (CD4+), Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD8+); імуnoreгуляторний індекс Тх/Тс; рівні активних Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів (CD22+), лімфоцитів-кіллерів (CD18+), 0-лімфоцитів; реакцію бласттрансформації лімфоцитів з ФГА, фагоцитарний індекс, фагоцитарний показник, НСТ-тест, а також рівні IgG A, G, M. Дослідження «імунограма» виконувалось як стандартне (поточне) в лабораторії Українсько-німецького гастроентерологічного центру (м. Київ).

Крім того, візуально проводилось визначення впливу препарату антимікробних пептидів на динаміку клінічної картини хворих на акне під час терапії системними ретиноїдами, яку розпочинали одночасно. В якості препарату групи системних ретиноїдів нами використовувався ізотретиноїн LIDOSE, його курсова доза розраховувалась індивідуально згідно з вимогами діючого національного гайдлайну [1].

Перед початком лікування всі пацієнти-жінки підписували інформаційну згоду на проведення лікування, в якій були попереджені про абсолютну тератогенність ізотретиноїну LIDOSE і необхідність застосування подвійного методу контрацепції на весь період лікування та 2 міс після закінчення прийому цього препарату. Кожному пацієнтові було проведено біохімічні аналізи крові, в яких досліджувались показники білірубину та його фракцій, АсТ, АлТ, лужної фосфатази, тригліцеридів та холестерину. В дослідну групу були відібрані лише ті пацієнти, які мали нормальні значення «печінкових» показників. Обов'язково проводився

моніторинг ліпідного профілю та печінкових показників не менше 1 разу на 3–4 тиж, під час усього курсу лікування. Лікування жінок починали на 2–3 дні менструального циклу та за умови демонстрації від'ємного тесту на вагітність на початку лікування та щомісяця під час відповідної терапії.

Результати дослідження та їх обговорення

У досліджуваних пацієнтів були достовірно змінені деякі середньостатистичні показники імунограм: абсолютна кількість лімфоцитів, Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD8+), 0-лімфоцитів, активних Т-лімфоцитів, а також імунорегуляторного індексу (Тх/Тс) (таб.1). Причому показник абсолютної кількості лімфоцитів був підвищений, на нашу думку, внаслідок загальних процесів адаптації в організмах цих хворих. Показник кількості 0-лімфоцитів був збільшений, а активних Т-лімфоцитів, відповідно, знижений. Показник Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD8+) також був знижений, за рахунок чого істотно підвищився середньостатистичний показник імунорегуляторного індексу (Тх/Тс). Показники гуморальної ланки імунітету, фагоцитарний індекс, фагоцитарний показник та НСТ-тест змінені не були. Отримані нами результати імунограм свідчать про наявність у пацієнтів, що спостерігались, імунодефіциту І ступеню (зміни показників не перевищують 33% від референтних значень).

Показники імунограм досліджуваних пацієнтів вдруге визначались через 1–2 місяці після закінчення ними курсу уведення препарату АМП. Як видно з таблиці 1, після відповідного лікування середньостатистичні показники імунограм досліджуваних пацієнтів практично повністю відновились до рівня референтних значень. Це вказує на те, що препарат АМП при застосуванні за запропонованою схемою є високоефективним імунокоригуючим засобом, який нормалізує показники імунограм у хворих на акне, що мають імунодефіцит І ступеню як коморбідне захворювання.

В результаті проведеного лікування було відмічено, що під час терапії у 6 з 35 пацієнтів (17,1%) відзначали виникнення ущільнень в ділянці сидниць. Ще 4 (11,4%) пацієнтів мали скарги на деяку болючість у місцях ін'єкцій препарату АМП. Вираженість перелічених побічних ефектів не була значною і не потребувала відміни цього препарату або призначення додаткової медикаментозної терапії для їх нівелювання. Це вказує на те, що внутришньом'язеві ін'єкції препарату АМП переносяться пацієнтами добре або задовільно.

Відомо, що у перший місяць терапії системними ретиноїдами динаміка клінічної картини приблизно у третини хворих на акне погіршується, а у деяких з них навіть істотно [6]. Викликає зацікавленість той факт, що у переважної більшості хворих на акне, що перебували під нашим спостереженням – 31 особа (88,6%), які одночасно з терапією системними ретиноїдами отримували препарат АМП, очікуване погіршення клінічної картини захворювання у відповідний період лікування не відбулось взагалі. У решти (4 пацієнтів (11,4%)) погіршення клінічної картини акне відбулось, але значні її прояви мав лише 1 пацієнт (2,9%). У 3 пацієнтів (8,5%) картина загострення акне була не виразною.

Результати проведеного клінічного спостереження дозволяють нам зробити припущення, що у перший

Таблиця 1. Показники імунограм досліджуваних пацієнтів до та після лікування (n=35)

Показник імунограми	Результат до лікування	Результат після лікування	Норма
Абсолютна кількість лімфоцитів, $\times 10^9/\text{л}$	2,9 $\pm$ 0,46	2,2 $\pm$ 0,32	1,5–2,4
Т-лімфоцити (CD3+), %	44,1 $\pm$ 5,2	45,2 $\pm$ 5,4	40–67
Т-хелпери (CD4+), %	32,2 $\pm$ 4,4	33,1 $\pm$ 4,6	23–48
Т-цитотоксичні лімфоцити (CD8+), %	11,3 $\pm$ 1,6	17,2 $\pm$ 1,7*	17–25
Імунорегуляторний індекс Тх/Тс	2,6 $\pm$ 0,81	2,1 $\pm$ 0,65	1,1–2,2
Активні Т-лімфоцити, %	12,2 $\pm$ 3,1	22,8 $\pm$ 2,1*	22–39
В-лімфоцити (CD22+), %	28,7 $\pm$ 6,1	31 $\pm$ 6,2	15–35
Лімфоцити-кіллери (CD18+), %	16,5 $\pm$ 3,6	17,2 $\pm$ 3,7	15–20
0-лімфоцити, %	26,1 $\pm$ 4,3	17,8 $\pm$ 1,8*	15–20
Реакція бласттрансформації лімфоцитів з ФГА, %	77,4 $\pm$ 10,1	78,1 $\pm$ 10,2	70–82
IgG, г/л	12,4 $\pm$ 1,9	13,1 $\pm$ 1,8	7,5–15,45
IgA, г/л	2,2 $\pm$ 0,2	2,2 $\pm$ 0,3	1,75–2,5
IgM, г/л	0,9 $\pm$ 0,2	1,0 $\pm$ 0,2	0,65–1,65
Фагоцитарний індекс, %	63 $\pm$ 11	62 $\pm$ 11	40–80
Фагоцитарний показник	5,1 $\pm$ 0,7	5,9 $\pm$ 0,4	4–8
НСТ-тест	16,3 $\pm$ 3,3	17,2 $\pm$ 1,9	10–30

Примітка: * достовірність різниці показників після лікування відносно даних до лікування ($p < 0,05$);

місяць терапії системними ретиноїдами наявність погіршення динаміки клінічної картини у хворих на акне може бути обумовлена імунодефіцитом. При відновленні порушеної імунологічної реактивності за рахунок використання препарату АМП, погіршення клінічної картини акне не відбувається зовсім або є невиразним у переважної більшості відповідних пацієнтів. З іншого боку, препарат АМП сам по собі має виразну пряму протимікробну дію. Таким чином, використання препарату АМП в комплексному лікуванні хворих на акне є доцільним: як з метою лікування у них імунодефіциту як коморбідного захворювання, так і з метою прямої антимікробної дії. Це в кінцевому результаті дозволяє попередити очікуване погіршення динаміки клінічної картини акне у значної кількості хворих у перший місяць їх терапії системним ретиноїдом.

Висновки

1. Використання препарату антимікробних пептидів в комплексному лікуванні хворих на акне є доцільним як з метою лікування у них імунодефіциту (як коморбідного захворювання), так і з метою прямої антимікробної дії. Це в кінцевому результаті дозволяє попередити очікуване погіршення динаміки клінічної картини акне у значної кількості хворих у перший місяць їх терапії системним ретиноїдом.

2. Препарат антимікробних пептидів при комплексному лікуванні хворих на акне доцільно застосовувати по 2 мл 1 раз у 2 дня, на курс 10 внутришньом'язевих уведення, одночасно з початком прийому системного ретиноїду. Він добре або задовільно переноситься пацієнтами.

Список літератури

1. Акне. Клінічна настанова, заснована на доказах. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. 2017. 100 с.
2. Аналіз факторів, що ускладнюють клінічний перебіг вугрової хвороби / М.Е. Запольський, М.М. Лебедюк, О.І. Ніточко, Д.М. Запольська, Л.М. Тимофєєва. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2023. № 3(90). С. 19–24.
3. Випадок ефективного лікування акне у хворого з вторинною імунною недостатністю I ступеня. Клінічний випадок / П.В. Федорич, А.Є. Алаторських, Л.В. Гречанська, С.В. Іванов. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2021. № 3(82). С. 27–31.
4. Галнікіна С. Хвороби шкіри. Хвороби, що передаються статевим шляхом: підручник – 2-ге вид., переробл. та доповн. Тернопіль: ТНМУ, 2020. 424 с.
5. Компендіум 2019 – лікарські препарати / За ред. Коваленко В.М., К.: Моріон. 2019. 2480 с.
6. Федорич Л.Я. Досвід терапії хворих з резистентними та тяжкими формами акне та розацеа з використанням системного ізотретиноїну LIDOSE. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2017. № 2. С. 70–78.
7. Федорич П.В., Алаторських А.Є. Застосування препарату антимікробних пептидів для усунення імунodefіциту у хворих з акне. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2024. № 3 (94). С. 13–17.
8. Bernales Salinas. Acne vulgaris: role of the immune system. *Int J Dermatol*. 2021; № 9 (60). P. 1076–81. doi: 10.1111/ijd.15415.
9. Eichenfield DZ, Sprague J, Eichenfield LF. Management of acne vulgaris: A review. *JAMA*. 2021. № 20 (326). P. 2055–2067. doi: 10.1001/jama.2021.17633.
10. Fedorych P. Diagnostics and treatment of genital invasion caused by *Trichomonas vaginalis* and possibly other related species (*Pentatrichomonas hominis* and *Trichomonas tenax*) in patients with immunodeficiency. *Georgian Medical News*. 2020. № 12 (309). P. 81–85.

References

1. Akne. Klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh [Acne. Evidence-based clinical practice]. State expert center of the Ministry of Health of Ukraine. 2017: 100 p.
2. Zapolskiy M.E., Lebediuk M.M., Nitochko O.I., Zapolska D.M., Tymofieieva L. M Analiz faktoriv, shcho uskladniuiut klinichnyi perebih vuhrovoi khvoroby [Analysis of factors complicating the course of acne]. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology*. 2023; 3(90):19–24.
3. Fedorych P.V., Alatorskikh A.E., Grechanska L.V., Ivanov S.V. Vypadok efektyvnoho likuvania akne u khvoroho z vtorynnoiu imunnoiu nedostatnistiu I stupenia. Klinichnyi vypadok [A case of effective treatment of acne in a patient with secondary immune deficiency of the 1st degree. Clinical case]. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology*. 2021; 3(82): 27–31.
4. Galnykina S. Khvoroby shkiry. Khvoroby, shcho peredaiutsia statevym shliakhom: pidruchnyk – 2-he vyd., pererobl. ta dopovn [Skin diseases. Sexually transmitted diseases: textbook – 2nd ed., revised. and add.] Ternopil: TNMU, 2020: 424 p.
5. Kompendium 2019 – likarski preparaty [Compendium 2019 – medicinal products] / Ed. Kovalenko V.M. K.: Morion, 2019: 2480 p.
6. Fedorych L.Y. Experience of therapy of patients with resistant and severe forms of acne and rosacea using systemic isotretinoin LIDOSE / L.Y. Fedorych // *Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology*. 2017; (2):70–78.
7. Fedorych P.V., Alatorskikh A.E. Zastosuvannya preparatu antymikrobynykh peptydiv dlia usunennia imunodefitsytu u khvorykh z akne [Application of antimicrobial peptides to eliminate immunodeficiency in patients with acne]. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology*. 2024;3 (94) L:13–17.
8. Bernales Salinas. Acne vulgaris: role of the immune system. *Int J Dermatol*. 2021;9 (60): 1076–81. doi: 10.1111/ijd.15415.
9. Eichenfield D.Z., Sprague J., Eichenfield L.F. Management of acne vulgaris: A review. *JAMA*. 2021;20 (326): 2055–2067. doi: 10.1001/jama.2021.17633.
10. Fedorych P. Diagnostics and treatment of genital invasion caused by *Trichomonas vaginalis* and possibly other related species (*Pentatrichomonas hominis* and *Trichomonas tenax*) in patients with immunodeficiency. *Georgian Medical News*. 2020;12 (309): P. 81–85.

THE EFFECT OF THE ANTIMICROBIAL PEPTIDE PREPARATION ON THE COURSE OF ACNE WITH SYSTEMIC RETINOID THERAPY

Alatorskykh A.E., Fedorych P.V.
Ukrainian Military Medical Academy

Abstract

Purpose. To determine the effect of antimicrobial peptides on the dynamics of the clinical picture of acne patients during therapy with a systemic retinoid.

Materials and methods. The dynamics of immunogram indicators and the determination of the effect of antimicrobial peptides on the dynamics of the clinical picture in 35 patients with acne during therapy with systemic retinoid were studied.

Results. The use of antimicrobial peptides led to the normalization of immunogram indicators to reference values. In the vast majority of acne patients – 31 people (88.6%) who received antimicrobial peptide preparation simultaneously with systemic retinoid therapy, the expected deterioration of the clinical picture of the disease did not occur at all. In 4 patients (11.4%) it occurred, but only 1 patient (2.9%) had significant manifestations. In 3 patients (8.5%), acne flare-ups were not pronounced.

Conclusions. The use of antimicrobial peptides in the complex treatment of acne patients is advisable both for the treatment of immunodeficiency in them (as a comorbid disease) and for direct antimicrobial action. Which ultimately gives a warning of the expected deterioration in the dynamics of the clinical picture of acne in a significant number of patients during therapy with a systemic retinoid.

Keywords: acne, chronic skin diseases (dermatoses), antimicrobial peptides, immunodeficiency, comorbidity, systemic retinoid

Відомості про авторів:

Алаторських Анастасія Євгенівна – магістр медицини, викладач кафедри військової загальної практики – сімейної медицини Української військово-медичної академії, м. Київ. dr.alatorskyh@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4298-9630>

Федорич Павло Володимирович – доктор медичних наук, професор; професор кафедри військової загальної практики – сімейної медицини Української військово-медичної академії, м. Київ. pvf9@meta.ua.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8273-0821>