

# СЪВРЕМЕННО ЛЕЧЕНИЕ НА АКНЕ ВУЛГАРИС

Една от най-често срещаните дерматози в целия свят е Акне вулгарис. Около 85% от младежите на възраст между 15 и 19 години са засегнати, като все по-често се наблюдава и при пациенти след 20<sup>-тата</sup> година<sup>[1,2]</sup>. Акне вулгарис е хронично инфламаторно заболяване на пилосебацейните фоликули. Заболяването се проявява с наличие на фоликуларни, невъзпалителни комедони и инфламаторни лезии като папули, пустули, нодуло-кистични образувания по себорейните зони на кожата – лицето, шията, торса, горната част на горни крайници и гърба<sup>[3]</sup>. Появата на заболяването се обуславя от фактори на околната среда, храни с висок гликемичен индекс (напр. млечни продукти и такива с висока масленост), генетична предиспозиция, определящи големината и активността на мастните жлези и хормонални фактори<sup>[4]</sup>.

В тази статия ще бъдат разгледани съвременната концепция за етиопатогенезата на заболяването, клиничните форми на протичане и терапевтичните възможности за повлияване.



г-р Мирела  
Маринчева,  
г-р Айлин Кафелова,  
г-р Иван Пеев

Aestheline Клиника  
по дерматология и  
лазерна естетика,  
гр. София

## Етиология и патогенеза

Акне вулгарис е полиетиологично заболяване, което води до появата на характерната основна кожна ефлоресценция – комедон.

### Патогенезата на заболяването включва няколко основни фактора:

1. Хормонална стимулацията на пилосебацейния канал с повишено образуване на себум (себорея) и хипертрофия на себумните жлези.
2. Промени в микробиома на космено-мастния фоликул.
3. Нарушения на кератинизацията.
4. Инфламация, медирана от клетъчен имунен отговор<sup>[5]</sup>.

Ендогенни фактори изграят основна роля при появата на акне – влияние на андрогенни хормони, както и генетична предиспозиция. Надбъбречните и гонадните жлези синтези-

рат няколко типа андрогени (DHEA, DHEAS, андростендион, тестостерон), които контролират функцията на мастните жлези. Ензимът 5-alpha редуктаза в мастните клетки конвертира гонадните хормони тестостерон и андростендион в крайния продукт 5-alpha дехидротестостерон (DHT), свързващ се с андрогенни рецептори в мастните жлези и водещ до активиране на синтеза на себум<sup>[6]</sup>. Мастните (себумните) жлези са част от космено-мастния фоликул, като се разполагат по цялото тяло с изключение на стъпала и глани и отделят специфичен секрет – себум по повърхността на кожата. Себумът се състои от различни видове мазнини (триглицериди, мастни киселини, восъчни и холестеролови естери, сквален, холестерол), създаващи, заедно с отделения от потните жлези в кожата секрет, протективната водно-липидна мантя, необходима за запазване на кожата гладка, еластична и хидратирана. Акнеичният себум

съдържа повишени концентрации на свободни мононенаситени мастни киселини, които имат проинфламаторен и комедогенен ефект.

Растежният хормон соматотропин от хипофизната жлеза стимулира чернодробния синтез на инсулиноподобен растежен фактор (IGF1), основен хормон по време на пубертета, който влияе на надбъбречните и гонадните жлези със синтез на андрогени и чрез множество ензимни каскади повлиява себацейната липогенеза като стимулира синтез на проинфламаторни и комедогенни свободни мастни киселини и води до отключване на IL-17 медиран, TNF-17 клетъчен инфламаторен имунен отговор. Синтезът на IGF-1 и на ендогенен инсулин биват индуцирани при режим на хранене с млечни или въглехидратни продукти с висок гликемичен индекс, суроватъчен протеин (при бодибилдъри), обезитет, Diabetes mellitus тип II и инсулинова резистентност, което води

### Ключови думи:

акне вулгарис,  
хронично-  
инфламаторно  
заболяване,  
пилосебацейни  
фоликули,  
комедони, папули,  
пустули, нодуло-  
кистични лезии,  
себорейни зони,  
фактори

до хипертрофия и пролиферация на мастните жлези и променен синтез на мастни киселини<sup>[4]</sup>.

Противоречиви са мненията относно предизвикване на инфламаторно акне при възможна бактериална хиперколонизация или дисбиоза на космено-мастния фоликул с *Cutibacterium acnes* и *Staphylococcus epidermidis*. Последни проучвания показват, че *Cutibacterium acnes* (Gram-позитивна анаеробна бактерия) се среща в себорейните зони на здравата кожа и принадлежи към резидентната флора на кожата и на пилосебацеиния канал и участва в поддържането на кожата бариера интактна<sup>[7]</sup>. Основната роля в поддържането на кожата микробиом се изразява в отделянето на вирулентни фактори, които регулират растежа на потенциално опасни за кожата патогени като *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*<sup>[7]</sup>. Известни са 8 флотипа на *C. acnes*, като два от тях (IA1, IA2) се асоциират с инфламаторно акне вулгарис, други сред тях (IB) – със здрава кожа<sup>[8]</sup>. Повишено образуване на мононенаситени мастни киселини от себоцитите води до пролиферация на определени флотипове на *C. acnes*<sup>[9]</sup>. При метаболизиране на себумните триглицериди от бактериални липази на *C. acnes* се синтезират свободни мастни киселини в космено-мастния фоликул. Те поддържат ниско рН на кожата и имат комедогенен ефект, променят процеса на кератинизация в инфундибулума. Освен това имат хемотаксичен ефект върху неутрофилните гранулоцити и провокират развитие на инфламаторен процес. Свободните мастни киселини (палмитинова и олеинова киселина) са по-вискозни от триглицеридите,



индуцират фоликуларна хиперкератинизация и водят до обструкция на канала, създавайки допълнително анаеробна флора и среда за колонизация на определен филотип – IA1<sup>[4,8]</sup>. Оказва се, че промяната в хомеостазата и дисбиоза между различните филотипове на *Cutibacterium acnes* играе съществена роля за възникване на инфламаторен процес<sup>[7,10]</sup>.

## Клинична проява и клинични форми

Формирането на микрокомедони поставя началото на заболяването с последваща поява на отворени и затворени комедони, инфламаторни папули, пустули и нодуларни лезии<sup>[6]</sup>. Микрокомедонът се дефинира като малка космена запушалка, образувана при задържане на себум и неговата оксидация при хиперкератоза (натрупване на корнеоцити) в долната част на инфундибулума на космено-мастния фоликул.

При повишено отделяне на себум и акумулиране на кератиноцити се оформят затворените комедони (бели точки). При разширяване на акроинфундибулума, състоящ се от корнеоцити, себум и бактерии, се образуват отворени комедони (черни точки). Оксидираните липиди и меланинът допринасят за кафявия цвят на комедона<sup>[11]</sup>.

Тези първични акнеични лезии могат вторично да се възпалят. При руптуриране на фоликулната стена в

по-голям слой на кожата – дермата, се освобождават бактерии, кератинова маса и инфламаторни липиди и клетки и се образуват нодуло-кистични лезии, абцеси и синуси<sup>[5]</sup>.

Постинфламаторни лезии се образуват във формата на белези, цикатрикси, пигментни нарушения или кисти<sup>[4]</sup>. Известни са различни клинични форми в зависимост от клиничната проява и видовете кожни лезии. Най-честите са три форми на акне вулгарис – акне comedonica, papulopustulosa и conglobata<sup>[4]</sup> (Фиг. 1).

*Акне comedonica* се характеризира с появата на фоликуларни ретенционни запушалки – отворени или затворени комедони, които се наблюдават централно, но могат да бъдат разположени и по цялото лице, деколте, гръб, рамене, придружени от себорея. При *акне papulopustulosa* са налице възпалителни комедони, които се превръщат в папули и пустули върху еритемна основа, с наличие на възпалителен инфилтрат и болка. Оформянето на индурирани нодуло-кистични лезии, които оставят хипер- или арофични цикатрикси и келоиди, фистули, абсегирани нодули, придружени от себорея и белези, са типични за *акне conglobata* и се срещат по-често при мъже. Засегнати са обширни кожни зони – врат, уши, скалп, торс, глутеални региони, бедра<sup>[5]</sup>.

*Акне fulminans* е много рядко заболяване, което протича като *Акне conglobata* с инфламаторни нодуло-кистични лезии, улцерации и хе-

морагични кръсти, но и обща интоксикация – фебрилитет, втрисане, повишени маркери на възпаление и др.

Други клинични форми и фактори, които могат да индуцират появата на акне и трябва да бъдат взети под внимание от лекуващия дерматолог, са<sup>[5]</sup>:

- *Акне neonatorum*, при което повишени нива на кортикотропин-освобождаващ хормон от плацентата стимулират синтеза на надбъбъчния хормон DHEAS и себумната продукция.
- *Акне medicamentosa*, при прием на медикаменти като глюкокортикоиди, литий, антиконвулсанти, халогенни елементи (бром, йод); хлоракне при действие на токсични вещества като полихлорирани продукти (дибензофурани, нафтаген, азобензени).
- *Акне Mallorca* при прекомерно излагане на UV лъчение.
- *Акне cosmetica* при употреба на неподходяща козметика.
- *Акне excoriée* при ексцесивно механично премахване на лезиите.
- *Акне, провокирано от екзогенни фактори* като стрес, тютюнопушене, оклузивно облекло.

## Изследвания

Лабораторни тестове не са необходими, тъй като диагнозата е клинична, но хормонални параметри трябва да бъдат изследвани при персистиращо, резистентно на терапията, необичайно за възрастта акне.

Ендокринологични заболявания, при които нивата на андрогенни хормони са патологично завишени, могат да причинят появата на акне – адrenalна хиперплазия, Кушингов

**Фигура 1:**  
Форми на акне вулгарис: *Акне comedonica*, *Акне papulopustulosa*, *Акне conglobata*



синдром, надбъбречни или гонадни неопластични процеси, наличие на адреногенитален синдром; инсулинова резистентност при поликистозни яйчници и последваща хиперандрогенемия; повишен прием на андрогени при спортисти; медикаментозно индуцирана хиперандрогенемия и други генетични фактори. Затова се налага да бъдат направени хормонални изследвания като НОМА-IR при синдром на поликистозни яйчници, изследване на хормони – тестостерон, LH, FSH, естроген, DHEAS, андростендион, наличие на адреногенитален синдром (стимулация с АСТН) и др.<sup>[4]</sup>.

## Терапия

Терапията се състои в локално, системно или комбинирано прилагане на медикаменти в зависимост от клиничната проява и кожното засягане<sup>[6]</sup>. Целта е изграждане на подходяща грижа за кожата. Ежедневното почистване на кожата с подходяща дерматокозметика – рН неутрални, меки почистващи пени, масло-във-вода емулсии или хидрогели с антибактериални свойства и некомедогенни продукти, са индицирани. Медицинско почистване като седмични механични/химични пилинги с алфа-хидрокси киселини (гликолова, трихлороцетна или салицилова киселина) също мога да бъдат приложени<sup>[4]</sup>. Третираната кожа има нужда от подсилване на кожната бариера с подходяща хидратация, медицинска козметика, подходяща за акнеична кожа, както и фотозащитни продукти във форма на флуид.

Фактори, като подходяща диета с намален прием на млечни продукти и такива с високо маслено съдържание и на въглехидрати с висок глике-

мичен индекс, повишена физическа активност и добра хигиена, могат да бъдат обсъдени с пациентите<sup>[4,5]</sup>. Необходими са хормонални изследвания както и консултация с гинеколог/ендокринолог при възможно, провокиращо проявата на акне вулгарис, ендокринологично състояние.

### **В локалното лечение участват медикаменти от групата на ретиноидите, бензоил пероксид, локални антибиотици, както и азелаинова киселина.**

Ретиноидите са Витамин А производни и са първи избор при терапия на Акне comedonica/papulopustulosa. Представители на групата за локално приложение са третиноин и адапален. Те притежават комедонолитичен, антикомедогенен, антиинфламаторен ефект при поява на папули и пустули и понижават кератиноцитната пролиферация. Ретиноидите могат да се използват вечер, тъй като имат фотосензитивен ефект. Поради техния иритативен, изсушаващ ефект, могат да причинят еритем, парене, екسفолация и първоначално влошаване на състоянието. Тези ефекти могат да бъдат избегнати с подходящи хидратиращи кремове и фотозащитни продукти. Също така трябва да се избягват по време на бременност и кърмене, защото притежават ембриотоксичен ефект<sup>[3,5,6]</sup>.

Бензоил пероксид води до 90% редукция на *S. acnes* и 40% редукция на свободните мастни киселини и има антибактериален, антиинфламаторен, по-малко известен комедонолитичен ефект. Използва се като гел, крем или почистваща емулсия във форма 2-10%. Могат да бъдат използвани в комбинация с ретиноид (адапален и бензоил пероксид)

или с локален антибиотик при папулопустулозно акне. Бензоил пероксидът не е карциногенен, мутагенен или фототоксичен препарат, може да бъде използван сутрин. Странични ефекти се появяват като парене, сърбеж или възможно обезцветяване на текстил и коса<sup>[3,6]</sup>.

Локални антибиотици като клиндамицин, еритромицин са също използвани самостоятелно или в комбинация с ретиноид или бензоил пероксид. Те притежават бактериостатичен ефект срещу Грам положителни бактерии, във форма на разтвор, гел, крем или унгвент. Самостоятелният им ефект е оспорван поради нарастващата резистентност на *S. acnes* и постепенно приложението им е измествано от другите локални препарати, като комбинираните са ефективни в терапията на папулопустулозните форми<sup>[6]</sup>.

Друг използван препарат е азелаиновата киселина в 15% гел или 20% крем с инхибиране на кератиноцитната пролиферация, антибактериален, комедонолитичен ефект и влияе на постинфламаторната хиперпигментация като инхибира меланиновия синтез и не причинява иритации или резистентност.

При тежки форми на инфламаторно папулопустулозно акне или акне конглобата се прибягва до системна терапия с ретиноиди, антибиотици и антиандрогенни медикаменти<sup>[4,5,6]</sup>.

Системни антибиотици от групата на тетрациклините (миноциклин, доксициклин) се използват, тъй като те се излъчват със себума, потискат бактериалния растеж и бактериалните липази и понижават себумните свободни мастни киселини. Имат антиинфламаторен ефект, но и показват резистентност при те-



рапията. Макролиди (еритромицин, азитромицин) са средство по време на бременност или в детска възраст, но и те се използват по-рядко поради зачестили случаи на резистентност. Системен прием на клиндамицин също може да бъде приложен, но поради възможни странични ефекти (псевдомембранозен колит, гуария) не е предпочитан вариант<sup>[6]</sup>.

Системното приложение на антибиотици постепенно бива изместено от продължителна монотерапия със системния орален ретиноид – Изотретиноин. Лечението се прилага при средно тежки, резистентни форми на папулопустулозно акне и акне conglobata. Изотретиноин понижава синтеза на себацейни липиди до 90% и причинява апоптоза на себоцитите, понижава растежа на *S. acnes*, има антиинфламаторен, антикомедогенен и комедонолитичен ефект.

Страничните ефекти са зависими от дозата и най-често срещани са сухота на кожата (хейлит) и назалната мукоза, както и други лигавици, миалгии и миопатия, склонност към депресии, повишаване на чернодробни ензими, хиперлипидемия и офталмологични промени. Изотретиноин има тератогенен ефект, което налага задължителна контрацепция 1 месец преди стартиране на прием, по време на прием и 1 месец след окончателно прекратяване на терапия. Комбинирането на тетрациклинови антибиотици и изотретиноин е контраиндицирано при възможен риск от повишаване вътречерепното налягане (Pseudotumor cerebri). Контролиране на дозата на изотретиноин с назначаване на лабораторни изследвания от лекуващия дерматолог се извършва в началото на всеки 6 седмици в рамките на първите 3 месеца и след това на всеки 3 месеца<sup>[4,6]</sup>.

Други терапевтични алтернативи са системната антиандрогенна терапия (спиронолактон) или комбинирана хормонална контрацепция (етинил естрадиол и антиандроген прогестин), които водят до понижаване на себумната продукция и се използват при жени с предменструално влошаване на симптоматиката, хиперандрогенизъм, високи нива на тестостерон<sup>[1,4]</sup>.

Поддържането на балансиран кожен микробиом е важно условие за бъдещи терапии на акне вулгарис, които целят да не разрушават флората на *S. acnes* със системни антибиотични препарати. Анти-антибиотични локални препарати като Trifarotene – селективен агонист на рецептор на ретиноевата киселина (RAR $\alpha$ ) с комедонолитично, антиинфламаторно и антипигментно действие и Clascoterone – локален антиандрогенен препарат, са сред новите медикаменти за лечение на акне. Изместване на фокуса върху приложението на други препарати, които възстановяват акнеичната дисбиоза на кожата микробиом като PPAR модулатори, локални пробиотици, бактериотерапии, фаготерапии, създава нови терапевтични възможности<sup>[12]</sup>.

Прогнозата на акне вулгарис е добра при подходяща терапия, тъй като заболяването не е животозастрашаващо, но може да окаже негативно влияние в психо-социален аспект, водещо до повишена тревожност, депресия и понижено качество на живот. ■

#### Книгопис:

- Norton P, Brubaker L. Urinary incontinence in women. *Lancet*. 2006;367:57–67. [PubMed][Google Scholar]
- Syan R, Brucker BM. Guideline of guidelines: urinary incontinence. *BJU Int*. 2016;117:20–33. [PubMed][Google Scholar]
- Abrams P, Andersson KE, Birder L, Brubaker L, Cardozo L, Chapple C, et

- al. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. *Neurourology Urodyn*. 2010;29:213–240. [PubMed][Google Scholar]
- Gaini-Kane A, Zhou Y, Botros SM. Predictive modeling and threshold scores for care seeking among women with urinary incontinence: The short forms of the Pelvic Floor Distress Inventory and Urogenital Distress Inventory. *Neurourology Urodyn*. 2016;35:949–954. [PubMed][Google Scholar]
- Gandhi J, Chen A, Dagur G, Suh Y, Smith N, Cali B, et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215:704–711. [PubMed][Google Scholar]
- Centers for Disease Control and Prevention. (2014). Prevalence of Incontinence Among Older Americans (PDF, 1.3 MB). National Center for Health Statistics. *Vital Health Statistics*; 3(36).
- Reynolds WS, Dmochowski RR, Penson DF. Epidemiology of stress urinary incontinence in women. *Curr Urol Rep*. 2011 Oct;12(5):370–6. doi: 10.1007/s11934-011-0206-0. PMID: 21720817.
- Reddy J, & Paraiso, M.F.R. (2010). Primary Stress Urinary Incontinence: What to Do and Why. *Reviews in Obstetrics & Gynecology*; 3(4): 150–155.
- Stewart, W.F., et al. (2003). Prevalence and Burden of Overactive Bladder in the United States. *World Journal of Urology*; 20(6): 327–336.
- Altman, D., Granath, F., Cnattingius, S., & Falconer, C. (2007). Hysterectomy and Risk of Stress-Urinary-Incontinence Surgery: Nationwide Cohort Study. *Lancet*; 370(9597): 1494–1499.
- Gleason, J.L., Richter, H.E., Redden, D.T., Goode, P.S., Burgio, K.L., & Markland, A.D. (2013). Caffeine and Urinary Incontinence in Women. *International Urogynecology Journal*; 24(2): 295–302.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2017). *Surgery for Stress Urinary Incontinence* (PDF, 85 KB).
- Food and Drug Administration. (2018). Considerations about surgical mesh for SUI.
- Blaganje M, Šćepanović D, Žgur L, Verdenik I, Pajk F, Lukanović A. Non-ablative Er:YAG laser therapy effect on stress urinary incontinence related to quality of life and sexual function: a randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;224:153–158. [PubMed][Google Scholar]
- Lauterbach R, Aharoni S, Justman N, Farago N, Gruenewald I, Lowenstein L. The efficacy and safety of a single maintenance laser treatment for stress urinary incontinence: a double-blinded randomized controlled trial. *Int Urogynecol J*. 2022;33:3499–3504. [PMC free article][PubMed][Google Scholar]
- Aguiar LB, Politano CA, Costa-Paiva L, Juliato CRT. Efficacy of fractional CO2 laser, promestriene, and vaginal lubricant in the treatment of urinary symptoms in postmenopausal women: a randomized clinical trial. *Lasers Surg Med*. 2020;52:713–720. [PubMed][Google Scholar]
- Seki AS, Bianchi-Ferraro AMHM, Fonseca ESM, Sartori MGF, Girão MJBC, Jarmy-Di Bella ZIK. CO2 Laser and radiofrequency compared to a sham control group in treatment of stress urinary incontinence (LARF study arm 3). A randomized controlled trial. *Int Urogynecol J*. 2022;33:3535–3542. [PubMed][Google Scholar]
- Balk E, Adam GP, Kimmel H, Rofeberg V, Saeed I, Jeppson P, et al. Nonsurgical treatments for urinary incontinence in women: a systematic review update. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018. [PubMed][Google Scholar]
- Burgio KL. Behavioral treatment options for urinary incontinence. *Gastroenterology*. 2004;126(1 Suppl 1):S82–S89. [PubMed][Google Scholar]
- Al-Shaikh G, Syed S, Osman S, Bogis A, Al-Badr A. Pessary use in stress urinary incontinence: a review of advantages, complications, patient satisfaction, and quality of life. *Int J Womens Health*. 2018;10:195–201. [PMC free article][PubMed][Google Scholar]
- Brazzelli M, Javanbakht M, Imamura M, Hudson J, Moloney E, Becker F, et al. Surgical treatments for women with stress urinary incontinence: the ESTER systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2019;23:1–306. [PMC free article][PubMed][Google Scholar]
- Fitzpatrick RE, Rostan EF, Marchell N. Collagen tightening induced by carbon dioxide laser versus erbium: YAG laser. *Lasers Surg Med*. 2000;27:395–403. [PubMed][Google Scholar]
- Perino A, Cucinella G, Gugliotta G, Saitta S, Polito S, Adile B, et al. Is vaginal fractional CO2 laser treatment effective in improving overactive bladder symptoms in post-menopausal patients? Preliminary results. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20:2491–2497. [PubMed][Google Scholar]
- Tien YW, Hsiao SM, Lee CN, Lin HH. Effects of laser procedure for female urodynamic stress incontinence on pad weight, urodynamics, and sexual function. *Int Urogynecol J*. 2017;28:469–476. [PubMed][Google Scholar]
- Ogrinc UB, Senčar S, Lenasi H. Novel minimally invasive laser treatment of urinary incontinence in women. *Lasers Surg Med*. 2015;47:689–697. [PMC free article][PubMed][Google Scholar]
- Pardo JI, Solà VR, Morales AA. Treatment of female stress urinary incontinence with Erbium-YAG laser in non-ablative mode. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;204:1–4. [PubMed][Google Scholar]
- Conté C, Jauffret T, Vieillefosse S, Hermieu JF, Deffieux X. Laser procedure for female urinary stress incontinence: a review of the literature. *Prog Urol*. 2017;27:1076–1083. [PubMed][Google Scholar]
- Gaspar A, Brandi H, Gomez V, Luque D. Photo-thermal Er:YAG laser treatment of stress urinary incontinence – 3 years follow-up. Paper presented at: 36th Congress of Société Internationale d'Urologie; 2016 Oct 20–23; Buenos Aires, Argentina. [Google Scholar]
- Weiss BD. Selecting medications for the treatment of urinary incontinence. *Am Fam Physician*. 2005;71:315–322. [PubMed][Google Scholar]
- Wang Y, Wang C, Song F, Zhou Y, Wang Y. Safety and efficacy of vaginal laser therapy for stress urinary incontinence: a meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021;10:2736–2746. [PubMed][Google Scholar]