

СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ВУЛЬГАРНЫХ УГРЕЙ

М. С. Исаева, З.Т. Буриева

Кафедра дерматовенерологии ТГМУ им. Абуали ибни Сино

В сообщении приводятся современные данные литературы, касающиеся этиологических и патогенетических механизмов развития вульгарных угрей. По мнению исследователей, основополагающими факторами развития данного дерматоза являются ретенционный гиперкератоз, гиперсекреция кожного сала, перефолликулярное воспаление вследствие размножения *Propionibacterium asnes*, гормональный дисбаланс и генетическая предрасположенность.

Ключевые слова: вульгарные угри, акне

Acne vulgaris - полиморфное мультифакториальное заболевание, в основе которого лежит патология пилосеборейного комплекса, связанного с его функциональной активностью и с развитием воспалительных и не воспалительных высыпаний на участках кожи, богатых сальными железами. Данная патология поражает от 79 % до 95 % лиц юношеского возраста и 40 - 54 % лиц старше 25 лет. Распространенность заболевания за последние 15 лет продолжает расти как в группе подростков, так и среди взрослого населения. Также обращает на себя факт увеличения персистирующих форм ВУ.

Масса работ отечественных и зарубежных авторов посвящена изучению различных звеньев патогенеза вульгарных угрей. Однако многие исследования фрагментарны, результаты их противоречивы, нередко исследования основаны лишь на отдельных наблюдениях.

Ключевыми факторами в сложном процессе патогенеза ВУ являются: фолликулярный гиперкератоз, гиперпродукция сальными железами кожного сала измененного химического состава и микробная колонизация сально-волосяных фолликулов с последующим развитием воспаления.

Первые морфологические изменения при акне связаны с развитием фолликулярного гиперкератоза воронки акроинфундибулюма и образованием микрокомедонов. Биохимические изменения, приводящие к повышению сцепления корнеоцитов, до конца не изучены. Усиление когезии клеток фолликулярного эпителия может происходить как вследствие недостаточной дезинтеграции десмосом кератиноцитов в *stratum corneum*, так и при нарушении качественного и количественного состава эпидермальных липидов. Изменения химического состава межклеточных липидов характеризуются в первую очередь, снижением ацилкерамидов, сфинголипидов, свободных стеролов, линоленовой кислоты. Имеются данные, что увеличение сульфатных групп на поверхности кератиноцитов, вызванное врожденным дефицитом сульфатазной активности, приводит к повышению сцепления между соседними клетками. В результате нарушаются физиологические процессы десквамации и происходит утолщение рогового слоя [2,3,7].

Появлению акне чаще всего предшествует себорея - повышенная продукция сальными железами кожного сала измененного химического состава. Уровень секреции кожного сала лабилен у одного индивидуума и варьирует в зависимости от ряда факторов, главными из которых являются возраст, пол, локализация, температура окружающей среды. Высокий уровень секреции сальных желез - важное условие для формирования акне, часто коррелирующее с тяжестью заболевания. Уменьшение гиперсекреции приводит к видимому клиническому улучшению. Уровень секреции себума определяется в первую очередь генетическими и гормональными факторами. Митотическая активность, синтез межклеточных липидов, себосекреция, рост волос, выраженность пигментации находятся под непосредственным контролем андрогенов: свободного тестостерона тестикулярного или овариального происхождения,

дегидроэпиандростерона и 4-андростендиона надпочечникового генеза. Это связано с тем, что на поверхности эпидермоцитов и себоцитов расположены рецепторы к половым гормонам [6,17,20]. Но как показывают результаты многочисленных исследований, гиперсекреция кожного сала чаще является результатом повышенной чувствительности себоцитов к стероидам, а не следствием высокого уровня андрогенов. Такую повышенную чувствительность определяют присутствующие в клетках сальных желез ферменты: 17β - и 3β -гидроксистероиддегидрогеназа и 5α -редуктаза 1-го типа. Первые два фермента метаболизируют андрогены надпочечникового генеза в свободный тестостерон, а 5α -редуктаза переводит свободный тестостерон в дегидротестостерон, который и является непосредственным гормональным стимулятором синтеза кожного сала [22,25]. Интересным является тот факт, что уровень общего тестостерона в крови у большинства больных акне не превышает нормы, но конверсия тестостерона в дегидротестостерон у таких больных в 20-30 раз выше по сравнению со здоровыми. Причём на участках кожи с проявлениями акне данный процесс протекает максимально активно. Наиболее чувствительными и достоверными маркерами клинически выявленной и скрытой форм гиперандрогемии являются: фракция свободного тестостерона в сыворотке крови, половые стероиды, связывающий глобулин, индекс свободных андрогенов [32,33]. В толерантных к терапии случаях целесообразно дополнить обследование определением уровня адренокортикоидов, прогестерона, соматотропного гормона, гормонов гипофиза и гипоталамуса.

Результаты целого ряда исследований показали, что одной из причин развития вульгарных угрей является изменение соотношений различных составляющих кожного сала [26,31,34]. Основными липидными компонентами кожного сала являются свободные и связанные жирные кислоты, триглицериды, сквален, холестерин, в свободной и связанной форме, эфиры восков и фосфолипиды. Качественный состав кожного сала у одного индивидуума изменяется в узких пределах, в то же время как межиндивидуальные различия могут быть существенными, что свидетельствует о вовлечении генетического механизма в процесс контроля салообразования. На количество отдельных компонентов себума влияет множество факторов, основными среди которых являются уровень секреции кожного сала. По данным одних авторов свободные жирные кислоты образующиеся в результате гидролиза триглицеридов кожного сала фолликулярной микрофлорой, считались наиболее значимым этиологическим фактором развития воспаления при акне [24,26,29]. При внутрикожном введении свободных жирных кислот обладали комедоногенным эффектом и вызывали развитие выраженной воспалительной реакции. Другими учёными роль свободных жирных кислот в развитии угревой болезни была поставлена под сомнение: физиологические количества СЖК при внутрикожном введении не вызывали развития воспаления. Различия состава свободных жирных кислот себума здоровых людей и больных акне не были обнаружены. Кроме того, было показано, что производные жирных кислот и олеиновая кислота в воронке фолликула, более комедоногенны, чем свободные жирные кислоты, а сквален и его оксиды способствуют размножению бактерий, оказывают выраженный цитотоксический и воспалительный эффект и способствуют образованию открытых комедонов [13,23].

Повышенная секреция сальных желез и нарушение десквамации фолликулярного эпителия способствует образованию микрокомедонов. Создавшиеся анаэробные условия являются оптимальными для быстрого роста различных микроорганизмов. Изучению роли микрофлоры в патогенезе ВУ посвящены многие исследования и публикации [4,10,11,27]. По мнению авторов, колонизация бактерий, не являясь непосредственной причиной развития ВУ, играет важную роль в развитии заболевания. Наличие бактерий, а также продукция ими хемотаксических факторов, обуславливает развитие воспаления в очаге. При этом происходит инфильтрация фолликулов и окружающих тканей лимфоцитами, моноцитами и нейтрофилами с последующей экскрецией провоспалительных цитокинов, интерлекинов, лейкотриенов,

простагландинов, фактора некроза опухоли α , факторов транскрипции типа AP-1, молекул адгезии [32]. Лейкоциты при поглощении микроорганизмов в фолликуле высвобождают гидролитические ферменты, которые тоже разрушают фолликулярный эпителий. При попадании содержимого фолликула в дерму из-за нарушенной проницаемости эпителия, развивается дальнейшее воспаление и разрушение тканей. На следующем этапе воспалительной реакции происходит активация комплемента по классическому и альтернативному пути, затем в процесс вовлекаются макрофаги и гигантские клетки. В итоге, в дерме накапливаются высокоактивные соединения, такие как свободные радикалы кислорода, гидроксильные группы, перекиси водорода, которые еще больше разрушают клетки и поддерживают воспаление. По данным большинства авторов микрофлора на коже больных акне представлена в основном *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus* spp., и дрожжами рода *Malassezia* [6, 12, 18, 28]. Авторы отмечают, что среди прочих факторов основную роль в патогенезе угревой болезни играют микроорганизмы рода *Propionibacterium* spp.

Пропионбактерии - микроаэрофильные грамположительные микроорганизмы - входят в состав нормальной микрофлоры кожи. Существует несколько разновидностей данных микроорганизмов: *P. acnes*, *P. avidum*, *P. granulosum*, *P. irnocium*, *P. propionicum*. *P. acnes* играют основную роль в превращении комедонов в акнеформные воспалительные высыпания, но комедоны образуются лишь при большом скоплении ($10^6 - 10^8$) *P. acnes*. Продукты жизнедеятельности *P. acnes* (липазы, протеазы и другие ферменты) стимулируют комедонообразование и повреждение фолликулярного эпителия. Данные бактерии продуцируют антигены, инициирующие образование ЦИК, а также хемоаттрактанты (полиморфноядерный лейкоцитарный хемотаксический фактор), проникающие через стенку интактного фолликула и инициирующие образование лейкоцитарного вала вокруг него. Все это приводит к развитию перифолликулярной воспалительной реакции [1, 3, 7, 11]. Хотя роль *P. acnes* в развитии воспаления несомненна, тем не менее, их патогенные свойства не проявляются у здоровых людей. Для того чтобы вызвать формирование одного пустулезного элемента, необходимо ввести в кожу около 1 млрд пропионбактерий. Количество бактерий в высыпаниях не коррелирует с тяжестью заболевания. Наиболее высокая степень колонизации наблюдается при комедональной и папулопустулезной формах. Невысокое содержание этих микроорганизмов в нодулокистозных акне объясняется фагоцитозом *P. acnes* клетками микроокружения и генерацией лейкоцитами различных форм активного кислорода, губительно действующих на микроаэрофильные бактерии. Интересным является тот факт, что при тяжелых формах акне чаще выделяется *P. granulosum*, *in vitro* обладающий более выраженными протеолитическим и антигенстимулирующим действием. Но так как *in vivo* он не выделяется как монокультура, то вопрос о его патогенности остается открытым [11, 13]. Последние данные исследований пересматривают этиологическую роль *P. acnes*. Так, инициирующим фактором воспаления, возможно, предстают цитокины. Во всех комедонах у больных акне определяется высокий уровень интерлейкина-1. Гистологические исследования свежих высыпаний показали, что перифолликулярный инфильтрат представлен мононуклеарами и Т-клетками, а нейтрофилы появляются позже. Эффективность же антибиотикотерапии объясняется, прежде всего ее противовоспалительной активностью.

В последнее время при эндокринных акне у женщин большое значение придается синдрому поликистозных яичников, заболеванию с гиперандрогенией овариального генезиса, связанному преимущественно с нарушением гонадотропной функции гипоталамо-гипофизарной системы [25, 33]. У 30% женщин он дебютирует гиперандрогенными акне. Авторы указывают, что кроме первичной болезни поликистозных яичников (синдромом Штейна-Левентала с генетическим дефектом ферментов яичников), вследствие разнообразных причин возникают вторичные поликистозные яичники на фоне гипоталамического синдрома, ожирения, гиперпролактинемии, синдрома Иценко-Кушинга, после нейроинфекций, интоксикации, черепно-моз-

говой травмы, психоэмоционального стресса, хронического сальпингоофорита, патологии беременности или родов у матери. Авторы подчеркивают, что синдром поликистозных яичников нередко формируется при пубертатной форме аденогенитального синдрома. Большое значение при гиперандрогенных акне придают гиперпролактинемии. Основным клиническим проявлением ее является синдром персистирующей галактореи-аменореи, чему может сопутствовать ожирение, гирсутизм и акне (что связывают с нарушением надпочечниковых андрогенов). У некоторых проявления легкого гипертиреоза или гипотиреоза. К числу причин патологической гиперпролактинемии относят аденомы гипоталамо-гипофизарной области, а также функциональные изменения с длительной гипоталамической стимуляцией гипофиза. Среди других причин патологической гиперпролактинемии указывают нейроэндокринные заболевания, хронические болезни почек, печени, гинекологические заболевания, рак легких, шейки матки, опухоли и травмы грудной клетки, фиброзно-кистозную мастопатию, а также ятрогенные формы гиперпролактинемических состояний при ослаблении дофаминергических влияний на фоне приема психотропных препаратов - эглонила, фенотиазина, трициклических антидепрессантов, морфина, героина, церукала, реглана, резерпина, циметидина, эстрогенов, эстроген-гестагенных препаратов.

При акне имеет значение и развитие психогенных нарушений, сопровождающихся нарушениями в гипоталамо - гипофизарно - гонадально - надпочечниковой системе [10,13,28,36]. Авторы отмечают что, у всех больных с акне наблюдается симпатикотония, дисфункция нейроиммунологической регуляции, что ведет к снижению концентрации эндорфинов и увеличение содержания кортизола и тестостерона. По мнению автора, эти признаки указывают на наличие у пациентов с акне состояния хронического стресса.

Имеются сообщения о патогенетической роли дефицита цинка в организме [27,35]. Авторы установили, что цинк *in vitro* обладает способностью ингибировать 5 -редуктазу, следовательно, обладает антиандрогенной активностью при наружном применении.

При изучении иммунного статуса у больных со среднетяжелой, тяжелой папулопустулезной формой, среднетяжелой узловой формой обнаружилась корреляция между степенью тяжести угревой болезни и изменениями в иммунологическом статусе больных [27]. Признаки вторичного иммунодефицитного состояния на клеточном и гуморальном уровне патогенеза акне отмечают другие авторы [7,35]. Так Потеев Н.С. и соавт. [19] обнаружили снижение количества Т- и В-лимфоцитов, повышение иммуноглобулинов класса IgA, IgM, что коррелирует с тяжестью заболевания.

Значительную роль в патогенезе *acne vulgaris* играет также и наследственная предрасположенность. Для больных акне, характерен генетически детерминированный тип секреции сальных желез, а также фолликулярная гиперреактивность, которая проявляется в склонности к комедонообразованию и появлению воспалительных форм акне в ответ на экзогенные раздражители [4].

Таким образом, по данным авторов, основными факторами развития вульгарных угрей являются: ретенционный гиперкератоз воронки акроинфундибулюма; гиперсекреция кожного сала и изменение его химического состава; гормональный дисбаланс; дисбаланс эпидермальных липидов; интенсивная колонизации *Propionibacteria* *acnes*; воспалительная реакция в перифолликулярных зонах; генетическая предрасположенность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адашкевич В.П. Акне вульгарные и розовые / В.П. Адашкевич // Москва. - Мед.книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА. - 2005
2. Ахтямов С.Н., Сафарова Г.Г. Вульгарные акне: вопросы этиологии и патогенеза / С.Н. Ахтямов, Г.Г. Сафарова // Росс. журн. кож. и вен. бол. - 1998. - № 5. - С. 54 - 58
3. Бакстон П.К. Дерматология: пер с англ./ П.К. Бакстон // Москва, Бином, 2005

4. Баринаева А.Н. Патогенетические особенности *acne vulgaris* в зависимости от иммунного статуса: Автореф. дисс. канд. мед. наук / А.Н. Баринаева.- С-Пб., 2003
5. Данилова А.А., Шеклакова М.Н. Акне / А.А. Данилова, М.Н. Шеклакова // Рус. мед. журн. - 2001. - № 9. - Т. 2. - С. 456
6. Забненкова О.В. Современные аспекты этиопатогенеза *acne vulgaris*. Основные направления терапии данного заболевания / О.В. Забненкова // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. - 2003. - № 1. - С. 53 - 61
7. Забненкова О.В. Патогенетическое обоснование местного лечения вульгарных угрей / О.В. Забненкова // Клинич. дерматология и венерология.- 2006. - № 2. - С. 43-46
8. Кубанова А.А., Самсонов В.А., Забненкова О.В. Современные особенности патогенеза и терапии акне / А.А. Кубанова, В.А. Самсонов, О.В. Забненкова // Вестн. дерматологии и венерологии.- 2003, - №1.- С. 9-15
9. Майорова А.В., Шаповалов В.С., Ахтямов С.Н. Угревая болезнь в практике врача-дерматокосметолога / А.В. Майорова, В.С. Шаповалов, С.Н. Ахтямов.- Москва. - фирма Клавель, 2005
10. Масюкова С.А., Ахтямов С.Н. Акне: проблема и решение / С.А. Масюкова, С.Н. Ахтямов // *Consilium Medicum*. - 2002. - № 5. - Т. 4. - С. 217 - 223
11. Масюкова С.А., Самсонов В.А., Ажмал Х. Айрол-Рош в лечении акне / С.А. Масюкова, В.А. Самсонов, Х. Ажмал // Вестн. дерматол. и венерол. - 1996. - № 6. - С. 49 - 50
12. Масюкова С.А., Бегмагамаева З.С., Разумова С.А. Акне у подростков / С.А. Масюкова, З.С. Бегмагамаева, С.А. Разумова // Лечащий врач.- 2003.- № 5.- С. 72-75
13. Машкиллейсон А.Л., Гомберг М.А. Роаккутан в клинике кожных болезней / А.Л. Машкиллейсон, М.А. Гомберг // Вестн. дерматол. и венерол. - 1996. - № 5. - С. 33 - 36
14. Овсянникова Т.В., Сперанская Н.В., Глазкова О.И. Андрогены в физиологии и патофизиологии женского организма / Т.В. Овсянникова, Н.В. Сперанская, О.И. Глазкова // Гинекология. - 2000. - № 2. - Т. 2. - С. 42 - 46
15. Полонская Н.А. Современные представления об этиологии и патогенезе вульгарных угрей. Общие подходы к терапии / Н.А. Полонская // *Materia Medica*. - 2001 - № 3. - С. 28 - 39
16. Потекаев Н.С., Мареева Е.Б., Тауфик М.Н. К терапии угревой сыпи у женщин препаратом Диане-35 с декарисом и метронидазолом / Н.С. Потекаев, Е.Б. Мареева, М.Н. Тауфик // Вестн. дерматол. и венерол. - 1993. - № 6. - С. 21 - 22
17. Психоземональные расстройства у пациентов, страдающих акне / С.А. Монахов [и др.] // Рос. журн. кож. и вен. бол. - 2003. - № 4. - С. 45 - 52
18. Роговская С.И. Андрогены и антиандрогены / С.И. Роговская // Гинекология. - 2000. - № 2. - Т. 2. - С. 47 - 51
19. Рудых Н.М., Рыскаленко Э.И. Качество жизни больных угревой болезнью как отражение тяжести заболевания и особенностей психологического статуса / Н.М. Рудых, Э.И. Рыскаленко // Сиб. журн. дерматологии и венерологии.- 2006.- № 7 - С. 58-59
20. Саламова И.В. *Acne vulgaris*: патогенетическое значение половых стероидных гормонов, их рецепторов в лечении ретинол пальмитатом: Дисс. ... канд. мед. наук. - М., 1995
21. Самгин М.А., Монахов С.А. Новое в патогенезе и терапии угревой сыпи / М.А. Самгин, С.А. Монахов // Вестн. дерматол. и венерол. - 2003. - № 2. - С. 31 - 38
22. Соколовский Е.В., Аравийская Е.А., Красносельских Т.В. Угревая болезнь - что это такое? / Е.В. Соколовский, Е.А. Аравийская, Т.В. Красносельских // Мир медицины.- 1998.- № 8.- С. 34-38
23. Суворова К.Н., Гомболевская С.Л., Камакина М.В. Гиперандрогенные акне у женщин / К.Н. Суворова, С.Л. Гомболевская, М.В. Камакина // Новосибирск: "Экор", 2000
24. Суворова К.Н., Котова Н.В. Юношеское акне - клиника, патогенез, лечение / К.Н. Суворова, Н.В. Котова // Рос. журн. кож. и вен. бол. - 1999. - № 3. - С. 67 - 72
25. Burkhart C.G. Acne: a review of immunologic and microbiologic factor / C.G. Burkhart, P.F. Lehmann // *Postgrad. Med. J.* - 1999.- vol. 75.- P. 328-331

26. Clark S. The psychological and social impact of acne: a comparison study using three acne disability questionnaires / S. Clark // Br. J. Dermatol. - 1997. - Vol. 137. - P. 563 - 567
27. Cunliffe W.J. Comedone formation: etiology, clinical and treatment / W.J. Cunliffe // Br. J. Dermatol. - 2004. - vol. 22, № 5. - P. 367-374
28. Gupta M.A., The psychological comorbidity in acne / A.K. Gupta // Clinics in Dermatol. - 2001. - Vol. 19. - P. 360 - 363
29. Kellett S.C., Gawkrödger D.J. The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin / S.C. Kellett, D.J. Gawkrödger // Br. J. Dermatol. - 1999. - Vol. 140. - № 2. - P. 273 - 282
30. Koo J.Y. Psychologic aspects of acne / J.Y. Koo // Pediatr. Dermatol. - 1991. - Vol. 8. - № 3. - P. 185 - 188
31. Layton A.M. Psychosocial aspects of acne vulgaris / A.M. Layton // J. Cutaneous Medicine and Surgery. - 1998. - Vol. 2. - Suppl. 3. - P. 19 - 23
32. Pochi P.E. The pathogenesis and treatment of acne / P.E. Pochi // Annu. Rev. Med. - 1990. - Vol. 41. - P. 187 - 198
33. Plewig G., Kligman A.M. Acne and rosacea / G. Plewig, A.M. Kligman // Edition Berlin, Heidelberg, New York: Springer - Verlag, 2000
34. Philpott M.P. Defensins and acne / M.P. Philpott // Mol. Immunol. - 2003. - vol. 40, № 7. - P. 457-462
35. Thielitz A., Gollnick H. Systemische aknetherapie / A. Thielitz, H. Gollnick // Dtsch. Dermatol. Ges. - 2005. - Bd. 3. - P. 366 - 378
36. Webster G.F. Acne vulgaris / G.F. Webster // Br. Med. J. - 2002. - vol. 325. - P. 475 - 487

ХУЛОСА

Концепсияи муосири этиопатогенези рихнаки дурушт

М.С.Исоева, З.Т.Бӯриева

Дар мақола маълумотҳои муосири адабиёт, ки ба механизмҳои этиологӣ ва патогенезии ташаккули рихнаҳои дурушт тааллуқ доранд, оварда шудааст.

Ба ақидаи муҳаққиқон, омилҳои асосии рушди ин намуди бемории пӯст: издиёди ретентсионӣ, тарашшӯҳи аз ҳад зиёди рағғани пӯст, илтиҳоби перифокалӣ, ки дар натиҷаи афзоиши *Propionbacterium acnes* ба вуҷуд омадааст, инчунин, суставозунии ҳормонӣ ва моилии ирсӣ мебошанд.

Summary

THE MODERN CONCEPTION OF ETHIOPATHOGENESIS OF ACNE VULGARIS

M.S. Isaeva, Z.T. Burieva

In the article modern bibliographic findings about etiologic and pathogenetic mechanisms of initiation of acne vulgaris were shown. On opinion of reseachers, principal factors of development of this dermatosis are retension hyperkeratosis, hyper-secretion of skin fat, perifollicular inflammation caused the reproduction of *Propionbacterium acnes*, hormonal disbalance and genetic predisposition.

Key words: acne vulgaris

Адрес для корреспонденции:

М.С.Исоева - профессор кафедры дерматовенерологии ТГМУ;
Таджикистан, Душанбе, ул.Фучика-14. Тел.: 226-07-55