

ПАТОГЕНЕЗ И ТЕРАПИЯ АКНЕ

ИБХ РАН, 1ФГОУ ДПО ИПК ФМБА, Москва

Акне является одним из самых распространенных заболеваний подросткового возраста. Среди дерматологических заболеваний на долю акне приходится 22-32% случаев. При этом на лечение акне расходуется 18% от общего объема расходов на лечение дерматологических заболеваний во всем мире. Патогенез заболевания связан с рядом факторов, которые включают инфекцию сальной железы, вызванную бактериями *Propionibacterium acnes*; употребление высокогликемичной и молочной пищи, вызывающей увеличение дигидротестостерона в крови; изменение состава липидов крови также может отражаться на изменении дифференцировки кератиноцитов и вызывать фолликулярный гиперкератоз.

Сальные железы относятся к голокринному типу секреции. Их основной функцией является продукция кожного сала, которое получается в результате полной дезинтеграции железистых клеток. Избыточная продукция кожного сала может приводить к развитию себореи и угревой сыпи – акне. Новые подходы к изучению патогенеза акне в условиях *in vitro* привели к пересмотру роли сальных желез в функционировании кожи. Если ранее кожное сало считали скорее инертным продуктом метаболизма железистых клеток (“living fossil of the skin”), то сейчас их роль оценивается значительно выше и рассматривается как управляющий орган кожи (“brain of the skin”).

Повышенная продукция сала является, по-видимому, основной причиной акне. В этом случае не все липиды производятся с одинаковой скоростью, что приводит к нарушению баланса полярных и нейтральных липидов. В свою очередь липиды играют значительную роль в трансдукции внутриклеточных сигналов и регуляции различных сигнальных путей. Так, липиды сальных желез стимулируют продукцию себоцитами как про-, так и противовоспалительных цитокинов за счет активации ядерных факторов транскрипции.

Андрогенные гормоны контролируют размер сальных желез и уровень секреции сала. В культуре клеток себоцитов было показано, что андрогенные гормоны вызывают пролиферацию себоцитов, а дифференцировка и липогенная активность определяются лигандами пероксисомного рецептора, активирующего пролиферацию (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR), например, линолевой кислотой [1].

Еще одним участником патогенеза акне являются бактерии *P.acnes*, которые несут на своей поверхности лиганды Toll-подобных рецепторов (TLR) [2]. Известно, что бактерии окружены макрофагами, экспрессирующими на своей поверхности TLR2. Активация не только макрофагов в сальных фолликулах, но и моноцитов крови показала, что *P.acne* стимулируют продукцию интерлейкина 8 (ИЛ-8) и ИЛ-12 [3].

Большую роль в развитии акне или обострении процесса играют пищевые факторы, в первую очередь, молочные продукты. Молочные продукты содержат стероидные гормоны, а также около 60 других ростовых факторов [4]. Из них наиболее однозначно показана связь с акне инсулино-подобного ростового фактора (IGF-1) [5]. Коровье молоко вызывает повышение сахара в крови и, соответственно, инсулина и IGF-1. Показано, что повышение IGF-1 ведет к повышению 5 α -дигидротестостерона в крови. Уровень IGF-1 в крови коррелирует с активностью заболевания у подростков.

Если молочные продукты должны быть исключены из рациона больных с акне, то витамин В и омега 3 незаменимые жирные кислоты, наоборот, являются протекторами. В целом следует исключить не только молочные, но и высокогликемичные продукты по крайней мере на 6 месяцев, чтобы оценить возможное участие этих факторов в конкретном случае [6].

В развитии акне можно выделить две фазы. Первая связана с повышенной продукцией и потреблением гормонов, что предрасполагает к формированию угрей. В норме сальные железы обеспечивают смазку кожи и протекцию от попадания воды. При избытке продукции кожного сала наблюдается закупорка железы, что связано с наличием неэластичной коллагеновой мембраны (воронки) на выходе волосанного фолликула и сальной железы. На этом этапе вклад в продукцию сала вносят три типа гормонов: половые, гормоны стресса и пищевые. В качестве профилактики врачи рекомендуют снизить гормональную нагрузку. Для юношей не существует терапии для снижения уровня половых гормонов. Девушкам помогают контрацептивы. Роль гормонов стресса в патогенезе акне подтверждается многочисленными данными об ухудшении течения болезни во время экзаменационных сессий у студентов. Снижение уровня стресса достигается с помощью адекватной физической нагрузки,

использования успокоительных отваров. И, наконец, третий источник гормонов – это молоко и все молочные продукты. Доказано, что безмолочная и низкогликемичная диета однозначно улучшают течение акне [7-9].

Вторая стадия развития акне связана с плотной закупоркой воронки, что приводит к возникновению гипоксии внутри фолликула. Это в свою очередь приводит к нарушению нормального процесса дифференцировки кератиноцитов и снижению десквамации. В результате в проток сбрасываются группы неразделенных клеток, которые еще больше закупоривают проток. При нормальной оксигенации кератиноциты успешно контролируют стерильность сально-волосянного компартмента, но при понижении поступления кислорода снижается продукция противомикробных пептидов – в фолликулах начинают размножаться анаэробные бактерии и грибы. Далее сигнал о наличии инфекции приводит к появлению макрофагов в фолликулах, что еще усугубляет закупорку воронки. Эта стадия несомненно требует медикаментозного лечения.

Среди инфекций сально-волосянных лукович чаще всего выявляют Gram-положительные анаэробные дифтериноподобные бактерии, которые производят пропионовую кислоту из кожного сала. Эти бактерии были названы *Propionibacterium* *Cornybacterium acnes* или *P.acne*. Второе место занимает стафилококк. Он обладает коагулирующим свойством, что приводит в последствии к шрамам на коже. Часто выявляют также грибы рода *Malassezia*.

Наличие инфекции приводит к миграции в сальную железу клеток иммунной системы, которые продуцируют ряд цитокинов. Среди них ИЛ-1а вызывает гиперкератинизацию волосяной воронки, что показано *in vivo* и *in vitro* [10]. Несомненно, что гиперкератинизации способствует гипоксия внутри фолликула, нарушающая десквамацию кератиноцитов [11]. Тот же ИЛ-1а вызывает пролиферацию кератиноцитов, выстилающих сальную железу [12]. На настоящий момент нет единого мнения, в чем состоят различия патогенеза открытых и закрытых угрей. Есть данные, показывающие генетическую предрасположенность к черным угрям людей с мутацией в гене *FGFR2* [13-14]. При этой мутации также наблюдается повышенная продукция ИЛ-1а [15].

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая регуляция считается ответственной за нейроэндокринный ответ себоцитов на стресс [16]. Наличие кортикотропин-релизинг гормона (КРГ), белка, с ним связывающегося, а также рецептора к нему показано как *in vivo*, так и на клетках линии себоцитов *SZ95* [17-19]. КРГ влияет на пролиферацию себоцитов, баланс различных липидов. Тестостерон подавляет экспрессию рецептора КРГ. Уровень КРГ достоверно повышен в коже,

подверженной акне, по сравнению с другими участками кожи [20].

Система проопиомеланокортина также вовлечена в функционирование сальных желез. Альфа-меланоцит-стимулирующий гормон (αМСГ) стимулирует как дифференцировку, так и липогенез [21-22]. Себоциты человека экспрессируют два рецептора к этому фактору: 1 и 5 типов. Из них рецептор 5 типа является маркером дифференцировки и липогенеза себоцитов. Исследования последних лет показали, что бета-эндорфин подавляет пролиферацию себоцитов и стимулирует липогенез [23].

Рецептор 1 типа к гистамину также обнаружен на клетках линии *SZ95* и в клетках волосяных фолликулов. Показано, что антагонисты гистамина снижают уровень сквалена в себоцитах и могут напрямую модулировать функцию жировых клеток [24].

Недавно появились данные о ключевой роли в патогенезе акне транскрипционного фактора *FoxO1* [см. обзоры 9, 25]. Этот транскрипционный фактор является мишенью действия ретиноидов. Дефицит *FoxO1* приводит к усилению сигнала ростовых факторов с активацией фосфоинозитол-3-киназы и *Akt* киназы в процессе ответа на гормоны, а также увеличение ответа на инсулин/*IGF-1*, что связано с потреблением инсулиногенной пищи (молока, молочных продуктов, высокогликемичных продуктов). Дефицит *FoxO1* усиливает трансактивацию андрогенных рецепторов и модулирует активность ядерных факторов и ключевых генов, вовлеченных в пролиферацию кератиноцитов сально-волосянного фолликула, липогенез себоцитов и экспрессию перифолликулярных воспалительных цитокинов.

Имеющиеся данные о генетической предрасположенности (мутации в гене *FGFR2*, дефицит *FoxO1*), а также корреляция тяжести заболевания с инсулиногенной пищей показывает, что первичной причиной акне является повышенная секреция кожного сала, что приводит к закупорке фолликула. Присоединение инфекции является вторичным событием, хотя именно инфекционная стадия приводит к гиперкератозу и формированию патологических элементов.

Терапия акне определяется в каждом конкретном случае, что зависит от стадии заболевания, распространенности процесса, готовности больного перейти на безмолочную диету и пр. Так, в испанском мультицентровом опросе 872 дерматологов врачам было предложено 3 опросника с просьбой дать описание лечения: 1) тяжелых форм акне с чертами маскулинизации; 2) комедонов средней тяжести; и 3) папулопустулезных акне средней тяжести. Для лечения больных 1 типа 55% дерматологов применили антиандрогенные/контрацептивные препараты плюс топич-

ческие ретиноиды или сочетание топических пероксид бензоила с антибиотиками. Для лечения больных второго типа 62% использовали только топические ретиноиды. В 3-ем случае 68% врачей выбрали системные или топические антибиотики и пероксид бензоила [26].

Из антибиотиков для лечения акне наиболее часто используют клиндамицин, доксициклин, миноциклин системно или топически, в виде монотерапии или в комбинации с ретиноидами и бензоилпероксидом [27-30]. Топически также используют эритромицин и надифлоксацин [31].

При сравнении эффективности различных топических препаратов для лечения акне был проведен мета-анализ данных, включивший 23 исследования, в которые в сумме вошло 7309 больных [32]. Проведено сравнение эффективности топического применения: 5% и 1% бензоилпероксида (БПО) с 1,2% клиндамицином (КЛ); 5% БПО с салициловой кислотой (СК) и комбинации БПО/КЛ. Показали, что через 2-4 недели лечения наиболее эффективен оказался 5% БПО с СК. Данные по средневзвешенному снижению числа воспаленных угрей располагались таким образом: БПО=33,4%; КЛ=21,5%; БПО+СК=55,2%; БПО/КЛ=40,7%, плацебо =7,3%. Данные по средневзвешенному снижению числа невоспаленных угрей располагались таким образом: БПО= 19,1%; КЛ=10,0%; БПО+СК=42,7%; БПО/КЛ=26,2%, плацебо = 6,7%. На 10-12 недель лечения результаты по группам сравнивались (недостовверные различия) и составили: БПО = 43,7%; КЛ=45,9%; БПО+СК=51,8%; БПО/КЛ=55,6%, плацебо = 26,8%.

Эти исследования показывают, что комбинация препаратов всегда эффективнее, чем монотерапия любым топическим средством. Однако развитие побочных эффектов при применении топических ретиноидов и бензоилпероксида (ретиноидный дерматит, сухость и повышенная чувствительность кожи к ультрафиолетовому воздействию) ограничивает широкое использование комбинированных препаратов. В арсенале дерматолога и косметолога топические антибиотики остаются препаратами наиболее часто применяемыми, а гель клиндамицин наиболее эффективным при папулопустулезной форме акне.

В РФ имеется два препарата клиндамицина в виде 1% геля – Далацин и Клиндовит, который отличается составом своей основы: аллантоин обладает регенерирующим и противовоспалительным эффектами, Vital ET – эмомент с выраженными смягчающим и антиэритемным действием [33].

Таким образом, монотерапия топическими антибиотиками при акне легкой и средней степени тяжести, с последующим переходом на поддерживающую терапию, является патогенетически обоснованной и в большинстве случаев достаточной для достижения стойкого клинического эффекта.

Список литературы

1. Makrantonaki E, Zouboulis C C. Testosterone metabolism to 5alpha-dihydrotestosterone and synthesis of sebaceous lipids is regulated by the peroxisome proliferator-activated receptor ligand linoleic acid in human sebocytes. *Br J Dermatol* 2007; 156: 428–432.
2. Nagy I, Pivarsci A, Kis K et al. Propionibacterium acnes and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. *Microbes Infect* 2006; 8: 2195–2205.
3. Kim J, Ochoa M T, Krutzik S R et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol* 2002; 169: 1535–1541.
4. Koldovsky O. Hormones in milk. *Vitam Horm* 1995; 50: 77–149.
5. Hoyt G, Hickey M S, Cordain L. Dissociation of the glycaemic and insulinaemic responses to whole and skimmed milk. *Br J Nutr* 2005; 93: 175–177.
6. Treloar V, Logan A C, Danby F W, Cordain L, Mann N J. Comment on acne and glycemic index. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 175–177.
7. Revuz J. [Acne and diet]. *Ann Dermatol Venereol*. 2010 Nov;137 Suppl 2:S60-1.
8. Danby FW. Nutrition and acne. *Clin Dermatol*. 2010 Nov-Dec;28(6):598-604.
9. Melnik BC. Evidence for acne-promoting effects of milk and other insulinotropic dairy products. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*. 2011;67:131-45.
10. Guy R, Ridden C, Kealey T. The improved organ maintenance of the human sebaceous gland: modeling in vitro the effects of epidermal growth factor, androgens, estrogens, 13-cis retinoic acid, and phenol red. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 454–460.
11. Kurokawa I, Mayer-da-Silva, Gollnick H, Orfanos C E. Monoclonal antibody labeling for cytokeratins and filaggrin in the human pilosebaceous unit of normal, seborrhoeic and acne skin. *J Invest Dermatol* 1988; 91: 566–571.
12. Freedberg I M, Tomic-Canic M, Komine M, Blumenberg M. Keratins and the keratinocyte activation cycle. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 633–640.
13. Munro C S, Wilkie A O. Epidermal mosaicism producing localised acne: somatic mutation in FGFR2. *Lancet* 1998; 352: 704–705.
14. Melnik B C, Vakilzadeh F, Aslanidis C, Schmitz G. Unilateral segmental acneiform naevus: a model disorder towards understanding fibroblast growth factor receptor 2 function in acne? *Br J Dermatol* 2008; 158: 1397–1399.

15. Lomri A, Lemonnier J, Delannoy P, Marie P J. Increased expression of protein kinase Calpha, interleukin-1alpha, and RhoA guanosine 5'-triphosphatase in osteoblasts expressing the Ser252Trp fibroblast growth factor 2 receptor Apert mutation: identification by analysis of complementary DNA microarray. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 705-712.
16. Ziegler C G, Krug A W, Zouboulis C C, Bornstein S R. Corticotropin releasing hormone and its function in the skin. *Horm Metab Res* 2007; 39: 106-109.
17. Kono M, Nagata H, Umemura S, Kawana S, Osamura R Y. In situ expression of corticotropin-releasing hormone (CRH) and proopiomelanocortin (POMC) genes in human skin. *FASEB J* 2001; 15: 2297-2299.
18. Zouboulis C C, Seltmann H, Hiroi N et al. Corticotropin-releasing hormone: an autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 7148-7153.
19. Krause K, Schnitger A, Fimmel S, Glass E, Zouboulis C C. Corticotropin-releasing hormone skin signaling is receptor-mediated and is predominant in the sebaceous glands. *Horm Metab Res* 2007; 39: 166-170.
20. Ganceviciene R, Graziene V, Fimmel S, Zouboulis C C. Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2008; 160: 345-352.
21. Huang Q, Tatro J B. Alpha-melanocyte stimulating hormone suppresses intracerebral tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta gene expression following transient cerebral ischemia in mice. *Neurosci Lett* 2002; 334: 186-190.
22. Zhang L, Anthonavage M, Huang Q, Li W H, Eisinger M. Proopiomelanocortin peptides and sebogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 994: 154-161.
23. Zouboulis C C. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol* 2004; 22:360-366.
24. Pelle E, McCarthy J, Seltmann H et al. Identification of histamine receptors and reduction of squalene levels by an antihistamine in sebocytes. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1280-1285.
25. Melnik BC. The role of transcription factor FoxO1 in the pathogenesis of acne vulgaris and the mode of isotretinoin action. *G Ital Dermatol Venereol*. 2010 Oct;145(5):559-71.
26. Ribera M, Guerra A, Moreno-Gimenez JC, de Lucas R, Perez-Lopez M. Treatment of Acne in Daily Clinical Practice: an Opinion Poll Among Spanish Dermatologists. *Actas Dermosifiliogr*. 2011 Mar;102(2):121-131.
27. Leyden JJ, Del Rosso JQ. Oral antibiotic therapy for acne vulgaris: pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2011 Feb;4(2):40-7.
28. Song M, Seo SH, Ko HC, Oh CK, Kwon KS, Chang CL, Kim MB. Antibiotic susceptibility of Propionibacterium acnes isolated from acne vulgaris in Korea. *J Dermatol*. 2010 Nov 26. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.01109.x.
29. Draelos ZD, Potts A, Ali Saenz AB; W0265-306 Study Group. Randomized tolerability analysis of clindamycin phosphate 1.2%-tretinoin 0.025% gel used with benzoyl peroxide wash 4% for acne vulgaris. *Cutis*. 2010 Dec;86(6):310-8.
30. Webster G, Thiboutot DM, Chen DM, Merikle E. Impact of a fixed combination of clindamycin phosphate 1.2%-benzoyl peroxide 2.5% aqueous gel on health-related quality of life in moderate to severe acne vulgaris. *Cutis*. 2010 Nov;86(5):263-7.
31. Tunca M, Akar A, Ozmen I, Erbil H. Topical nadifloxacin 1% cream vs. topical erythromycin 4% gel in the treatment of mild to moderate acne. *Int J Dermatol*. 2010 Dec;49(12):1440-4. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04601.x.
32. Seidler EM, Kimball AB. Meta-analysis comparing efficacy of benzoyl peroxide, clindamycin, benzoyl peroxide with salicylic acid, and combination benzoyl peroxide/clindamycin in acne. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Jul;63(1):52-62.
33.
34. A.V. Samtsov Acne treatment with topical antibiotics. *Vestn Dermatol Venerol* 2011; 1:54
35. NN Potekaev The application of clindamycin for external antibiotic therapy of acne vulgaris\ *Klin dermatol venerol* 2011; 2:63