



Библиотека
врача-специалиста

Косметология
Педиатрия

Е.В. Матушевская, Е.В. Свирщевская

Акне и розацеа



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2019

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	4
Введение	6
АКНЕ	7
Эпидемиология акне	7
Микробиом кожи	8
Гормональная регуляция	10
Причины формирования комедонов	13
Клиническое течение акне	16
Классификация акне	23
Дифференциальная диагностика акне	28
Профилактика акне	33
Терапия акне	38
Дерматокосметика в терапии акне	54
Литература	57
РОЗАЦЕА	63
Эпидемиология розацеа	63
Микробиом кожи	67
Патогенез розацеа	67
Классификация розацеа: ревизия патогенеза	87
Тяжелые формы розацеа	88
Роль адаптивного иммунитета при розацеа	89
Дифференциальная диагностика	91
Факторы, ассоциированные с розацеа	93
Генетическая предрасположенность к розацеа	94
Профилактика розацеа	96
Терапия розацеа	99
Дерматокосметика в терапии розацеа	102
Литература	105

Акне

Эпидемиология акне

Юношеские акне являются физиологическим процессом, они возникают в пубертатном периоде в $\approx 85\%$ случаев как у мальчиков, так и у девочек (Lynn et al., 2016). У большинства пациентов акне разрешаются со снижением гормонального фона: у лиц старше 25 лет акне сохраняются только в 12% случаев (Самцов А.В., 2014). В старшем возрасте акне чаще встречается у женщин. Частота акне в мире возрастает, она достоверно выше в странах «золотого миллиарда», что коррелирует с калорийностью питания и уровнем потребления жира в рационе (рис. 1).

Акне является широко распространенным дерматологическим заболеванием кожи и определяется как хронический воспалитель-

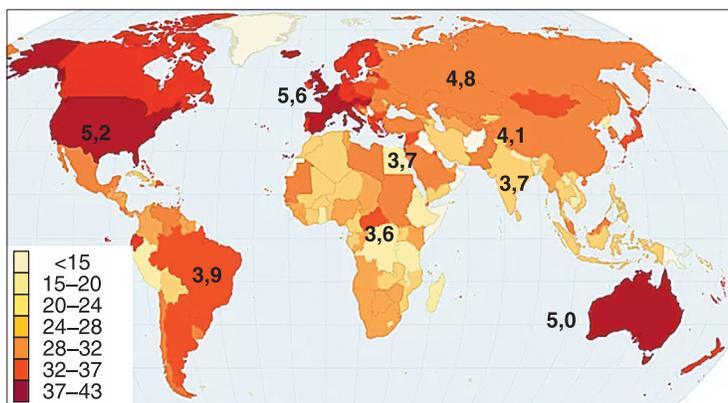


Рис. 1. Частота развития акне в различных регионах мира. Приведена карта потребления жира в дневном рационе (%) в различных регионах. Частота акне приведена в виде индекса DALY (disability-adjusted life year rates per 100 000 people) для людей 15–19 лет (по данным Lynn et al., 2016)

ный процесс, проявляющийся открытыми или закрытыми комедонами и воспалительными поражениями кожи в виде папул, пустул, узлов (Strauss et al., 2007). Заболевание начинается с повышенной секреции кожного сала сальными фолликулами мелких пушковых волос, имеющих широкий выводной проток.

Микробиом кожи

Количество сальных желез на теле распределено неравномерно. Их максимальное число находится в области лба (900 на см^2), носа (1200 на см^2), подбородка, волосистой части головы, средней линии груди и в межлопаточной области спины (400–700 на см^2). В этих участках, называемых себорейными зонами, чаще всего локализуются патологические процессы при акне.

Сальные железы относятся к простым альвеолярным железам голокринного типа, при котором жировые клетки (себоциты) накапливают липиды, а затем контролируемо разрушаются, высвобождая кожное сало в проток (рис. 2).

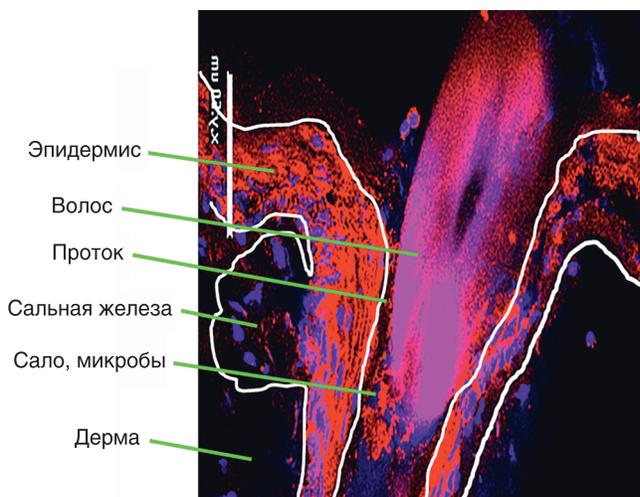


Рис. 2. Структура волосяного фолликула и сальной железы мыши. Эпидермис окрашен антителами к антигену эпидермиса кожи десмоглеину-3 (красный); ядра клеток маркированы синим; волос и содержимое протока окрашены неспецифично (красный). Белой линией показаны контуры эпидермиса, стенок протока и сальной железы

SVR

LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

SEBIACLEAR*

СМЕШАННАЯ, ЖИРНАЯ КОЖА
С ТЕНДЕНЦИЕЙ К АКНЕ

ОСНОВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ:

Глюконолактон

Кератолитическое действие.
Эквивалент АНА, лучшая переносимость.
Противовоспалительный эффект,
сравнимый с Бензоил пероксидом.

Ниацинамид

Противовоспалительное, антибактериальное,
себорегулирующее действие.
Эффективность, сравнимая с местными
антибиотиками.

ПРЕИМУЩЕСТВА:

Оригинальное сочетание активных
компонентов в высокой концентрации.
Эффективность, сравнимая с рецептурными
препаратами. Высокая переносимость,
удовольствие в применении.

СЕБИАКЛИР АКТИВ КРЕМ-УХОД

Интенсивный уход против воспалительных
элементов и комедонов.

Способствует устранению высыпаний,
Уменьшает покраснения.

СЕБИАКЛИР МАТ+ПОРЫ ГЕЛЬ-УХОД

Матирующий себорегулирующий уход.

Сужает поры, устраняет жирный блеск,
регулирует выработку кожного сала.

СЕБИАКЛИР ГИДРА КРЕМ-УХОД

Восстанавливающий успокаивающий уход.

Успокаивает, уменьшает покраснения,
устраняет побочные эффекты
медикаментозного лечения

СЕБИАКЛИР SPF 50 Крем

Высокая степень фотозащиты.

Матирующий уход для кожи с дефектами.

СЕБИАКЛИР

Пенящийся мусс
Мицеллярная вода

Мягко очищает, оздоравливает,
не содержит щелочи.

*СЕБИАКЛИР

Реклама
Товар сертифицирован



SVR. ДЕРМАТОЛОГИЯ – ЭТО КРАСОТА

Уполномоченный представитель изготовителя (дистрибьютор):
ООО «Асэнтус». Москва, ул. Электродная, 13. Тел.: (495) 644-46-13

f vk @svrussia

В проток волосяных фолликул попадают бактерии, в норме находящиеся на поверхности кожи и в окружающей среде. Несмотря на разнообразие бактерий на коже, формируется микробиом определенного состава, препятствующий персистенции патогенной микрофлоры. Основными колонизаторами кожи себорейных зон являются анаэробные грамположительные бактерии *Staphylococcus epidermidis* и *C. acnes*; в меньшем количестве выявляют *Corynebacterium* и *Micrococcus luteus* (грамположительные облигатные аэробы), *Sarcina spp.* (грамположительные факультативные анаэробы), *Pseudomonas spp.* (грамотрицательные аэробы), а также небактериальную флору: грибы *Malassezia* и клещей *Demodex* (Grice et al., 2011) (рис. 3). При акне в кожном сале протоков инфицированных фолликул увеличивается доля *C. acnes*.

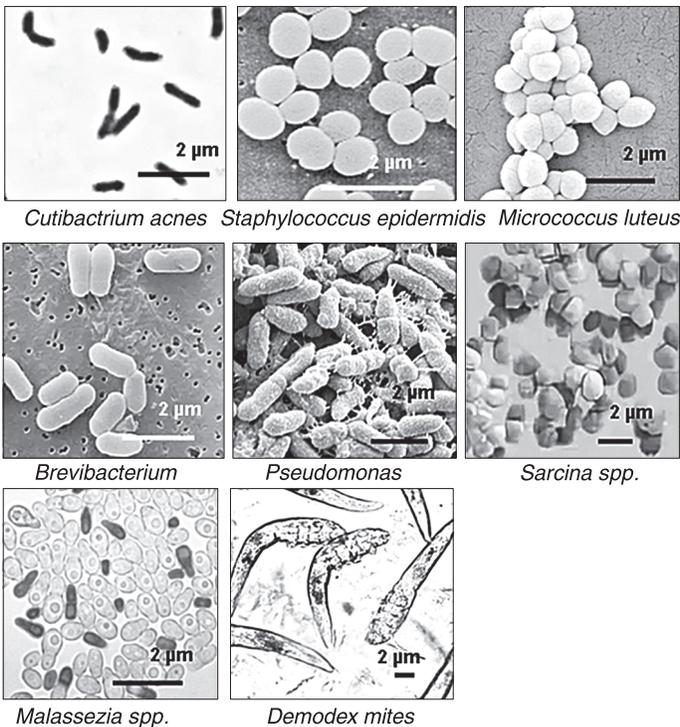


Рис. 3. Основные представители микрофлоры себорейных зон кожи. Доминирующими микроорганизмами при акне являются *C. acnes*

Интересно, что микробиом кожи значительно различается в зависимости от локализации на теле (Grice et al., 2011). Небактериальные микроорганизмы: грибок *Malassezia spp.* и клещ *Demodex*, — вызывают фолликулиты, внешне похожие на акне.

Фолликулит, вызванный *Malassezia*, проявляется зудящими папуло-пустулезными высыпаниями в области фолликул, чаще всего располагающихся на верхней части туловища, реже — на лице, шее, груди, нижних конечностях; чаще наблюдается у мужчин (Song et al., 2014). *Malassezia*-фолликулиты реже встречаются у больных акне, чем в группе без акне (Song et al., 2011). Малассезиозы характерны для отрубевидного лишая, себорейного и атопического дерматита, розацеа, себорейного псориаза. Белки *Malassezia* являются иммуногенными и вызывают формирование гуморального и клеточного ответа, постепенно приводя к разрушению фолликул. Дифференциальная диагностика состоит в различной локализации, наличии или отсутствии зуда и комедонов, а также в чувствительности к противогрибковой терапии.

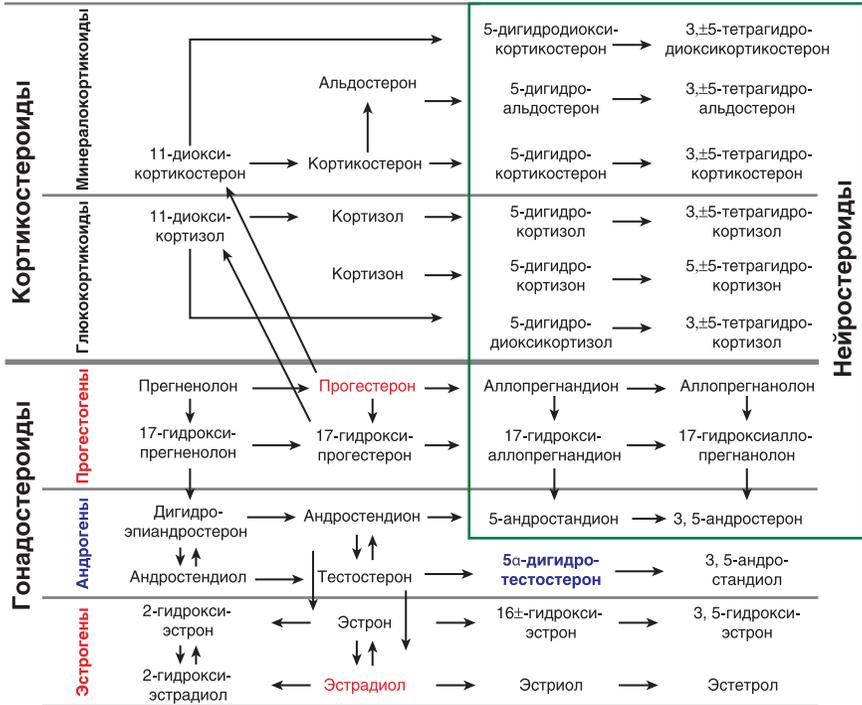
Фолликулиты, вызванные клещом *Demodex* (*D. folliculorum* и *D. brevis*), относительно редки. Демодекс не вызывает акне, но часто он ассоциирован с заболеванием. Клещи питаются кожным салом и часто колонизируют себорейные зоны в норме. При повышенном салоотделении колонии демодексов разрастаются. Метаанализ Zhao et al. (2012), включивший более 40 000 людей пубертатного возраста (11–25 лет), показал достоверную ассоциацию демодекоза с акне.

Гормональная регуляция

Акне формируются на фоне повышенной выработки кожного сала, вызванной половым созреванием. Половые гормоны (гонадостероиды) обеспечивают развитие признаков биологического пола по мужскому или женскому типу (табл. 1).

Гонадостероиды вырабатываются половыми железами (семенниками у мужчин и яичниками у женщин), в меньшей степени — корой надпочечников, затем они выбрасываются в кровь (эндокринная секреция). К мужским гонадостероидам относятся андрогены (андростендиол, тестостерон, дигидротестостерон и др.); к женским — прогестогены (прегненолон, прогестерон, аллопрегнанонон и др.) и эстрогены (эстрон, эстрадиол, эстриол и др.).

Таблица 1. Биосинтез стероидных гормонов



Прогестогены (прогестерон) и андрогены (5α-дигидротестостерон) являются основными стимуляторами липогенеза себоцитами. Эстрадиол подавляет синтез липидов.

Жировые клетки (себоциты) экспрессируют ряд мембранных рецепторов к гормонам, включающих серпентиновые рецепторы, рецептор к инсулиноподобному фактору роста (IGF)-1 и рецептор к соматотропному гормону. Кроме мембранных, себоциты экспрессируют ядерные рецепторы к андрогенам, прогестерону, эстрогену, ретиноидам, витамину D, а также некоторые другие (Zouboulis C.C., 2009).

Серпентиновые рецепторы связывают нейротрансмиттеры и пептидные гормоны; распознают кортикотропин-рилизинг-гормон, меланокортин, опиаты, каннабиноиды, фактор роста сосудов и гистамин. Они относятся к семейству рецепторов, связанных с G-белком, и состоят из 7 α-спиралей, пронизывающих мембрану клетки (рис. 4). Данные рецепторы широко экспрессированы на различных клетках; нарушение их функционирования вовлечено в патогенез многих

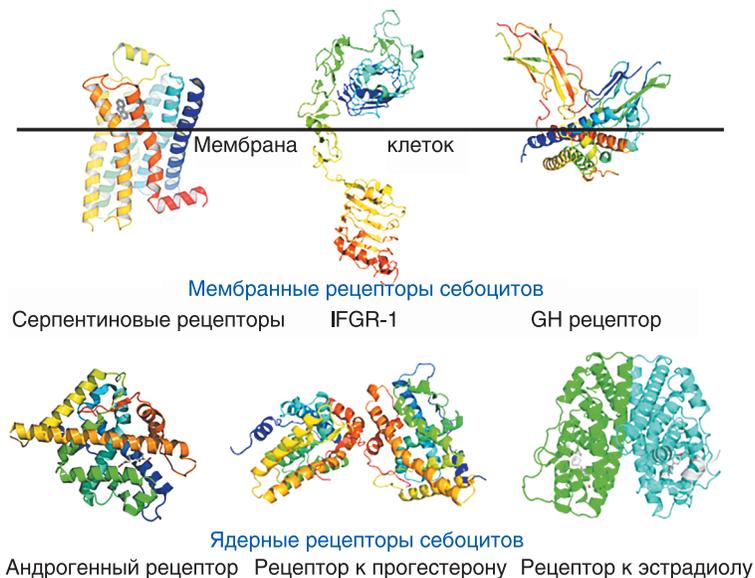


Рис. 4. Структура мембранных и ядерных рецепторов себоцитов

заболеваний; до 34% современных препаратов действуют на различные серпентиновые рецепторы (Hauser et al., 2017).

Рецептор к IGF-1 относится к типу тирозин-киназных рецепторов с одним трансмембранным доменом (см. рис. 4), распознающих IGF-1, IGF-2 и инсулин. IGF-1 оказывает анаболическое действие (наращивание скелетных мышц) и стимулирует липогенез в себоцитах. Мыши с инактивированными генами IGF-1 погибают в процессе внутриутробного развития.

К третьей группе мембранных рецепторов себоцитов относится рецептор к соматотропному гормону (см. рис. 4), который не имеет тирозинкиназной активности, при связывании с лигандом он димеризуется, активирует внутриклеточный белок и передает сигнал по JAK2/STAT5-пути. Рецептор к соматотропному гормону стимулирует синтез кожного сала при взаимодействии с 5α -дигидротестостероном, активным производным тестостерона.

Все ядерные рецепторы после связывания с лигандами транспортируются внутрь ядра, где комплексы прикрепляются к участкам хромосом, называемых элементами гормонального ответа (*hormone*

response element). Ядерные рецепторы гормонов могут находиться на ядерной мембране и в цитоплазме клеток, а также на внутренней стороне цитоплазматической мембраны. После связывания со своим лигандом комплексы перемещаются (транслоцируются) в ядро.

По данным *in vitro* связывание тестостерона с андрогенным рецептором вызывает пролиферацию себоцитов, но не влияет на синтез кожного сала (Zouboulis et al., 1999).

Прогестерон усиливает продукцию кожного сала. Так, терапия прогестероном у пожилых женщин вызывала появление акне (Simpson N.B., Cunliffe W.J., 2004). Такого эффекта не наблюдали у молодых женщин. Рецепторы к прогестеронам экспрессированы к себоцитах базального слоя (Pelletier G., Ren L., 2004).

Активация рецептора к эстрогену приводит к усилению продукции полярных липидов, но не влияет на синтез нейтральных жирных кислот (Makrantonaki et al., 2008).

Пероксисомные активируемые рецепторы (peroxisome proliferators-activated receptors) играют значительную роль в регуляции различных генов, вовлеченных в метаболизм липидов, глюкозы и аминокислот. Пероксисомные активируемые рецепторы регулируют пролиферацию и дифференцировку клеток, а также воспалительные реакции в коже, к тому же они необходимы для поддержания проницаемости барьера кожи, блокируют рост кератиноцитов, влияя на их терминальную дифференцировку и регулируя воспаление кожи. Они также могут оказывать защитное воздействие на эпителиальные стволовые клетки волосяных фолликулов, в то время как дефекты пероксисомной активируемой рецептор-опосредованной сигнализации могут приводить к гибели стволовых клеток и способствовать развитию рубцовой алопеции (*lichen planopilaris*).

Меньшую, но значимую роль в липогенезе себоцитов играют рецепторы к ретиноидам и рексинаоидам, витаминам А и D и другие.

Причины формирования комедонов

Синтез гонадостероидов начинается примерно в 10–12 лет, достигает пика в 25–30 лет и постепенно снижается с возрастом (рис. 5). В организме эндокринные гормоны находятся в трех формах: примерно до 44% находится в комплексе с белком, связывающим половые гормоны (ГСПГ, глобулин, связывающий половые гормоны),

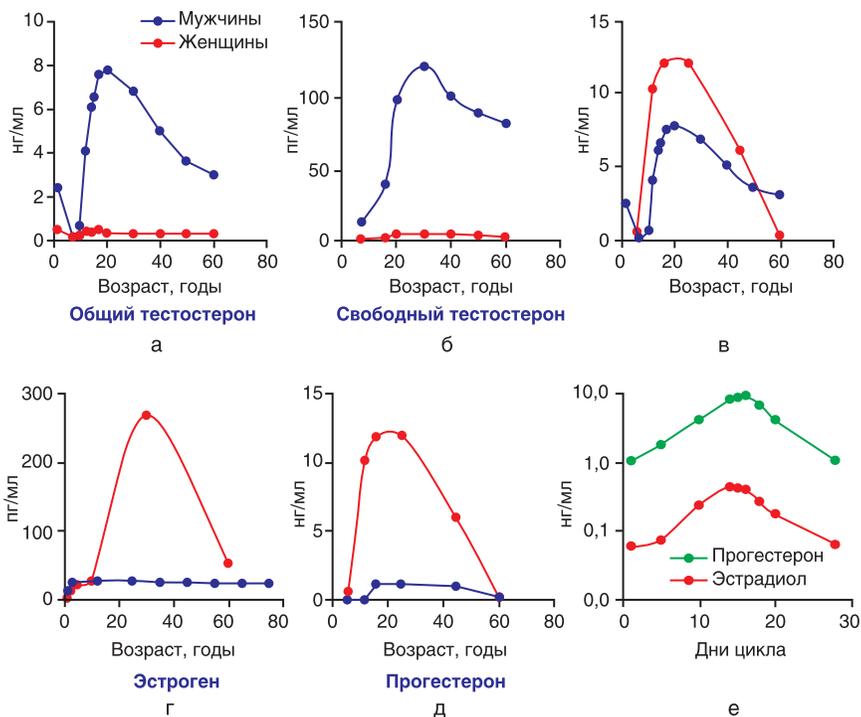


Рис. 5. Динамика синтеза гонадостероидов у мужчин и женщин. Уровни общего (а) и свободного (б) тестостерона, эстрогена (г) и прогестерона (д) в зависимости от возраста. Сравнение динамики повышения уровня ключевых гонадостероидов тестостерона у мужчин (в, синий) и прогестерона у женщин (в, красный). Изменение уровня прогестерона и эстрогена в разные фазы менструального цикла у женщин (е)

до 54% связывается и циркулирует в крови в комплексе с альбумином, и только 2–4% находится в свободной форме. ГСПГ также может связывать тестостерон, эстрадиол, инсулин, гормоны щитовидной железы трийодтиронин и тироксин, а также другие половые гормоны. Аффинность связывания ГСПГ падает в ряду дигидротестостерон > тестостерон > андростендион > эстрадиол > эстрон. В лабораторных условиях определяют общий и свободный тестостерон, но нет тестов на другие свободные гормоны, что, по-видимому, связано с более значимой ролью тестостерона при различных нарушениях. Биологической активностью обладают только свободные гормоны,

поскольку комплекс гормонов с белками-носителями не проходит в клетки. Все остальные наиболее важные гормоны (кортикостероиды, инсулин и инсулиноподобный фактор, гормоны щитовидной железы и др.) с возрастом значительно не меняются.

Клинические исследования показали, что при акне у женщин статистически значимо выше уровни прогестерона, общего и свободного тестостерона по сравнению с контролем. И, наоборот, уровни эстрадиола и глобулин-связывающего полового гормона снижены. Кроме того, у больных повышались уровни общего холестерина и липидов низкой плотности, снижались уровни липопротеинов высокой плотности и аполипопротеина A1 (Bakry et al., 2014; Arora et al., 2010). Вариабельность индивидуальных данных по концентрации гормонов в крови достигает одного-двух порядков (Lewis et al., 1976; Davison et al., 2005). Из-за таких различий у значительного количества женщин с акне уровень тестостерона находится в пределах нормы (Arora et al., 2010). У девочек акне начинается раньше, с 12 лет, у мальчиков — с 15 лет, но протекает тяжелее (Adebamowo et al., 2008). Эти данные можно объяснить более ранним подъемом прогестерона у девочек по сравнению с мальчиками (см. рис. 5, в).

Как уже отмечалось, до 85% юношей и девушек страдают акне разной степени тяжести. Соответственно, не ясно, кого относить к группе контроля. Скорее в группе контроля наблюдаются отличия от нормы, хотя эта норма и проявляется как акне. Приведенные данные показывают, что уровень тестостерона кардинально меняется у юношей, а у женщин значительно меняются уровни эстрогена и прогестерона. При этом эстроген подавляет секрецию кожного сала себоцитами, а прогестерон ее стимулирует. Известно, что угревой процесс у девушек обостряется перед менструацией (George R.M., Sridharan R., 2018), что связано с повышением уровня прогестерона (см. рис. 5).

На основе приведенных данных можно заключить, что у юношей за формирование угрей отвечает тестостерон (главным образом его производное 5α -дигидротестостерон), а у девушек — прогестерон. К сожалению, в настоящий момент нет данных о том, как синтетические аналоги прогестерона (прогестины) влияют на тяжесть акне. По неопубликованным данным, пероральный прием только

прогестинов ухудшает течение акне (Bosanac et al., 2018). Чаще всего используется комбинация прогестина и эстрадиола в качестве противозачаточных препаратов и приспособлений (Bosanac et al., 2018). Такие сочетания, как правило, не вызывают ухудшения течения заболевания, что подтверждает важность баланса уровней прогестерона и эстрогена при формировании акне.

Клиническое течение акне

Высыпания при акне локализуются преимущественно в себорейных зонах (на коже лица, верхней части груди, спины и зоны дельтовидной мышцы) и начинаются с появления комедонов.

Комедонами называются волосяные фолликулы с закупоренным устьем черного (черные угри) или белого (белые угри) цвета. Формированию комедона предшествует фолликулярный гиперкератоз (ФГ). ФГ также является симптомом независимого заболевания — фолликулярного или волосяного кератоза, при котором снижается эффективность слущивания верхнего ороговевшего слоя эпидермиса (десквамация). В результате накопления таких чешуек происходит закупоривание устьев волосяных фолликул. Внешне ФГ выглядит как «гусиная» кожа, покрытая мелкими узелками, в области локтей, колен, ягодиц, наружной поверхности бедер. При акне наблюдается локальный ФГ в себорейных зонах, кожа остальных участков не поражена.

Структура и свойства кожи

Кожа является самым большим органом человека — ее вес составляет 11–15% от веса тела. Кожа обеспечивает несколько важнейших функций: является барьером, отделяющим окружающую среду от внутренней; защищает от механических, тепловых и химических повреждений; регулирует количество воды в организме; обеспечивает осязание; защищает от инвазии патогенов, обеспечивает персистенцию симбиотических микроорганизмов; помогает вырабатывать витамин D и ряд других гормонов.

Кожа состоит из слоев эпидермиса, дермы и подкожной жировой клетчатки (рис. 6, а). Дерма пронизана потовыми и жировыми железами и порами, сосудами, нервными волокнами и волосяными мешочками. Эпидермис состоит из многослойного ороговевающего эпителия,

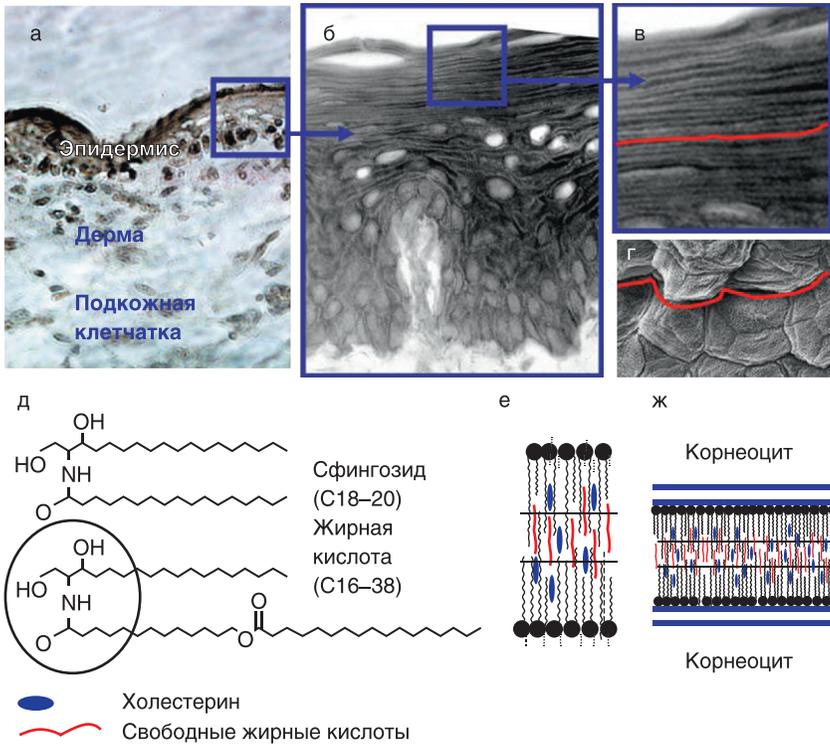


Рис. 6. Структура кожи. Кожа состоит из тонкого слоя кератиноцитов — эпидермиса, дермы и подкожной жировой клетчатки, составляющих основную массу кожи (а). Эпидермис состоит из кератиноцитов, которые в процессе дифференцировки уплощаются и формируют слой мертвых клеток — роговой слой (б–в). Самый верхний слой отшелушивается (г). Для удержания мертвых клеток рогового слоя кератиноциты шиповатого слоя вырабатывают липидную смазку, состоящую из молекул керамидов, холестерина и свободных жирных кислот (д–ж). Керамиды в области полярной части, прикрепленной к мертвым кератиноцитам, формируют малоподвижную псевдокристаллическую решетку; средняя часть липидной прослойки формируется хвостами жирных кислот и холестерином и имеет текучесть (зона текучести отмечена линиями), обеспечивая эластичность рогового слоя

представленного кератиноцитами. Верхний слой формируют мертвые клетки (роговой слой), называемые корнеоцитами. Формирование рогового слоя обеспечивается дифференцировкой и гибелью кератиноцитов верхнего слоя по типу апоптоза, называемого ороговением (cornification). В процессе ороговения в кератиноцитах включается