

## СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОПАТОГЕНЕЗ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ

Кафедра шкірно-венеричних хвороб та туберкульозу (зав. – доц. О.І.Денисенко)  
 Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці,  
 Кафедра дерматовенерології (зав. – проф. Л.Д.Калюжна)  
 Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика

**Резюме.** У статті наведені сучасні уявлення щодо етіології та патогенезу вугрової хвороби. Проаналізовано відомості впливу зміни гормонального фону на активність сальних залоз, складу шкірного складу, роль цитокінів та імунної відповіді в розвитку захво-

рювання. Надана характеристика факторам, які відіграють найбільш важливу роль у патогенезі вугрової хвороби.

**Ключові слова:** вугрова хвороба, імунологічний статус, гормони, цитокіни.

Вульгарні вугри уражують до 80% молодих людей [2]. За даними В.П.Адаскевича [1], майже 85% осіб віком 12-25 років і біля 11% осіб віком понад 25 років страждають на себорею та вугри. У значної частини пацієнтів акне повністю регресує, проте в 5% хворих формуються стійкі акнеформні елементи, які не зникають навіть у зрілому віці. У деяких пацієнтів тривалий час зберігаються виражені зміни шкіри (поствугрові рубці, ямки, дисхромії), які спотворюють їх зовнішність, викликають фізичну і психологічну травму [6]. В осіб з тяжким і дуже тяжким перебігом акне показник якості життя значно знижений [7,19]. Частота суїцидальних спроб у групі пацієнтів із дуже тяжкою формою захворювання (тривалістю понад 8 років) досягає 2%. В осіб з легким і середнім ступенем тяжкості вугрової хвороби (ВХ) переважає невпевненість у собі, що сприяє депресивному ставленню до проблем життя. Такі люди стають нерішучими, уникають спілкування з оточенням [8,22]. Отже, ефект у лікуванні акне досягається не тільки медикаментозною терапією, але й корегуванням психоемоційного стану пацієнта.

Ключовими чинниками в складному процесі патогенезу акне є зростання активності сальних залоз, фолікулярний гіперкератоз, бактеріальна колонізація, запалення та спотворена імунна реакція. Появі вугрового висипу частіше передують себорея – хворобливий стан шкіри, зумовлений підвищеною продукцією сальними залозами шкірного сала зі змінним хімічним складом [1]. Активність сальних залоз залежить від андрогенів, причому припускається, що концентрація активного нез'язаного гормону й експресія андрогенових рецепторів, скоріш за все, зумовлені генетично [33]. Практично у всіх хворих на акне підсилене утворення шкірного сала. У пацієнтів із себореєю сальні залози збільшені в розмірах і виробляють значно більше сала, ніж у здорових осіб, проте це не вважається необхідною умовою для розвитку вульгарних вугрів [39]. За хімічним складом шкірне сало є сумішшю ліпідів. В основному до його складу входять вільні і зв'язані жирні кислоти, у малій кількості – вуглеводні, багатомісний спирт, гліцерин, холестерол та його ефіри, ефіри воску, сквален, фосфоліпіди, каротин, а також метаболіти стероїдних гормонів.

Серед вільних жирних кислот основну частину становлять вищі жирні кислоти з 14 (міристинова), 16 (пальмітинова) і 18 (насичена стеаринова і ненасичена олеїнова) атомами вуглецю в ланцюжку та їх гомологи. Вміст вільних вищих жирних кислот становить 25% щодо маси шкірного сала, а вміст вільних нижчих жирних кислот (мурашина, оцтова, пропіонова, масляна, валеріанова, капронова, енантова і т.д.) – 5,5%. Ліпази бактерій, переважно *P.acnes*, гідролізують тригліцериди з утворенням жирних кислот, моно-, ди-гліцеридів і гліцеролу. Похідні жирних кислот, перекис сквалену і олеїнова кислота, що також знаходяться у лійці фолікула, є більшими комедоногенами, ніж вільні жирні кислоти. При окисненні сквалену створюються мікроаерофільні умови, ідеальні для розмноження бактерій, а оксиди сквалену дають виражений цитотоксичний і запальний ефект. Жирною кислотою, яка синтезується виключно в сальних залозах людини, вважається себалеат – унікальний ізомер лінолевої кислоти. Остання є незамінною жирною кислотою екзогенного походження, яка потрапляє в організм з їжею і проникає в сальні залози з кров'ю. Слід зазначити, що завдяки підвищеній проникності фолікулярного епітелію у просвіт фолікула потрапляють хемотаксичні субстанції з наступним розвитком запалення. Зниження концентрації лінолевої кислоти сприяє порушенню процесів зроговіння в гирлі волосяних фолікулів внаслідок недостатньої дезінтеграції десмосом кератиноцитів у роговому шарі, що призводить до закупорення роговими масами фолікулярної протоки та утворення мікрокомедону. Є дані, що в результаті гідролізу певних тригліцеридів можуть змінюватися фізичні властивості шкірного сала (переважання твердої фази над рідкою), що також сприяє утворенню мікрокомедонів [4].

Мікробне оточення в лійці волосяного фолікула включає *Propionbacterium acnes* і *Staphylococcus epidermidis*. Обидва типи бактерій є частиною нормальної мікрофлори шкіри обличчя, але активне їх розмноження сприяє розвитку вугрів. Мікробні ліпази розщеплюють ди- і тригліцериди, утворюють вільні жирні кислоти, які становлять приблизно 20% ліпідів поверхні шкіри в пацієнтів із вульгарними вуграми. Як комедоноген і володіючи хемотаксисом, вони змінюють

процес кератинізації, привертають нейтрофіли до фолікула, викликають появу пустул і папул. Ушкодження стінки фолікула накопиченням вільних жирних кислот і збільшенням внутрішньофолікулярного тиску внаслідок запалення призводить до розриву фолікулів, утворення вузликів, абсцесів, рубців [1].

Вважається, що кліщ *Demodex folliculorum*, який живе у волосяних фолікулах, не відіграє значної ролі в розвитку вульгарних вугрів. Він дуже рідко трапляється в молодих людей, але досить часто виявляється в літніх людей. Основний грибок, який виявляють у пацієнтів із вульгарними вуграми, це – *Malassezia furfur*, який знаходиться в межах верхньої частини протоки сально-волосяного фолікула (СВФ) між поверхневими пластинками кератину. Він також не відіграє істотної ролі в розвитку вульгарних вугрів. У межах середньої частини лійки волосяного фолікула локалізуються *Staphylococcus epidermidis* та інші мікрококи. Найглибше у фолікулі виявляються мікроаеробні пропіонобактерії. Серед них виділяють три типи: *P. acnes* (тип 1), *P. granulosum* (тип 2), і *P. rufum* (тип 3). Останній трапляється найрідше. Оскільки пропіонобактерії виробляють порфірини, освітленні лампою Вуда сальні фолікули, в яких міститься багато таких бактерій, дають флуоресценцію червоного кольору. *P. acnes* для гідролізу шкірного сала виробляють ліпази, які відіграють основну роль у розвитку вульгарних вугрів. J.J. Leyden [30] показав, що співвідношення *P. acnes* у пацієнтів із вульгарними вуграми і без них дуже високе: 15000:0 – у віці 11-15 років, 85000:590 – 16-20 років, 1:1 – понад 20 років. Але незважаючи на те, що пацієнти з вульгарними вуграми добре реагують на антибіотикотерапію, досі відсутній чітко виражений зв'язок між кількістю бактерій на поверхні шкіри і тяжкістю акне.

Отже, основним видом бактерій, які зумовлюють розвиток ВХ, є *P. acnes*, оскільки вони не володіють (подібно до *S. aureus*) вираженими вірулентними властивостями і не проникають у тканину, а знаходяться в вивідній протоці сальної залози. Запальні явища в останній, так само як і утворення комедонів, зумовлені метаболітами бактерій. При бактеріологічних дослідженнях мікрофлори комедонів у 17% випадків виділені та ідентифіковані *P. granulosum*, у 67% – *P. acnes* [30]. Інші автори [5,15] описують стерильність вмісту акне фульмінанс або визначають у них наявність *S. aureus*, біохімічно неактивні грам-позитивні палички і мікрококи, *P. granulosum*, *S. aureus*; *S. viridas*. У некротичних вуграх виявлені *S. aureus* з високою вірулентністю. Стафілококи становлять 57-83% від загальної кількості монокультур, що виявляються на шкірі і нерідко асоціюються з грам-позитивними паличками. Їх активація можуть сприяти окремі фракції ліпідів. На шкірі здорових людей, крім володіючих незначними патогенними властивостями *S. epidermidis* і *S. saprophyticus*, знаходяться *S. aureus* і

стрептококи. Симбіоз анаеробного *P. acnes* і аероба *S. aureus* при переважанні першого виду бактерій вважають однією з безпосередніх причин розвитку ВХ. Проте наявність *P. acnes* як в елементах вугрового висипу, так і на здоровій шкірі спонукає до сумнівності цієї точки зору. Бактеріологічними дослідженнями при ВХ виявлено, що асоціації мікробів трапляються в 1,7 раза частіше за монокультури: 17% становлять монокультури *S. aureus*, 20% – *S. piogenes*, 33% – асоціація *S. epidermidis* з *S. anaerobius*, 18% – *S. epidermidis* з *S. viridas*, 12% – грам-позитивні *S. saprophyticus* і грам-негативні *E. coli*. У комедонах, окрім *P. acnes* і стафілококів, виділяють дріжджоподібні гриби (*Pityosporum*), які також мають патогенетичне значення. Вважають, що *Pityosporum ovale* і *P. acnes*, які в здорових осіб поведуться як сапрофіти, при ослабленні захисних властивостей шкіри можуть викликати її ураження.

За даними [12], у 5-8% хворих, ВХ пов'язана не з патологією шкіри, а з ураженням шлунково-кишкового тракту, особливо у пацієнтів 20-40-річного віку, а прояви на шкірі зумовлені дизбіозом, бактеріальним забрудненням тонкої кишки та синдромом роздратованої кишки.

Ключовою ланкою в патогенезі акне є фолікулярний гіперкератоз [19,20,21,30,32,37,39]. З трьох типів сально-волосяних фолікулів при акне найбільшою мірою до процесу залучаються фолікули, розташовані в себорейних ділянках (обличчя, груди, міжлопаткова ділянка), і ті, що складаються з пушкового волосся, яке практично не виходить на поверхню шкіри, та великих багаточасточкових сальних залоз. Декілька сальних залоз впадають в один фолікулярний канал на різних рівнях, завдяки чому протока СВФ ділять на дві частини – асро- і infrainfundibulum. Епітелій верхньої частини подібно епідермісу зростає, а більш довша нижня частина протоки (4/5 довжини), як і протоки сальних залоз, вистилається багаточасточковим плоским незроговілим епітелієм [1,19,20]. У збільшеному об'ємі шкірного сала знижується концентрація незаміної ненасиченої ліноленової кислоти. Її нестача зумовлена як аліментарним чинником, так і недостатністю ферментних систем, що забезпечують її постачання та розподіл в організмі. Ліноленова кислота є основним регулятором диференціювання кератиноцитів завдяки пригнічванню експресії ферменту трансглютамінази [19,20,40]. Даний фермент бере участь у синтезі кератину фракцій I і II, білків інволюкрину, лорикрину і філагрину – основних компонентів цементуючої міжклітинної субстанції корнеоцитів [21]. Підвищена активність трансглютамінази викликає ретенційний гіперкератоз в infrainfundibulum СВФ. Переважання процесів проліферації і дискератозу над десквамацією епітелію призводить до закриття протоки СВФ [16,21,37]. Щодо аномальної кератинізації, то першою ознакою вугрів є збільшення утворення і накопичення корнеоцитів в асроinfundibulum. Кератинізовані клітини не злущують-

ся, а злипаються, формують мікрокомедон. Процес кератинізації як у шкірі, так і у волосяному фолікулі складний, він залежить від розчинення десмосом і формування багатого на ліпіди внутрішньоклітинного цементу, з якого утворюються кератиносоми (тіла Одланда) та інші клітинні ліпіди. Швидкий потік сала розчиняє ліпідну покрішку фолікула, знижує вміст холестерину, церамідів і ліноленової кислоти, порушує кератинізацію. Порушена фолікулярна кератинізація підвищує проникність стінки фолікула, рідина і запальні клітини легше проникають всередину, що супроводжується швидким розмноженням *P. acnes*. Численні корнеоцити злипаються, розташовуються один на другому і насичуються ліпідами, що призводить до формування комедонів – первинного пошкодження при вульгарних вуграх.

У 2002 р. на Міжнародному конгресі дерматологів у Парижі вперше представлений новий протизапальний механізм дії адапалену при акне: через взаємодію з рецепторами TLR-2 (toll-like-рецептори – TLR: молекули ссавців, які гомологічні білку дрозофіли). TLR-структури є сімейством трансмембранних білків, відповідальних за розпізнавання мікроорганізмів. Ці рецептори експресуються на поверхні імункомпетентних клітин – моноцитів і макрофагів [31,32,35]. При взаємодії антигенів мікробної стінки з TLR активуються внутрішньоклітинні ферменти – протеїнкінази і запускається транскрипція чинників NF $\kappa$ B і AP1, які індуюють синтез прозапальних цитокінів, таких, як IL-1, IL-8, IL-12, фактор некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), активується фермент NO-синтаза (з подальшим утворенням потужної окиснювальної молекули: монооксиду азоту – NO). TLR поділяють на два підтипи – TLR-2, лігандами для яких є компоненти клітинної стінки (пептидоглікани) грампозитивних бактерій (у тому числі і *P. acnes*), і TLR-4, які активуються ліпополісахаридами грамнегативних мікроорганізмів [27,36]. Прозапальні цитокіни, які секретуються макрофагами, забезпечують координовану взаємодію імунних клітин у запальному процесі. Макрофаги стимулюють нейтрофіли, фібробласти, ендотеліальні клітини і презентують антигени Т-хелперам. Отже, проліферація факультативних анаеробів *P. acnes* у комедонах вреспті-решт призводить до розвитку запалення в стінках протоки СВФ і дермі. В експериментах на культурі моноцитів людини показано, що додавання адапалену інгібує експресію TLR-2 без впливу на TLR-4. Продемонстрована також дозозалежна дія адапалену на пригнічення запальної реакції [28]. Важливим є той факт, що кортикостероїди не взаємодіють із TLR-2 і не здійснюють істотного впливу на запалення при акне [36]. Тому, наведені дані свідчать про те, що диферин здійснює вплив на всі ланки патогенезу акне, що дозволяє рекомендувати його в терапії як початкових змін при акне (комедони), так і при виражених запальних змінах [9,10,11].

У 1987 р. з відкриттям ядерних рецепторів до ретиноевої кислоти (РК) розпочалася ера ви-

вчення молекулярних механізмів дії ретиноїдів. Ядерні рецептори до РК (Retinoic Acid Receptor – RARs) за механізмом дії дуже схожі з рецепторами до стероїдів, вітаміну D і тироксину. Виділяють три підтипи RARs ( $\alpha$ -,  $\beta$ - і  $\gamma$ -RAR), лігандами (тобто молекулами, що реагують із цими рецепторами) для яких є ТРК, 13-цисРК і їх 4-оксо-метаболіти. Пізніше відкриті ядерні рецептори – Retinoic X (невідомі) Receptor – RXRs ( $\alpha$ -,  $\beta$ - і  $\gamma$ -RXR), з якими зв'язується тільки 9-цисРК і 4-оксо-9-цисРК [29]. Після взаємодії комплекс "рецептор – ретиноїд" зв'язується з певною нуклеотидною послідовністю ДНК, результатом чого є підвищення синтезу білка-регулятора транскрипції гена, що відповідає за проліферацію та диференціювання кератиноцитів або себоцитів.  $\beta$ -RAR у людини відсутні, на частину  $\gamma$ -RAR припадає 87% всіх RAR, а  $\alpha$ -RAR – 13%. У шкірі людини кількість всіх типів RARs перевищує в 5 разів і на 90% вони представлені  $\alpha$ -RXR. Нормалізація процесу кератинізації і посилення десквамації кератиноцитів у *infrainfundibulum* СВФ відбувається за рахунок скріплення ретиноїдів з  $\gamma$ -RAR, а дією на  $\alpha$ -RAR кератиноцитів асо *infrainfundibulum* і шкіри, пояснюються побічні реакції. У себоцитах, навпаки, переважають  $\alpha$ -RXR [19,20,21]. Обтурація в межах *infrainfundibulum* СВФ веде до утворення закритого комедону. Комедон є первинною зміною шкіри при акне і є "зліпком" протоки СВФ, що складається з відторгнених корнеоцитів і мікроорганізмів, склеєних шкірним салом. Обтурація комедоном протоки СВФ створює сприятливі анаеробні умови для розмноження факультативних анаеробів *P. acnes* і *P. granulosum* [1,16]. Антигени мікроорганізмів привертають до СВФ із периферичної крові мононуклеарні фагоцити і нейтрофіли, які продукують інтерлейкіни -1 $\alpha$ , -1 $\beta$  і -8, фактор некрозу пухлин  $\alpha$  стимулює систему комплементу. Ці прозапальні цитокіни активують фермент-циклооксигеназу, внаслідок чого з арахідонової кислоти утворюється головний медіатор запалення – лейкотриєн В<sub>4</sub> (ЛТВ<sub>4</sub>), який стимулює нейтрофіли, Т-лімфоцити, моноцити і еозинофіли з подальшим вивільненням ними гідролітичних ферментів і монооксиду азоту. Руйнування стінки сальної залози з виходом її вмісту в дерму викликає запалення, що виражається у вигляді папул, пустул, вузлів і кіст [10].

Оцінка імунологічного статусу не знаходить у пацієнтів з акне жодних первинних імунологічних проблем. Саме їх інтактна імунна система призводить до вторинної запальної відповіді. У пацієнтів підвищена реактивність до *P. acnes*, що проявляється збільшенням вмісту антитіл і гострішою відповіддю на скарифікаційний тест. Роль секреторного IgA в салі не з'ясована. У пацієнтів із тяжкими формами вульгарних вугрів, наприклад, конглобатними вуграми, знижена гіперчутливість до стандартних тестів. Хронічне запалення створює ризик вторинного амілоїдозу в пацієнтів із себореею, ускладненою глибокими форма-

ми вульгарних вугрів. Одна з гіпотез щодо причин запалення колонізованих бактеріями протоки сальних залоз полягає в тому, що пацієнти з вульгарними вуграми страждають від порушення вироблення специфічних антимікробних пептидів. Описано понад 500 антимікробних пептидів у рослин, комах, амфібій і ссавців з дуже широким спектром дії проти бактерій, грибів і вірусів. Ці білки забезпечують один з видів природженого імунітету [15]. У ссавців виявлені спеціалізовані білки, які відносяться до сімейства катіонних антимікробних білків і називаються дефензинами. Вони мають 28-42 амінокислотні залишки і три дисульфідних зв'язки. Виділяють два основні типи:  $\alpha$ - і  $\beta$ -дефензини [23];  $\alpha$ -дефензини виявляють у гранулах нейтрофілів і в клітинах Панета тонкої кишки. Описані два  $\beta$ -дефензини: людський  $\beta$ -дефензин-1 і людський  $\beta$ -дефензин-2, які виробляються різними видами епітелію. Людський  $\beta$ -дефензин-1 виділений із фільтратів людської крові, а людський  $\beta$ -дефензин-2 – з ураженої псоріазом шкіри [14]. Обидва типи дефензинів постійно виробляються в шкірі, що встановлено за допомогою полімеразної ланцюгової реакції та гібридизації *in situ* [25]. С. М. Chronnel et al. [17], вивчили і-РНК, наявність  $\beta$ -дефензинів у здорових осіб, у пацієнтів із вульгарними вуграми і знайшли постійну експресію і-РНК і білка обох  $\beta$ -дефензинів біля зовнішньої частини протоки волосяного фолікула. Ті відділи волосяного фолікула, куди рідко проникають мікроорганізми, а також цибулина волосини, практично не містять  $\beta$ -дефензинів. Тому можна вважати, що синтез дефензинів відіграє ключову роль у захисті сально-волосяної одиниці від мікробної інфекції. Загальновідомо, що протизапальні цитокіни - IL-1 $\beta$ , фактор некрозу пухлин- $\alpha$  і бактеріальні ліпополісахариди можуть збільшувати продукцію  $\beta$ -дефензинів [23]. Зростання продукції  $\beta$ -дефензинів у висипних елементах при вульгарних вуграх скоріш за все є вторинною відповіддю на наявність інфільтрату. Цікаво зазначити, що є дуже великі відмінності між експресією  $\beta$ -дефензинів-1 і  $\beta$ -дефензинів-2.  $\beta$ -дефензини-1 трапляється, в основному, у внутрішній вистилці піхви волосяного фолікула, а  $\beta$ -дефензини-2 – у всіх шарах фолікула, включаючи мезенхіму. Попередні дані свідчать, що запальні цитокіни можуть збільшувати продукцію  $\beta$ -дефензинів як у дистальній, так і в проксимальній частині фолікула [38].

Доведено, що однією з умов виникнення ВХ є ослаблення механізмів неспецифічної резистентності шкіри, у тому числі здатності її до самостерилізації. Виявлені різко підвищена проникність шкіри при ВХ, зміна рН поверхні шкіри і хімічного складу жирних кислот, внаслідок чого значно знижена її бактерицидність. Всі ці явища передують розвитку захворювання. Підвищення проникності шкіри зумовлено змінами структури рогового шару, переважно в гирлах волосяних фолікулів, порушенням контактів між клітинами і зменшенням густини їх мембран, розпушван-

ням структури колагенових пучків і цементуючої речовини сполучної тканини і, нарешті, розширенням дрібних судин папілярної частини дерми. Імунна система шкіри, або "шкірно-асоційована лімфоїдна тканина" (ШАЛТ) включає клітини Лангерганса, кератиноцити, внутрішньоепідермальні лімфоцити, тканинні базофіли, макрофагі-гістіоцити, судинні ендотеліальні клітини, лімфатичні ендотеліальні клітини і хомінг-Т-лімфоцити. Більшість цих клітин здатна виробляти біологічно активні речовини, що відіграють важливу роль в імунорегуляції та запаленні. Кератиноцити синтезують специфічний гуморальний чинник, який включає інтерлейкін-1-подібну субстанцію (епідермальний тимоцитаривуючий чинник – ЕТАФ), необхідний для реалізації клітинно-опосередкованої імунної відповіді. Т-лімфоцити стимулюють ЕТАФ, продукують інтерлейкін-2, впливаючи й на проліферацію та подальше диференціювання Т-лімфоцитів. Клітини Лангерганса, як внутрішньоепідермальні макрофаги, описані ще як первинні імунокомплекси з клітини шкіри, які відіграють важливу роль у представленні мікробних агентів Т-лімфоцитам та активують Т-лімфоцити і генерацію цитотоксичних Т-клітинних реакцій. Нелімфоїдні допоміжні клітини – моноцити-макрофаги, неядерні лейкоцити, тканинні базофіли – є невід'ємною частиною функціонування імунної системи шкіри і забезпечують її бактерицидні властивості. Моноцити необхідні для визначення і представлення мікробного агента специфічним Т-лімфоцитам. Вони продукують антиген-неспецифічний низькомолекулярний пептид, що відноситься до інтерлейкіну-1 або лімфоцитаривуючого чинника, та ідентичного за біологічними, молекулярними і біохімічними властивостями ЕТАФ, продукованого кератиноцитами. Цей процес також генетично детермінований і відіграє значну роль у регуляції реакцій клітинно-опосередкованого імунітету, які зумовлюють природну бактерицидність шкіри [19].

З позиції патогенезу ВХ цікавість викликає взаємодія між Т-лімфоцитами та поліморфноядерними лейкоцитами. Медіатором, відповідальним за пригнічення міграції поліморфноядерних лейкоцитів, є фактор, що інгібує лейкоцити (FIL). Останній продукується сенсibilізованими лімфоцитами і володіє здатністю посилювати фагоцитоз. Встановлено зниження цього медіатора при тяжких формах ВХ. Отже, дезорганізація функціонування ШАЛТ може призвести до локальних і загальних імунних порушень, служити сприятливим чинником у розвитку ВХ, перебіг якої інколи схожий до хронічної піодермії. Зниження резистентності шкіри до мікроорганізмів визначається також активністю клітинних ферментів, здатних інактивувати чужорідні білки. Зокрема, лізосомальні ферменти епідермісу беруть активну участь у захисті організму від проникнення чужорідних речовин і мікроорганізмів. Як показують клінічні спостереження та експериментальні дослідження,

пригнічення імунологічної реактивності, ослаблення бар'єрно-захисних функцій шкіри зі зменшенням її резистентності до збудників гнійного запалення, є наслідком нейрогуморального дисбалансу, при якому відбувається накопичення в шкірі гістаміну, серотоніну, ацетилхоліну, простагландинів, збільшення вмісту в клітинах (у тому числі в лейкоцитах) цГМФ, збільшення мембранної проникності, звільнення лізосомальних ферментів. Активність поліморфноядерних лейкоцитів і макрофагів-моноцитів контролюється нейрогуморальними чинниками, що впливають на них через адрено- і холінорецептори цитоплазматичної мембрани. У реалізації дії нейромедiatorів великого значення надають цАМФ і цГМФ, які завдяки активації або гальмуванню внутрішньоклітинних ферментних систем змінюють локомоторну, захоплювальну і переварювальну здатність фагоцитів. При порушенні клітинних регуляторних систем, що включають рецептори, мембранні ферменти, циклічні нуклеотиди, внутрішньоклітинні ферменти, локомоторна функція лейкоцитів пригнічується, внаслідок чого останні не зближуються з подразником і не фагоцитують його (так звані "ледачі лейкоцити"). Зниження антимікробної резистентності організму і бар'єрно-захисних властивостей шкіри створюють умови для її заселення гноячковими бактеріями. Не зазнавши дії бактерицидних чинників, вони дуже швидко розмножуються. При досягненні певної густини на поверхні шкіри, частина бактерій (хемотоксичні), переміщуються в місця, багаті на поживні речовини. Такими місцями зазвичай є гирла і протоки придатків шкіри. Оскільки проникність шкіри підвищена, деякі бактерії можуть проникати безпосередньо через роговий шар в епідерміс, досягаючи дерми. Гноячковим бактеріям властива виражена вірулентність. Це означає, що на шляху свого просування вони викликають значне, часто некротичне пошкодження шкіри. Одним із механізмів вірулентності може бути вже згадана здатність виробляти гіалуронідазу та інші ферменти. У відповідь на пошкодження розвивається гнійне запалення шкіри. В імунологічному відношенні стафілококи, стрептококи та інші бактерії – це комплекс різних агентів (АГ). У стафілококові, наприклад міститься понад 10 АГ. На антигенне подразнення імунна система організму реагує виробленням специфічних антитіл (АТ) і розмноженням специфічно сенсibilізованих лімфоцитів-Т-ефекторів, які безпосередньо або непрямо знищують та елімінують збудника. Проте в разі слабкої імунної відповіді їх роль може змінюватися. Антитіла, наприклад, при недостатній концентрації і специфічності не виявляють істотної бактерицидної дії, проте, адсорбуючись на мембранах клітин, вони забезпечують сенсibilізацію шкіри та клітин крові до мікробних антигенів. Сенсibilізація лежить в основі неадекватної інтенсивної реакції організму на повторне проникнення збудника. Встановлено, що умовний збудник ВХР. asnes не володіє вира-

женими вірулентними властивостями, не проникає в тканину, а знаходиться в просвіті проток сальних залоз і в ділянці фолікула. Проте продукти метаболізму бактерій сенсibilізують шкіру, сприяють запаленню. Виявлено, що стафілококи, стрептококи та інші мікроорганізми мають певну хімічну схожість зі шкірою, яка в деяких випадках сприяє ослабленню або затримці відповідних реакцій клітинно-опосередкованого імунітету. Виграючи час, збудник встигає викликати обширні пошкодження, адаптуватися до нових умов існування і підготуватися до захисту від фагоцитувальних клітин. Основним морфологічним субстратом вугрів є масова загибель лейкоцитів і розплавлення дерми з подальшим заміщенням дефекту сполучною тканиною. Проте спірно залишається причина цих патологічних явищ – цитотоксична дія хімічних чинників, що виділяються мікроорганізмами, або неадекватності відповіді на запальний процес. Гнійне запалення дерми, мабуть, не завжди є патологічною реакцією. Імовірно, у процесі еволюції запалення з масовою загибеллю лейкоцитів і розплавленням пошкоджених тканин закріпилося як доцільна реакція, що вивільняє організм від патогенного мікроорганізму. У цьому значенні невеликі окремі пустули, що періодично розвиваються на місці мікротравм, особливо на шкірі обличчя – типова захисна реакція організму. Проблема виникає там, де захисна реакція переходить у патологічну або такою стає із самого початку. При ВХ не спрацьовує механізм, спрямований на максимальне обмеження розмірів запального вогнища. З патогенетичної точки зору причину ВХ можна представити як порушення рівноваги в біологічній системі "макроорганізм-збудник" у бік переважання активності останнього і зниження резистентності макроорганізму. Це можливо при збігові низки умов: забруднення шкіри мікроорганізмами, підвищення проникності основних бар'єрів у поєднанні зі зменшенням бактерицидних властивостей шкіри і пригніченням реактивності організму [26]. Така зміна резистентності організму може бути результатом дії самого збудника, набутої або природженої нестабільності регуляторних та інших систем організму, недостатності живлення, виснаження внаслідок попередніх захворювань. Зустріч збудника з ослабленим (сприйнятливим) організмом призводить до його захворювання. Отже, при ВХ розвивається своєрідна патологічна реакція організму на специфічний подразник. Хронічне гнійне запалення схоже на незавершений фагоцитоз: процес не тільки не закінчується, але і не сприяє подальшому ушкодженню тканин. Утворюється порочне коло: не одержуючи інформації про досягнення корисного результату, нервова система продовжує посылати по еферентних шляхах імпульси, які неадекватно посилюють клітинні реакції, внаслідок чого виникають нові вогнища запалення [5].

Відомо, що до пубертатного періоду сальні фолікули малих розмірів і вульгарні вугри не

розвиваються. У пубертатному періоді андрогенна стимуляція, в основному тестостероном, гормонами яєчників і надниркових залоз, призводить до росту сальних залоз і продукції шкірного сала. Надниркові залози виробляють велику кількість андрогенів, включаючи андростендіон і дегідроепіандростерону сульфат. Найбільшою фізіологічною активністю з андрогенів володіє тестостерон, проте в корі надниркових залоз він утворюється в малій кількості. У сітчастій зоні кори надниркових залоз у великій кількості утворюються С19-стероїди, андрогенна активність яких менша, ніж у тестостерону. Важливіший серед андрогенів надниркових залоз – дегідроепіандростерон. У жінок він виділяється у фізіологічних умовах. У чоловіків 2/3 всієї кількості андрогенів секретують сім'яники і лише 1/3 – надниркові залози. Висока концентрація кортикотропіну стимулює синтез і секрецію не тільки глюкокортикоїдів, але й андрогенів. Збільшена продукція надниркових андрогенів перед початком менархе пояснює, чому в цей період досить часто виникає себорея. Сальні залози мають андрогенові рецептори на поверхні тих клітин, які входять до їх складу. Тестостерон сам по собі неактивний і мав би перетворитися в 5 $\alpha$ -дегідротестостерон (ДГТ) за допомогою ферменту 5 $\alpha$ -редуктази. ДГТ проникає в ядро клітини і вже потім через комплексну систему вторинних месенджерів впливає на синтез білка. У чоловіків і жінок фізіологічний рівень андрогенів достатньо високий для забезпечення максимальної активності сальних залоз. У чоловіків основна кількість ДГТ утворюється з тестостерону, тоді як у жінок основним його попередником є андростендіон. У шкірі пацієнтів із вульгарними вуграми перетворення тестостерону в дегідротестостерон відбувається в 30 разів інтенсивніше, ніж у нормальній шкірі. У пацієнтів із резистентними кістозними вуграми виявлено збільшення вмісту дегідроепіандростерону сульфату як у чоловіків, так і в жінок, підвищення вмісту тестостерону і лютеїнізуючого гормону в жінок, і 17-гідроксипрогестерону в чоловіків. Вміст білка, що зв'язує статеві гормони, знижений у всіх хворих [13]. Анаболічні стероїди з андрогенним ефектом збільшують синтез сала навіть у чоловіків, які вже мають себорею, при цьому можливе збільшення його продукції на 10-20%, що може погіршувати перебіг себореї, ускладненої вульгарними вуграми (так звана, вугрова хвороба бодибілдерів). Естрогени як контрацептивні засоби або як гормони, що синтезуються під час вагітності, зменшують утворення сала, інгібують утворення андрогенів через гіпоталамо-гіпофізарну ділянку. Точна роль природних прогестагенів не зовсім зрозуміла, але багато синтетичних прогестагенів здійснюють андрогенний вплив. Антиандрогенні засоби можуть або блокувати прикріплення тестостерону до клітинних рецепторів, або пригнічувати 5 $\alpha$ -редуктазу. Прикріплення тестостерону блокують ципротерону ацетат і хлор-мадинону ацетат. Останній в Європі

застосовується в комбінації з естрогеном під назвою Діане-35 (Діанет) для лікування вульгарних вугрів у жінок [34].

М.А.Самгін, С.А.Монахов [9] наголошують, що в патогенезі акне провідне значення належить чотирьом чинникам. Ініціальною ланкою є спадково зумовлена гіперандрогенія, яка може виявлятися у вигляді абсолютного збільшення кількості гормонів (абсолютна гіперандрогенія) або у вигляді підвищеної чутливості рецепторів до нормальної або зниженої кількості андрогенів в організмі (відносна гіперандрогенія). Початок функціонування в пубертатному періоді системи гіпоталамус-гіпофіз-гонади виражається різким збільшенням синтезу тестостерону – основного стероїду сім'яників. В яєчниках починає утворюватися естроген (переважно естрадіол), безпосереднім попередником якого є андростендіон – основний андроген яєчників. Певний вклад у синтез андрогенів в організмі (особливо, у жіночому) вносить кірковий шар надниркових залоз. У його сітчастій зоні синтезується основний попередник андрогенів – дегідроепіандростерон, який після ізомеризації в андростендіон відновлюється в тестостерон. Продукція андрогенів у надниркових залозах помітно зростає, якщо порушується біосинтез глюкокортикоїдів через недостатність однієї з гідроксилаз (адреногенітальний синдром). Гіперандрогенія гонадного походження можлива при надмірній стимуляції гонад лютеїнізуючим гормоном гіпофіза, при пухлинному переродженні андроген-продукуючих клітин (Лейдіга в сім'яниках і тека-клітин в яєчниках) або у випадках недостатності ферментів, що каталізують перехід тестостерону в естрадіол [37]. Основна частина циркулюючого в крові тестостерону (97-99%) знаходиться у зв'язаному стані із секс-гормонозв'язувальним глобуліном. Частіше трапляються стани відносної гіперандрогенії при нормальному або зниженому вмісті андрогенів в організмі. У клітинах сальних залоз – себоцитах тестостерон під дією ферменту 5 $\alpha$ -редуктази I типу переходить в активніший метаболіт – дегідротестостерон, який є безпосереднім стимулятором зростання і дозрівання себоцитів, утворення шкірного сала. Основними причинами відносної гіперандрогенії є підвищена активність ферменту 5 $\alpha$ -редуктази I типу, підвищена густина ядерних дегідротестостерон-рецепторів або збільшення рівня вільної фракції тестостерону в крові як результат зменшення синтезу секс-гормонозв'язувального глобуліну в печінці [37,40]. Отже, наведені зміни гормонального фону призводять до збільшення розмірів сальних залоз та їх підвищеного функціонування.

Підкреслюється важливе значення стресу в розвитку вульгарних вугрів: посилене виділення кортикотропіну стимулює кору надниркових залоз і підвищує продукцію глюкокортикоїдів та надниркових андрогенів. Зростання андрогенів призводить до збільшення продукції шкірного сала, яке є поживним середовищем *P. acne*; цьому

процесу також сприяє стимуляція ліпогенезу за рахунок збільшення продукції адреналіну. Підвищення вмісту глюкокортикоїдів викликає зсув імунної відповіді в бік Т-хелперів 2-го типу зі зниженням активності макрофагів і порушенням фагоцитозу. У результаті імунний контроль послаблюється і бактерії дістають можливість неконтрольованого зростання, колонізації розташованих нижче ділянок протоки сальної залози, одночасно різко збільшується концентрація цитотоксичних вільних жирних кислот. Важливу зв'язувальну роль між стресом і вульгарними вуграми відіграє нейромедіатор ноцицептивної системи – субстанція Р. Ця речовина, продукція якої в нейронах, сальних залозах, що закінчуються поблизу, зростає під впливом стресу, стимулює проліферацію і диференціацію себоцитів, збільшує продукцію шкірного сала, пригнічує місцевий імунітет за рахунок індукції синтезу нейтральної ендопептидази і водночас сприяє міграції лейкоцитів за рахунок стимуляції синтезу Е-селектину. У результаті утворюються комедони, і при подальшому розвитку запалення формуються папульозні, пустульозні та інші форми вульгарних вугрів [24].

У хворих на ВХ виявлені вірогідні підвищення в плазмі крові вмісту вторинних посередників: цАМФ – в 1,2 раза, цГМФ – в 1,3 раза, іонів кальцію – в 1,4 раза; гормонів, що регулюють кальцієвий гомеостаз: паратгормону – в 1,7 раза, тиреокальцитоніну – у 2,5 раза; простаноїдів: PGE<sub>2</sub> – у 4,3 раза, PGF<sub>2α</sub> – в 1,8 раза; цитокінів: інтерлейкіну-1β – у 2,5 раза. Зміни показників систем вторинних посередників, гормонів регуляції кальцієвого гомеостазу, простаноїдів та цитокінів тісно взаємозв'язані та відрізняються у хворих із різним ступенем тяжкості клінічних проявів захворювання [2,18].

Однак найбільш характерними ендокринними порушеннями при вульгарних вуграх у жінок є зниження естрогенного фону в організмі, особливо в лютеїновій фазі менструального циклу, підвищення андрогенного фону та вмісту прогестерону в крові незалежно від фази менструального циклу і тяжкості хвороби. У хворих чоловіків спостерігається підвищення функціональної активності системи “аденогіпофіз-гонади”, особливо при тяжких формах вугрів, вмісту прогестерону в крові незалежно від тяжкості хвороби. В осіб із вульгарними вуграми спостерігається корелююче з тяжкістю захворювання зниження функціональної активності щитоподібної залози і підвищення вмісту соматотропіну в крові. Зниження функціональної активності системи “аденогіпофіз-кора надниркових залоз” не залежить від тяжкості хвороби [3,39].

#### Висновок

Аналіз літератури засвідчує, що основними ланками патогенезу вугрової хвороби вважаються такі: порушення якісних та кількісних параметрів шкірного сала, патологічна десквамація епітелію себаційних фолікулів, інтенсивна колоніза-

ція Р. asnes сальних залоз, розвиток запальних процесів у перифолікулярних зонах, дисбаланс між гормонами та ослаблення механізмів неспецифічної резистентності шкіри.

**Перспективи подальших досліджень.** Зважаючи на складність та мультифакторність патогенезу вугрової хвороби потребує подальшої наукової розробки. Доцільним видається вивчення ролі порушень мікроциркуляції шкіри в розвитку вугрової хвороби.

#### Література

1. Адашкевич В.П. Акне и розацеа. – СПб.: Ольга, 2000. – 128 с.
2. Ваел Юсеф Абделрахман Альмухейсін. Функціональний стан систем вторинних посередників при вугровій хворобі, комплексне лікування хворих із застосуванням мембраностабілізуючої терапії: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14. 01. 20 / Інститут дерматології та венерології АМН України. – Харків, 2004. – 17 с.
3. Жаммал Анвар. Исследование роли микробного и гормонального факторов в возникновении и развитии вульгарных угрей и лечение данного заболевания: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14. 01. 20 / Інститут дерматології та венерології АМН України. – Харків, 1987. – 19 с.
4. Кабаева Т.И., Осипов Г.А. Роль состава кожного сала в патогенезе акне // Вестн. дерматол. и венерол. – 2004. – № 2. – С. 28-30.
5. Корчак И.В. Механизмы неспецифической резистентности кожи, иммуорегуляция и их нарушения // Ж. дерматол. и косметол. им. Н.А. Торсуева. – 2001. – Т.1, №2. – С. 136-144.
6. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Курилко О.Н. и др. Угревая сыпь – как медико-социальная проблема юношества // Урал. мед. ж. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 4-8.
7. Масюкова С.В., Гладько В.В., Гушина В.В., Саламова И.В. Акне у подростков // Consilium Medicum. – 2003. – Т. 5, № 6. – С. 23-26.
8. Сазыкина Л.Н., Альбанова В.И. Клиническая эффективность различных лекарственных форм ретиноидов при обыкновенных угрях // Рос. ж. кож. и венер. болезней. – 2004. – № 2. – С. 63-69.
9. Самгин М.А., Монахов С.А. Новое в патогенезе и местной терапии угревой болезни // Вестн. дерматол. и венерол. – 2003. – № 2. – С. 31-37.
10. Самгин М.А., Монахов С.А. Современный взгляд на воспаление при акне // Вестн. дерматол. и венерол. – 2003. – № 6. – С. 48-49.
11. Самгин М.А., Монахов С.А. Современный взгляд на терапию акне // Рос. ж. кож. и венер. болезней. – 2003. – № 5. – С. 59-65.
12. Юцковская Я.А., Юцковский А.Д., Маслова Е.В., Метляева Н.Б. Опыт междисциплинарного подхода к терапии и косметологической реабилитации кожи пациентов с угревой болезнью // Вестн. дерматол. и венерол. – 2005. – № 2. – С. 32-35.

13. Arnold H., Odom R., James W. (Eds). Andrew's diseases of the skin: Clinical dermatology (8th ed.). – Sydney: WB Saunders Company, 1990. – 980 p.
14. Bensch K.W., Raida M., Magert H.J. et al. HBD-la novel beta-defensin from human plasma // FEBS Lett. – 1995. – Vol. 368. – P. 331-335.
15. Boman H.G. Innate immunity and the normal microflora // Immunol. Rev. – 2000. – Vol. 173. – P. 5-16.
16. Brown S.K., Shalita A.R. Acne vulgaris // Lancet. – 1998. – Vol. 351, № 119. – P. 1871-1876.
17. Chronnell C.M., Ghali L.R., Ali R.S. et al. Human beta defensin-1 and - 2 expression in human pilosebaceous units upregulation in acne vulgaris lesions // J. Invest. Dermatol. – 2001. – Vol. 117. – P. 1120-1125.
18. Cortis E., De Benedetti F., Insalaco A. et al. Abnormal production of tumor necrosis factor alpha and clinical efficacy of the TNF inhibitor etanercept in a patient with PAPA syndrome // J. Pediatr. – 2004. – Vol. 145, № 6. – P. 851-855.
19. Cunliffe W.J. Acne: when, where and how to treat // Practitioner. – 2000. – Vol. 244, № 161. – P. 865-870.
20. Cunliffe W.J., Holland D.B., Clark S.M., Stables G.L. Comedonogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies // Br. J. Dermatol. – 2000. – Vol. 142, № 6. – P. 1084-1091.
21. Czernielewski J. Adapalene biochemistry and the evolution of a new topical retinoid for treatment of acne // J. Eur. Acad. Derm. Venereol. – 2001. – Vol. 15. – Suppl. 3. – P. 5-12.
22. Deplewski D., Rosenfield R.L. Role of hormones in pilosebaceous unit development // Endoc. Rev. – 2000. – Vol. 21, № 4. – P. 363-398.
23. Diamond G., Bevins C.L. Beta-Defensins – endogenous antibiotics of the innate host defense response // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1998. – Vol. 88. – P. 221-225.
24. Downie M.M., Sanders D.A., Kealey T. Modelling the remission of individual acne lesions in vitro // Br. J. Dermatol. – 2002. – Vol. 147. – P. 869-878.
25. Fultoh C., Anderson G.M., Zasloff M. et al. Expression of natural peptide antibiotics in human skin // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 1750-1751.
26. Harper J.C. An update on the pathogenesis and management of acne vulgaris // J. Am. Dermatol. – 2004. – Vol. 51, № 1. – P. 536-538.
27. Hashina K., Takeuchi O., Kawai T., et al. Cutting edge: Toll-like receptor-4 (TLR-4) deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide: evidence for TLR-4 as Lps gene product // J. Immunol. – 1999. – Vol. 162, № 7. – P. 3749-3752.
28. Kim J., Ochoa M.T., Krutzik S.R. et al. Activation of toll-like receptor in acne triggers inflammatory cytokine responses // J. Immunol. – 2002. – Vol. 169, № 3. – P. 1535-1541.
29. Levin A.A. 9-cis retinoic acid stereoisomer binds and activates the nuclear receptor RXR $\alpha$  // Nature. – 1992. – Vol. 355. – P. 359.
30. Leyden J.J. Current issues in antimicrobial therapy for the treatment of acne // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2001. – Vol. 15, Suppl. 3. – P. 51-55.
31. Medzhitov R., Janeway C. Innate immunity // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343, № 5. – P. 338-344.
32. Millikan L.E. Pivotal clinical trials of adapalene in the treatment of acne // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2001. – Vol. 15, Suppl. 3. – P. 19-22.
33. Moss C., Savin J. Dermatology and the new genetics. – Oxford, Blackwell Science, 1997. – 290 p.
34. Obermork S.S., Shalita A.R. Acne vulgaris. Part I: pathogenesis and diagnosis // Cutis. – 2002. – Vol. 70, № 2. – P. 101-105.
35. Rock F.L., Hardiman G., Timans J.C. et al. A family of human receptors structurally related to Drosophila Toll // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1998. – Vol. 95, № 2. – P. 588-593.
36. Takeuchi O., Hashina K., Kawai T. et al. Differential roles of TLR-2 and TLR-4 of recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall component // Immunity. – 1999. – Vol. 11, № 4. – P. 443-451.
37. Thiboutot D.M. Endocrinological evaluation and hormonal therapy for women with difficult acne // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2001. – Vol. 15, Suppl. 3. – P. 57-61.
38. Toyoda M., Morohashi M. New aspects in acne inflammation // Dermatology. – 2003. – Vol. 206, № 1. – P. 17-23.
39. Webster G.F. Acne vulgaris // Br. J. Dermatol. – 2002. – Vol. 325. – P. 475-479.
40. Zouboulis C.C. The human sebocyte culture model provide into development and management of seborrhea and acne // Dermatology. – 1998. – Vol. 196, № 1. – P. 21-31.

#### MODERN IDEAS CONCERNING ETHIOPATHOGENESIS OF ACNE AGMINATA DISEASE

*L.O.Hulei*

**Abstract.** The paper deals with the modern ideas concerning etiology and pathogenesis of acne agminata disease. The findings indicative of the influence of hormonal changes upon the sebaceous glands activity, skin structure, the role of cytokines and immune response in the development of the disease were analyzed. The factors, playing the most important role in the pathogenesis of acne agminata disease were characterized.

**Key words:** acne agminata disease, immune status, hormones, cytokines.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

P.L.Shupyk Kyiv Medical Academy of Post-Graduate Education (Kyiv)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol. 10, № 1. – P. 98-105

Надійшла до редакції 2.12.2005 року