

ДЕВИАЦИИ ЖИРОВОГО ОБМЕНА ПРИ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ

А.Н. Беловол, С.Г. Ткаченко, В.Б. Кондрашова, А.А. Береговая

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме. Статья представляет собой обзор современной научно-медицинской литературы по вопросам изучения маркеров локального и общего жирового обмена у больных угревой болезнью.

Ключевые слова: угревая болезнь, нарушения локального и системного липидного обмена.

ВСТУПЛЕНИЕ

Акне являются типичным примером локальной патологии сальных желез с четкой зональной ассоциацией. До сих пор неизвестно, почему юношеские угри располагаются именно в области лица, спины и груди. Высокая активность 5 α -редуктазы I типа в участках классической локализации акне могла бы объяснить этот феномен. Однако, этот фермент проявляет высокую активность и в пилосебацеарных комплексах андроген-зависимых зон волосистой части головы [19]. Тем не менее, мы наблюдаем развитие совершенно иной клинической картины в этой области при одинаковых патогенетических факторах: жирная себорея, андрогенетическая алопеция и отсутствие высыпаний, свойственных угревой болезни.

Среди причин развития акне обычно отмечают гормональные дисбалансы, генетическая особенность сально-волосного аппарата (включая активность 5 α -редуктазы, количество нейромедиаторных нервных окончаний и рецепторов дигидротестостерона на поверхности сальной железы), иммунологические нарушения и воспалительный потенциал кожи, дисбиоз кожи и колонизация *Propionibacterium acnes*, нарушения барьерных свойств эпидермиса [16]. Однако, каким бы ни был ведущий механизм развития угревой болезни у разных пациентов, изменения в сальной железе у всех однотипные: гиперсеборея, фолликулярный и ретенционный гиперкератоз, воспаление. Таким образом, именно сальная железа и себум, вырабатываемый ею, являются неизменным этиопатогенетическим и клиническим фактором при этом заболевании. Если количественные изменения себума у больных угревой болезнью ни у кого не вызывают сомнения [9], то результаты изучения качественных нарушений локального и системного липидного обмена пока не нашли практического применения в алгоритмах лечения этого дерматоза.

В последнее время понимание роли сальных желез в функционировании кожи и организма человека принципиально изменилось. Из придатка кожи, продуцирующего кожное сало, сальная железа превратилась в «мозг кожи», ей приписывают роль главной эндокринной железы кожи. В ее функции входит продукция *foetal vernix caseosa*, влияние на трехмерную организацию поверхностных липидов кожного барьера, на фолликулярную дифференцировку, сохранение эпидермального барьера, обеспечение терморегуляции и отталкивающих свойств кожи. Сальные железы способствуют транспорту жирорастворимых антиоксидантов через кожную поверхность и внутрь кожи, обеспечивают натуральную фотопротекцию, про- и противовоспалительные свойства кожи, ее природную антимикробную активность. Именно сальные железы в основном ответственны за эндокринную функцию кожи, гормонально индуцированное старение кожи, ее периферический стероидогенез, обеспечивают селективный контроль гормональной и ксенобиотической способности кожи, являются носителем индивидуального запаха. Интересно что себоциты, по крайней мере в исследованиях *in vitro*, проявляют свойства стволовых клеток, несмотря на их запрограммированную терминальную дифференцировку [21].

Именно себум был и продолжает быть причиной угревой болезни. Себоциты в сальных железах продуцируют свободные жирные кислоты и без интервенции *Propionibacterium acnes* [22]. Учитывая это, в сальных железах теоретически возможно развитие асептического воспаления. При гиперсеборее состав себума модифицируется, особенно снижается концентрация линолевой кислоты в результате разбавления [6]. Согласно современной концепции патогенеза акне, высокий уровень салоотделения является причиной низкого содержания линолевой кислоты в эфирах себума, что приводит к дефициту линолевой кислоты в

фолликулярном епітелії і гіперкератозу з образованием комедонів. Супресія себопродукції підвищує концентрацію лінолевої кислоти в себумі і усуває фолликулярний гіперкератоз [8].

Ще 15 років тому стало зрозуміло, що зміни складу себума можуть викликати структурні зміни епідермального бар'єра, знижують толерантність, підвищують трансепідермальну втрату води і реактивність шкіри. В цьому дослідженні ефіри восків себума і епідермальні ацилцераміди були ізолювані з поверхневих ліпідів шкіри дітей і підлітків. Метилінові ефіри жирних кислот були приготовані з етерифікованих жирних кислот і аналізовані на співвідношення метиллінолеату, метилсебалеату і метилсапіенату. У тих же суб'єктів визначали стійку секрецію ефірів воску, а також співвідношення ефірів восків до суми холестеролу + ефіри холестеролу. При підвищенні кількості себума, кількість метиллінолеату в воскових ефірах було знижено, метилсебалеату підвищено. Обидва ці показники краще корелювали з співвідношенням ефіри восків/холестеролу + ефіри холестеролу, ніж з ефірами восків і саме це співвідношення стало мірою себосекреції. В ацилцерамідах лінолеат був заміщений на сапіенат, основну жирну кислоту людського себума. Таким чином стало зрозуміло, що жирнокислотний спектр себума може змінюватися з зміною активності сальних залоз і жирні кислоти себума можуть входити в епідерміс і вбудовуватися в епідермальні ліпіди [18]. Згідно з цим дослідженням отримується, що порушення бар'єрних властивостей шкіри є скоріше наслідком, а не причиною акне, вторинним по відношенню до порушення себопродукції. В свою чергу, безпосередня дезорганізація епідермального бар'єра себумом у пацієнтів з акне може призводити до розвитку стану гіперчутливості, дисбіозу, усугубляючи перебіг захворювання і підтримувати запалення. Саме цей факт поклали початок новій філософії косметичного догляду за вугревою шкірою, згідно з якою будь-яке агресивне вплив (використання розчинників, іритантів, механічне подразнення і др.) є провокатором маніфестації акне.

В цьому плані цікаво і більш раннє дослідження. Епідермальні ліпіди поверхні людської шкіри збирали етиловим спиртом і вивчали тонкослойною хроматографією-фотоденситометрією. Були ізолювані 6 фракцій церамідів і детально вивчений склад кожної. Найбільш незвичайні епідермальні цераміди включали сфінгозиди, що містять амідні ланцюги

30 і 32 карбонових ω -гідроксикислот і пов'язані з ними складні ефіри не гідроксильні кислоти, 41% з яких містили лінолеву кислоту. Співвідношення лінолевої кислоти в аналогічних церамідах комедонів було 6%. Це говорить на підтримку гіпотези про дефіцит лінолевої кислоти як етіологічного фактора комедогенезу [20]. Всі ці дослідження пояснюють акне результатом посиленого ліпогенезу в окремих себоцитах без системного дефіциту лінолевої кислоти.

Однак, результати більш пізніх спостережень не вписуються в концепцію про локальне порушення себума при акне. Комедональні ліпіди і ліпіди поверхні шкіри були виділені у 6 хворих на акне і у здорових суб'єктів того ж статі і віку. 6 серій церамідів були виявлені в усіх зразках послійною хроматографією/ фотоденситометрією. Ацилцераміди (цераміди 1 типу) були ізолювані послійною хроматографією і їх ефірні ланцюги жирних кислот аналізовані газожидкостною хроматографією. Комедональні ацилцераміди містили підвищену кількість 16:0, 16:1 Δ 6, і 18:1 Δ 6+ Δ 8 і знижену лінолеату (18: 2 Δ 9,12), порівняно з церамідами поверхні шкіри. В поверхневих ліпідах голени ацилцераміди пацієнтів з акне містили менше лінолеату, ніж ацилцераміди здорових суб'єктів. Вільні жирні кислоти комедонів також ізолювалися і їх композиція була приблизно такою ж, як і ефірів. Результат підтверджує, що жирні кислоти себума входять до складу комедональних ацилцерамідів, витісняючи лінолеат, і показує, що цей процес затрагує ацилцераміди поверхні епідермісу в більшій ступені у пацієнтів з акне, ніж у здорових людей. Більше того, дослідження демонструє, що витіснення лінолеату у пацієнтів з акне виникає не тільки в андрогензалежних зонах, а носить як раз системний характер і впливає на стійкість структури епідермального бар'єра всієї шкіри [17].

На системний характер ліпідних порушень при вугревій хворобі вказують і інші автори. Українські вчені виявили у 87,4% хворих ознаки ліпідного дисбалансу в формі загальної гіперліпідемії, гіперхолестеринемії і β -ліпопротеїдемії [24]. Російські дерматовенерологи вважають, що вульгарні угри виникають на фоні ліпідного дисбалансу, як місцевого (гіперфункція сальних залоз), так і загального характеру (тенденція до підвищення загального рівня холестеролу і тригліцеридів), причому ліпідні порушення передують іншим обмінним порушенням і виявляються уже

на ранних стадиях болезни [23]. Вообще, предположение о липидном дисбалансе при акне высказывалось более 30 лет назад [11]. В исследовании говорилось, что у этих пациентов наблюдается дефицит эссенциальных жирных кислот, которые нормализуют гормональный дисбаланс при акне. Из богатых эссенциальными жирными кислотами продуктов указывалось подсолнечное масло и семена подсолнечника, льняное масло, соевые бобы.

Одна из ключевых работ, посвященных влиянию липидов на себорегуляцию была опубликована более 15 лет назад. Измеряли 5 α -редуктазную активность, энзимную конверсию тестостерона в дигидротестостерон и ингибирование 5 α -редуктазы низкоконцентрированным <10 μ M содержанием полиненасыщенных жирных кислот. Ингибирующая активность полиненасыщенных жирных кислот на 5 α -редуктазу в убывающем порядке была следующей: γ -линоленовая>докозагексаеновая=октадекатетраеновая=арахидоновая= α -линоленовая>линолевая>пальмитолеиновая>олеиновая>миристолеиновая кислота. Другие полиненасыщенные жирные кислоты, а именно ундециленовая, эруциновая, нервониковая кислоты были неактивны. Метилловые эфиры, алкогольные соединения этих полиненасыщенных жирных кислот, глицеролы, фосфолипиды, насыщенные жирные кислоты, ретиноиды и каротины были неактивны даже в количестве 0,2 мМ. В 10% концентрации активное ингибирование демонстрировали только γ -линоленовая и α -линоленовая кислоты. В 40% концентрации 5 α -редуктазу ингибировали миристолеиновая на 25%, пальмитолеиновая на 16%, олеиновая на 16%, линолевая на 12%, α -линоленовая на 27%, γ -линоленовая на 83%, октадекатетраеновая на 40%, арахидоновая на 30%, докозагексаеновая на 27%. Некоторые простагландины (ПГ) в высоких концентрациях (0,2 мМ) ингибировали 5 α -редуктазу. ПГ А1 на 39% ингибировал 5 α -редуктазу, ПГ А2–на 68%, ПГ В1 – на 44%, ПГ В2 – на 44%, ПГ Д2 – на 46%, ПГ Е1– на 39%, ПГ Е1 α – на 37%. Другие простагландины ингибирующую активность не проявляли. В концентрации 40% только ПГ А2 на 50% ингибировал 5 α -редуктазу. Фосфолипиды и фосфатдилхолин стимулировали 5 α -редуктазу. [13].

О возможной роли нарушения липидного метаболизма в патогенезе акне свидетельствуют и результаты исследования индекса массы тела у 3274 школьников 6-11 лет. Известно, что ожирение часто сочетается с периферической гиперандрогенией, что вызывает гиперсекрецию себума и развитие тяжелых акне. Авторами выявлено, что в этой возрастной группе девочки страдали угревыми высыпаниями чаще, чем мальчики (1/1,5),

комедоны встречались чаще (10,4%), чем воспалительные элементы (6,8%). Индекс массы тела детей без акне был ниже ($18,2 \pm 3,4$), чем у детей с акне ($19,5 \pm 3,7$). Школьники с индексом массы тела меньше 18,5 редко имели акне, а среди тех у кого индекс массы тела был больше 18,5–95% страдали акне [14]. Это оригинальное исследование недвусмысленно демонстрирует связь общего накопления липидов в организме и дебюта угревой болезни. Результаты, полученные учеными, позволяют задуматься о коморбитности ожирения и акне. Однако, следует заметить, что исследование проводилось в определенной этнической группе (Тайвань) и в ограниченном возрастном диапазоне (6-11 лет), что не позволяет экстраполировать результаты на патологию в целом. Полученные данные свидетельствуют о перспективности и важности подобных наблюдений, а подсчет индекса массы тела целесообразно ввести в алгоритм диагностических исследований у пациентов с акне.

В современных алгоритмах лечения акне не предусмотрено специфических методов коррекции нарушений липидного обмена [10; 5]. Тем не менее, имеется ряд экспериментальных наблюдений, которые представляют не только определенный интерес, но и нашли практическое применение в косметологической практике. Попытки системного лечения угревой болезни препаратами эссенциальных жирных кислот пока терпят неудачу. В одном из последних исследований принимали участие 31 волонтер, из них 16 человек (51%) получали продукт обогащенный эссенциальными жирными кислотами, 15 (49%) – плацебо. Контролировали эффект субъективной оценкой пациентов, цифровой обработкой и клинической оценкой. Не было выявлено достоверных отличий в группах по субъективной оценке и цифровой обработке, но была тенденция к улучшению по клинической динамике при внешнем осмотре пациентов основной группы. Не было выявлено корреляции между клиническим обследованием и субъективной оценкой, цифровым имиджем и субъективной оценкой, но была выявлена корреляция между клиническим обследованием и цифровым анализом [1].

В тоже время исследования топической эффективности препаратов эссенциальных жирных кислот выглядят вполне обнадеживающими. При оценивании эффективности лечения акне топическими препаратами линолевой кислоты в концентрации 0,1-10%, наиболее эффективной оказались концентрации 1-5%, наилучший эффект достигнут в концентрации 2%. Препарат линолевой кислоты наносился на кожу дважды в день не менее 1 см³. Зарегистрирован противовоспалительный эффект

благодаря подавлению *Propionibacterium acnes* индуцированного липолиза триглицеридов на свободные жирные кислоты. Обнаружено, что линолевая кислота помещенная в питательную среду в виде пропитанных дисков на поверхность бактериальной культуры действовала как очень эффективный антибиотик против двух штаммов *Propionibacterium acnes* (6919 и 25746). Эффективность росла пропорционально росту концентрации линолевой кислоты. Почти полное ингибирование бактериального роста было в концентрации 2% [7]. При изучении анти-акне действия лосьона, содержащего триэтилцитрат и этиллинолеат на 40 добровольцах от 16 до 45 лет был зарегистрирован положительный эффект на себосекрецию-первостепенное звено развития угревой сыпи. Исследование было плацебо-контролируемым. Уровень себосекреции измеряли до начала и по окончании исследования. Лечение лосьоном приводило к падению выработки себума в среднем на 53% к концу исследования. Эффект лосьона был виден уже через 4 недели. По мнению авторов лосьон может быть полезным дополнением к лечению акне и принципиально новым препаратом для лечения акне [4]. Еще одно двойное слепое плацебо контролируемое исследование [12] выявило эффект топического лечения, содержащего линолевую кислоту, на акне высыпания. После 1 месяца применения размер комедонов достоверно снизился в зоне нанесения линолевой кислоты.

Еще одним аргументом в пользу применения линолевой кислоты при акне является ее антиоксидантное действие. У пациентов с акне, полнуклеарные нейтрофилы продуцируют больше свободных радикалов, чем здоровые субъекты. Это сопровождается повышением активности антирадикальных ферментов (глутатион пероксидаза и супероксид дисмутаза) [2]. Новые продукты с антиоксидантным эффектом перспективны и должны использоваться в комбинированном анти-акне лечении [15]. Линолевая кислота, чья концентрация снижается в себуме пациентов с акне, ингибирует продукцию свободных радикалов [3].

Что же касается препаратов лечебной косметики, то эссенциальные жирные кислоты можно

обнаружить в составе биологически активных кислот практически любой анти-акне линии. Так в составе противоугревой линии Purif-AC отмечен масляный экстракт портулака – богатый источник α -линоленовой кислоты, обладающей мощным противовоспалительным потенциалом. Кроме того, эта незаменимая жирная кислота имеет и выраженную способность ингибировать 5 α -редуктазу [13]. Некоторые линии вводят в состав своих анти-акне продуктов мицеллы эфиров жирных кислот, липосомы и их модификации. Хотя фосфатидилхолин и эфиры полиненасыщенных жирных кислот в вышеупомянутом исследовании не проявляли себорегулирующей активности, более того, лецитин даже стимулировал 5 α -редуктазу, тем не менее известно, что ферментная система кожи способна высвобождать жирную кислоту из этих комплексов. Поэтому наличие линолевой кислоты в составе эфиров и фосфатидилхолина теоретически может быть залогом не только антибактериального и себорегулирующего эффектов, но также способствовать восстановлению эпидермального барьера, снижая воспалительный потенциал кожи.

Современная этиопатогенетическая модель акне игнорирует системные нарушения липидного обмена при данном дерматозе и лишь фрагментарно опирается на локальный дефицит линолевой кислоты в результате разбавления себума. Экспериментальные результаты топической заместительной терапии акне препаратами линолевой кислоты продемонстрировали возможность ее действия на все патогенетические цепочки акне: подавление себопродукции, антибактериальный эффект. Теоретически линолевая кислота должна способствовать нормализации кератинизации, восстановлению толерантности и снижению реактивности кожи. Возможно в ближайшем будущем от «oil-free» мы перейдем к «oil-rich» анти-акне косметике. Открытым остается вопрос об общих липидных дисбалансах у пациентов с акне и возможности их системной коррекции. Данный обзор показал, что эта проблема безусловно попадает в «круг интересов» современных ученых и может положить начало новым подходам к лечению акне.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Adilson Costa, Maurício Mota Avelar Alchorne, Nilceo Schwery Michalany, Hermênio Cavalcante Lima. Acne vulgaris: a pilot study to assess an oral treatment with essential fatty acids using clinical, digital, and pathological analyses. // V 82 – N 2: Clinical, Epidemiological, Laboratory and Therapeutic Investigation.
2. Akamatsu H, Horio T. The possible role of reactive oxygen species generated by neutrophils in mediating acne inflammation // Dermatology 1998; 196: 82-5.
3. Basak PY, Gultekin F, Kilinc I. The role of the antioxidative defense system in papulopustular acne // J Dermatol 2001; 28: 123-7.

4. Charakida A., Charakida M. and Chu A.C. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of a lotion containing triethyl citrate and ethyl linoleate in the treatment of acne vulgaris //British Journal of Dermatology Volume 157 pp 569-574.
5. Christos C. Zouboulisa Jaime Piquero-Martinb. Update and Future of Systemic Acne Treatment// Dermatology 2003;206:37–53.
6. Cunliffe WJ, Simpson NB. Disorders of the sebaceous glands. In Textbook of Dermatology Champion RN, Burton JL, Burns DA. Eds 6th Ed Oxford Blackwell Science 1998: 1927-84.
7. Downing DT. Essential Fatty Acids and Acne// Journal of American Academy of Dermatology, Vol. 14 (#2, part 1), pp. 221-225, 1986.
8. Downing DT, Stewart ME, Wertz PW et oth. Skin lipids: an update//J Invest Dermatol. 1986 Dec;87(6):733.
9. European recommendations on the use of oral antibiotics for acne. European Journal of Dermatology. Volume 14, Number 6, 391-9, November-December 2004, Therapy.
10. Harald P.M. Gollnick A.K. Topical Treatment in Acne: Current Status and Future Aspects//Dermatology 2003;206:29-36.
11. Hoehn G. Acne & Diet//Cutis 2 (1966); 389.
12. Letawe C, Boone M, Pierard GE. Digital image analysis of the effect of topically applied linoleic acid on acne microcomedones// Clin Exp Dermatol 1998; 23: 56-8.
13. Liang T., Liao Sh. Inhibition of steroid 5- α reductase by specific aliphatic unsaturated fatty acids //Biochem.j 1992 (285) 557-562.
14. Min-Chien Tsai, WenChieh Chen, Yu-Wen Cheng et oth. Higher body mass index is a significant risk factor for acne formation in schoolchildren//European Journal of Dermatology. Volume 16, Number 3, 251-3, May-June 2006, Investigative report.
15. Ozer Arican, Ergul Belge Kurutas, Sezai Sasmaz. Oxidative Stress in Patients With Acne Vulgaris //Mediators Inflamm. 2005; 2005(6): 380-384.
16. Pawin H., Beylot C., Chivot et oth. Physiopathology of acne vulgaris: recent data, new understanding of the treatments //European Journal of Dermatology. Volume 14, Number 1, 4-12, January-February 2004, Review.
17. Perisho K., Wertz PW, Madison KC, Stewart ME et oth. Fatty Acids of Acylceramides From Comedones and From the Skin Surface of Acne Patients and Control Subjects Journal of Investigative Dermatology (1988) 90, 350-353.
18. Stewart ME, Grahek MO, Cambier LS et oth. Dilutional effect of increased sebaceous gland activity on the proportion of linoleic acid in sebaceous wax esters and in epidermal acylceramides.// J Invest Dermatol. 1986 Dec;87(6):733-6.
19. Thiboutot D, Harris G, Iles V, Cimis G, Gilliland K, Hagari S. Activity of the type 1 5 α - reductase exhibits regional differences in isolated sebaceous glands and whole skin. //J Invest Dermatol 1995; 105: 209-14.
20. Wertz PW, Miethke MC, Long SA et oth. The Composition of the Ceramides from Human Stratum Corneum and from Comedones// Journal of Investigative Dermatology (1985) 84, 410-412.
21. Zouboulis CC, Baron JM, Böhm M. et oth. Frontiers in sebaceous gland biology and pathology.//Exp Dermatol. 2008 Jun;17(6):542-51.
22. Zouboulis CC, Xia L, Akamatsu H. et oth. The human sebocyte culture model provides new insights into development and management of seborrhoea and acne.// Dermatology 1998; 196: 21-31.
23. Недельчук Б., Мушет Г., Гозу В., Валуца А., Кайсым Т. Некоторые комментарии касающиеся угревой болезни. Тезисы 2 НПК Санкт-Петербургские Дерматологические чтения. С-Пб, 2008.
24. Огурцова А.Н. Комплексное лечение больных угревой болезнью с учетом гормонального фона и микробиотоза кожи. – Рукопись. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 – кожные и венерические болезни. – Институт дерматологии и венерологии АМН Украины, Харьков, 2005.

ДЕВІАЦІЇ ЖИРОВОГО ОБМІНУ ПРИ ВУГРОВІЙ ХВОРОБИ

**А.М. Біловол, С.Г. Ткаченко,
В.Б. Кондрашова, А.А. Берегова**

Резюме. Автори наводять результати огляду сучасної літератури з проблеми оцінки системних та локальних ліпідних порушень у хворих на вугрову хворобу.

Ключові слова: вугрова хвороба, порушення локального та системного ліпідного обміну.

DEVIATIONS OF LIPIDIC METABOLISM IN ACNE DISEASE

**A.M. Belovol, S.G. Tkachenko,
V.B. Kondrashova, A.A. Beregovaya**

Resume. The authors introduce the results of actual review about problem of systemic and local lipidic imbalance of patients suffering of acne disease.

Keywords: acne disease, systemic and local lipidic imbalance.