



Библиотека
врача-специалиста

Педиатрия
Дерматовенерология

О.Б. Тамразова
И.М. Османов

Акне и малассезиозы у детей и подростков



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	4
Введение	5
Глава 1. Сальные железы	6
Биологические особенности сально-волосяного фолликула	6
Состав кожного сала	9
Функции сальных желез	12
Рецепторы сальных желез	13
Гормональная регуляция сальных желез	16
Влияние нервной системы на активность сальных желез	20
Сальные железы и врожденный иммунитет	22
Микробиота сальных желез	23
Влияние диеты на активность сальных желез	34
Заключение	38
Глава 2. Клиническая картина заболеваний, связанных с гиперплазией сальных желез	39
Возрастные периоды развития ребенка	39
Классификация заболеваний сальных желез	43
Заболевания сальных желез	45
Клинические особенности течения акне у детей в разные возрастные периоды	72
Клинические особенности течения вульгарных акне у подростков на фоне других дерматозов и соматических заболеваний	95
Эндокринопатии	99
Заболевания желудочно-кишечного тракта и акне	102
Предикторы	102
Диагностика	103
Лечение	104
Малассезиозы. Клинические проявления	116
Список литературы	161

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

♦	— торговое наименование лекарственного средства
®	— лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ДГЭА	— дегидроэпиандростерон
ДГЭС	— дегидроэпиандростерон сульфат
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ИФР-1	— инсулиноподобный фактор роста-1
РНК	— рибонуклеиновая кислота
рРНК	— рибосомальная рибонуклеиновая кислота
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФНО- α	— фактор некроза опухолей α
C1, C2, C3	— компоненты системы комплемента 1, 2, 3
FOXO1 (от англ. forkhead box protein O1)	— фактор транскрипции, который у человека кодируется геном FOXO1
Ig (от англ. immunoglobulin)	— иммуноглобулин
mTORC1 (от англ. mammalian target of rapamycin)	— мишень рапамицина
PPARs (от англ. peroxisome proliferator-activated receptors)	— рецепторы, активированные пролифератором пероксисом
pH	— водородный показатель
TLR (от англ. toll-like receptor)	— толл-подобные рецепторы

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания сальных желез (себорея, акне, себорейный дерматит) — часто встречаемые дерматозы. Несмотря на то что данные заболевания не угрожают жизни пациентов, они значимы для больных, поскольку снижают качество жизни и влияют на их социальную активность. Акне и малассезиозы могут быть маркерами иммунодефицитных состояний и эндокринопатий. Знание их клинических проявлений может помочь в диагностике соматических заболеваний. Особое значение следует уделять лечению воспалительных болезней сальных желез в детском и подростковом возрасте, так как косметически значимые заболевания в данном возрастном периоде могут формировать комплексы неполноценности, снижать самооценку и становиться причиной отчужденности в социуме у молодых людей. Диагностика, начало лечения акне и малассезиозов должны быть проведены как можно раньше для того, чтобы сократить период острых высыпаний и предотвратить появление осложнений.

Глава 1

Сальные железы

Сальные железы — придатки кожи (как и ногти, волосы, потовые железы).

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ САЛЬНО-ВОЛОСЯНОГО Фолликула

Строение сальных желез

Сальные железы — микроскопические экзокринные органы, выделяющие кожное сало, находящиеся в коже (за исключением ступней и ладоней).

Всего на поверхности кожи у человека примерно 80–100 тыс. сальных желез, которые в различных анатомических областях значительно отличаются по своему размеру и плотности расположения. Самые крупные сальные железы расположены на носу, подбородке и лбу, на волосистой части головы, а также на груди, вокруг пупка и на половых органах. Участки кожного покрова, наиболее богатые сальными железами, носят название себорейных зон или областей.

По строению и функциональной активности сальные железы относят к альвеолярным голокриновым железам, в которых образование и выделение секрета осуществляется в результате разрушения железистой клетки. Клеточные механизмы, регулирующие голокриновый разрыв себоцитов, до конца не известны.

Сальные железы напоминают по строению виноградные грозди, так как состоят из множества мелких округлых долек. Характеризуются ацинарной структурой, в которой несколько частей ответвляются от центрального канала.

Себоциты, лежащие по периферии, имеют кубическую форму и содержат темную базофильную цитоплазму. Эти клетки участвуют в регенерации железы. Клетки, расположенные центрально, содержат в цитоплазме вакуоли с жиром. Основное пространство клетки заполняют липидные капли, а ядро и другие субклеточные структуры исчезают. Когда себоциты достигают центрального протока, происходит их распад и высвобождение содержимого по типу голокриновой секреции. Только нейтральные липиды достигают поверхности кожи. Белки, нуклеиновые кислоты и мембранные фосфолипиды «перевариваются» и, по-видимому, рециркулируются во время распада клеток. Синтез и диспирация липидов, содержащихся в сально-железистых клетках, занимают больше недели. У пожилых людей процессы секреции замедляются.

В настоящее время большинство исследований по изучению физиологических особенностей сальных желез проводят *in vitro* на первичной культуре себоцитов и иммортализованных клеточных линиях себоцитов человека SZ95 [1–3].

Сальные железы расположены в верхних слоях дермы. Подавляющая их часть открывается в волосяные фолликулы, формируя с волосом пилосебациальные комплексы. Несколько протоков от двух-четырех желез открываются в верхнюю часть волосяного фолликула, сало распределяется по поверхности волосяного стержня. Выделение секрета сальных желез происходит при сокращении гладкой мышцы, поднимающей волос. В тех местах, где волосы не растут, выводные протоки сальных желез открываются на поверхность особой сальной порой (например, на носу, веке, сосках, носогубных складках, в области половых органов).

Отмечена обратная зависимость между размерами и плотностью распределения желез и их взаимосвязью с волосом: самые крупные сальные железы ассоциированы с миниатюрными волосами или их полным отсутствием (например, на носу). Было высказано предположение, что общие структуры сальных желез и волоса правильно было бы называть не волосяными фолликулами, а сальными фолликулами.

Сальные железы в некоторых анатомических областях имеют особые названия. Так, скопления желез на коже половых органов (половые губы, половой член), на сосках, на красной кайме губ называют гранулами Фордайса; на веках — мейбомиевыми железами; железы, расположенные по краю ареолы на женской груди, называют железами

Монтгомери. Последние выделяют маслянистый секрет, который смазывает сосок, и содержат летучие соединения, которые предположительно служат обонятельным стимулом для новорожденных.

Эмбриональное развитие сальных желез

Эмбриональное развитие сальных желез человека тесно связано с дифференцировкой эпидермиса и волосяного фолликула. Количество сальных желез и клеток, входящих в их состав, остается примерно одинаковым на протяжении всей жизни, в то время как их размеры меняются в зависимости от возрастного периода [4, 5].

Себоциты у детей, не достигших пубертата, и лиц с гипофункцией половых желез по своей структуре аналогичны клеткам взрослых лиц, однако значительно меньше по размерам [6]. Учитывая то, что максимальная активность сальных желез в течение жизни отмечается у новорожденных, а самые крупные железы локализуются на голове, лице и верхнем плечевом поясе, было выдвинуто предположение, что основное назначение сальных желез заключается в выработке секрета, защищающего ребенка от негативных последствий воздействия околоплодных вод и для менее травматичного прохождения его по родовым путям матери [7].

Молекулярные механизмы, участвующие в морфогенезе сальных желез человека, еще недостаточно изучены. Развиваются себоциты из эпидермальных стволовых клеток, дифференцировка которых происходит при участии нескольких генов, кодирующих Wnt-путь [8, 9]. У плода сальные железы начинают развиваться на 13–16-й неделе эмбрионального развития и определяются как поверхностные бугорки на формирующихся волосяных фолликулах.

Сальные железы начинают функционировать практически сразу с момента их появления. Кожное сало является первым веществом, которое секретирует плод. Оно служит основным компонентом первородной смазки (*vernix caseosa*), которая постепенно покрывает кожные покровы плода во время последнего триместра гестации. Первородная смазка — совокупность секрета сальных желез и компонентов эпидермального барьера кожи. Состоит на 80% из воды и на 20% из липидов и белков (триглицериды, холестерин, сквален, воскоподобные вещества, олигопептиды). Олигопептиды первородной смазки аналогичны антимикробным пептидам грудного молока.

Первородная смазка не только осуществляет механическую защиту и облегчает прохождение плода по родовым путям матери, но и защи-

щает кожу плода до и после рождения от мацерации амниотической жидкостью, оказывает антимикробную защиту, способствуя контролю ранней колонизации синантропных бактерий у новорожденного.

Развитие и функция желез в эмбриональном и неонатальном периодах регулируется материнскими андрогенами и синтезом собственных стероидов, а также, возможно, и другими морфогенами, включая факторы роста, молекулы клеточной адгезии, внутриклеточные сигнальные молекулы (катенин и LEF-1), другими гормонами, цитокинами, ферментами и ретиноидами [10, 11].

Возрастные циклы активности сальных желез

Выраженное увеличение экскреции кожного сала наблюдается в течение первых часов после рождения ребенка. В это время отмечается первый физиологический пик активности сальных желез. Гиперсекреция нарастает в течение 1-й недели жизни ребенка и медленно угасает на протяжении всего грудного периода. Минимальная выработка кожного сала наблюдается у детей в возрасте от 2 до 6 лет [12].

Второй физиологический пик активности сальных желез совпадает с адrenaрхе и наступает приблизительно в 7–9-летнем возрасте, продолжаясь в среднем до 17 лет.

Высокий уровень секреции кожного сала сохраняется в течение второй-третьей декады жизни, но отмечается выраженная тенденция к его снижению. Выявлено, что после 20 лет в каждое последующее десятилетие жизни выработка кожного сала снижается на 23% у мужчин и на 32% у женщин [13]. В период менопаузы у женщин отмечается значительное уменьшение его продукции.

Активность сальных желез в различные возрастные периоды жизни человека приведена на схеме 1.

СОСТАВ КОЖНОГО САЛА

Кожное сало — секрет сальных желез, богатый липидами, большинство из которых синтезируется железами *de novo*. Ферменты, участвующие в синтезе холестерина и жирных кислот, экспрессируются непосредственно в сальных железах человека [14].

Кожное сало состоит из холестерина, жирных кислот, жирных спиртов, ди- и триглицеридов, эфиров воска, фосфолипидов, каротина, эфиров стеролов и сквалена [10, 12, 15].

Активность сальных желез

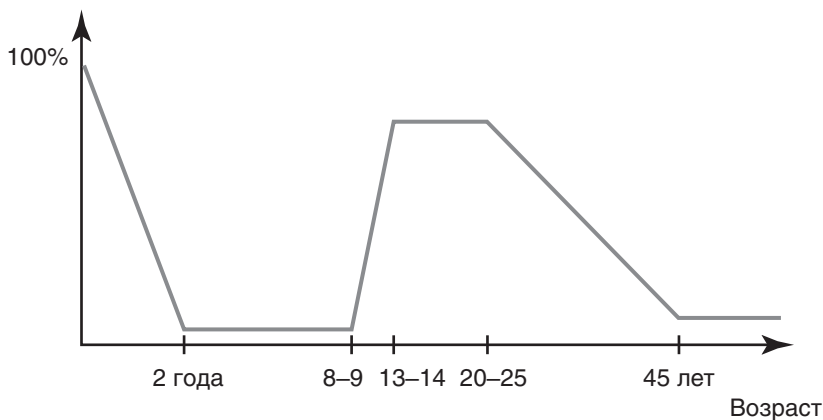


Схема 1. Активность сальных желез в различные возрастные периоды жизни человека

Среди свободных жирных кислот кожного сала обнаружены жирные кислоты с разным количеством атомов углерода (высшие и низшие, насыщенные и ненасыщенные). Преобладают высшие жирные кислоты с 14, 16 и 18 атомами углерода (миристиновая, пальмитиновая, стеариновая/олеиновая соответственно). Низшие растворимые в воде жирные кислоты (муравьиная, уксусная, пропионовая, масляная) и их гомологи содержатся в кожном сале в незначительном количестве. Свободные низшие жирные кислоты (с количеством атомов углерода от 1 до 13) обладают фунгицидными, бактерицидными и вирусостатическими свойствами. Свободные жирные кислоты могут как синтезироваться сальными железами [16], так и быть продуктом расщепления триглицеридов бактериальными гидролазами на поверхности кожи [17].

Весь цикл, т.е. формирование, синтез и экскреция кожного сала, занимает приблизительно 8 дней. На состав и количество кожного сала влияют возраст, пол и генетические особенности человека [6, 13, 18, 19].

В первые 3–6 мес жизни ребенка состав кожного сала напоминает таковой у взрослых. У детей дошкольного возраста в кожном сале заметно снижается концентрация воска и сквалена и повышается концентрация холестерина. Было выдвинуто предположение, что чувствительность сальных желез к половым гормонам у младенцев коррелирует с активностью желез позже у взрослых.

Состав кожного сала у молодых людей:

- триглицериды (50%);
- воски (20–25%);
- сквален (10–12%);
- свободные жирные кислоты (5%);
- холестерин и эфиры холестерина (5%);
- стеролы (1%);
- другое (9%).

Эфиры воска и сквален — уникальные компоненты кожного сала, синтезируемые только в процессе дифференцировки сальных желез.

В культивируемых эксплантах сальных желез человека было показано образование сложного эфира воска путем введения пальмитолеиновой кислоты [20]. В отличие от эпидермальных липидов, в которых много линолевой кислоты, в составе кожного сала преобладает сапиеновая кислота, которая является основной жирной кислотой кожного сала взрослого человека и играет важную роль в формировании акне. Синтезируется сапиеновая кислота путем введения двойной связи в пальмитиновую кислоту. Данная кислота, так же как и себалеат, является уникальной жирной кислотой, которая встречается только в кожном сале.

В секрете сальных желез присутствуют и ненасыщенные жирные кислоты — линолевая и линоленовая, не синтезируемые в организме, поступающие с пищей. К незаменимым жирным кислотам, кроме вышеперечисленных, также относится и арахидоновая кислота. Эти три ненасыщенные жирные кислоты часто объединяют общим названием — витамин F [21–25].

Изменение количества и состава кожного сала — ключевой момент в развитии акне.

Так, при себорее отмечают повышение концентрации сапиената и себалеата, что приводит к развитию асептического воспаления, и относительное уменьшение концентрации эссенциальной полиненасыщенной линолевой кислоты, дефицит которой способствует фолликулярному гиперкератозу. Относительный дефицит линолевой кислоты в сале развивается на фоне гиперфункции сальных желез, секретирующей значительное количество других жирных кислот, замещающих линолевою кислоту, не синтезируемую в организме человека.

Сравнение липидных компонентов кожного сала и эпидермальных липидов приведено в табл. 1 [12].

Таблица 1. Сравнение липидных компонентов кожного сала и эпидермальных липидов

	Концентрация в кожном сале, %	Концентрация в эпидермальных липидах, %
Триглицериды, диглицериды, свободные жирные кислоты, %	57	65
Воски	26	—
Сквален	12	—
Холестерол	2	20

ФУНКЦИИ САЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ

Основная функция сальных желез — выработка кожного сала, которое служит смазкой кожного покрова и волос человека. Кожное сало (первый защитный барьер) обеспечивает естественный уход за кожей, без которого она стала бы сухой, менее эластичной, склонной к повреждениям.

Большинство липидов поверхности кожи (около 90%) происходит из секрета сальных желез. Липиды кожного сала вместе с секретом апокринных потовых желез являются компонентами водно-липидной мантии, оказывают окклюзионное действие, препятствуя транэпидермальной потере воды. Кроме того, из триглицеридов кожного сала путем гидролиза липазами синтезируется глицерол [26] — сильнейший хумиктант, компонент натурального увлажняющего фактора эпидермального барьера.

Также кожное сало обладает антимикробной, фотопротективной и антиоксидантной активностью [27].

Линолевая кислота, входящая в состав кожного сала, регулирует процессы кератинизации клеток кожи. Она подавляет активность транслутаминазы, которая участвует в синтезе компонентов цементирующего вещества, скрепляющего роговые чешуйки, таких как кератины 1 и 10, инволюкрин, лорикрин и филаггрин [28, 29].

Кожное сало регулирует локальный стероидогенез в коже (в том числе и синтез андрогенов), а также содержит феромоны.

В исследованиях были показаны провоспалительные свойства кожного сала, связанные с выработкой себоцитами цитокинов, лейкотриенов, перигландулярных пептидов (например, кортикотропина) и нейропептидов, в частности вещества Р [30, 31]. Открытие провоспалительных

свойств подтверждает мнение современных ученых о том, что вульгарные акне являются первичным воспалительным заболеванием.

РЕЦЕПТОРЫ САЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ

Рецепторы — белки, встроенные в клеточную или цитоплазматическую мембрану, к которой присоединяется мобильная сигнальная молекула (лиганд) и инициируется клеточный ответ. Рецепторные лиганды могут быть пептидами (например, нейротрансмиттерами), гормонами, лекарственными препаратами и/или токсинами.

Себоциты человека являются биологически и метаболически очень активными клетками и, следовательно, экспрессируют многочисленные рецепторы, которые располагаются на разных уровнях [32].

На поверхности клеточной стенки себоцитов расположены рецепторы пептидных гормонов и нейротрансмиттеров (серпентиновая группа). Рецепторы стероидных и тиреоидных гормонов находятся внутри клетки в цитоплазме или в ядре [33, 34].

К серпентиновым рецепторам относятся рецепторы кортикотропин-рилизинг гормона, меланокортина 1 и 5, μ -опиатов, сосудистого эндотелиального фактора роста, гистамина, каннабиоидные рецепторы 1 и 2 и др. Рецепторы трансмембранного домена представлены инсулиноподобными рецепторами фактора роста-1.

Ядерные рецепторы себоцитов сгруппированы в два основных семейства (подтипа). Семейство стероидных рецепторов включает рецепторы андрогенов и прогестерона [35–39].

Семейство рецепторов щитовидной железы представлено рецепторами эстрогенов (α - и β -изотипы), ретиноевой кислоты (α - и γ -изотипы), ретиноидов X (α -, β -, γ -изотипы), витамина D, пероксисомных активаторов, активированные пролифераторами (α -, δ - и γ -изотипы) и рецепторами печени X (α - и β -изотипы) [40–46].

К другим себоцитарным рецепторам, регулирующим функции сальных желез, относятся рецепторы фактора роста фибробластов, ванилоидный рецептор, CD14, Toll-подобный рецептор 2, 4 и 6 и т.д. [34].

Лиганды рецепторов себоцитов по-разному влияют на активность сальных желез (табл. 2).

Наиболее значимы для регуляции секреции кожного сала рецепторы андрогенов [34, 36], активация которых приводит к значительной пролиферации себоцитов и гиперсекреции кожного сала. Данные

Таблица 2. Влияние лигандов на активность себоцитов

Рецептор	Лиганд	Пролиферация	Дифференциация/ апоптоз	Липидный синтез	Синтез цитокинов
Рецепторы пептидных гормонов					
Рецептор кортикотропин- рилизинг гормона 1	Кортикотропин-рилизинг гормон, урококтин	→		↑	↑
MC-1R	α-меланоцитстимулирующий гормон	→			
MC-5R	α-меланоцитстимулирующий гормон		↑		
OPR	β-эндорфин			↑	
CBR1	Каннабиноиды		↑		
CBR2	Каннабиноиды		→		
Рецептор гистамина-1R	Гистамин, антигистаминные препараты			↓ (свален)	
Рецептор инсулинозависимого фактор роста-1	Инсулинозависимый фактор роста-1, инсулин			↑	
Рецептор гормона роста	Гормон роста			↑	
Ядерные рецепторы					
AR	Андрогены	↑		↔	
PR	Прогестерон				
ER-α	Эстрогены				
ER-β	Эстрогены			↑ (полярные липиды)	
RARα	Изотретиноин	→			
RARγ	Изотретиноин	→			

Окончание табл. 2

Рецептор	Лиганд	Пролиферация	Дифференциация/ апоптоз	Липидный синтез	Синтез цитокинов
RXR α	Ретиноиды	↑	↑		
RXR β	Ретиноиды				
RXR γ	Ретиноиды				
VDR	Витамин D	↑	↓	↓	
Рецепторы, активиро- ванные пролифератором пероксисом	LTV4			↓	↑
Рецепторы, активиро- ванные пролифератором пероксисом & gamma (PPAR α и γ)	Линолевая кислота, тиоглицазоны			↑	
LXR- α	Гидроксистерин	↓		↑	
VR	Капсаицин	↓			
Другие рецепторы					
FGFR2b	Фактор роста фибробластов				
CD14	Эндотоксины грамотрицательных бактерий				↑
TLR-2	LPS, P.acnes, Malassezia				↑
TLR-4	LTA, P.acnes, Malassezia				↑
TLR-6	LTA, P.acnes, Malassezia				↑

Обозначения в таблице: ↓ — уменьшают, ↑ — увеличивают, ↔ — не влияют.

рецепторы присутствуют как в базальных, так и в дифференцированных себоцитах.

Современные методы терапии акне основаны на регуляции активности ретиновых рецепторов и рецепторов X [47–50].

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ САЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ

Дифференцировка, пролиферация себоцитов, синтез липидов контролируются комплексными эндокринологическими механизмами.

Андрогены и гормоны роста способствуют дифференцировке и гиперфункции сальных желез, в то время как эстрогены и ретиноиды, такие как 13-цис-ретиновая кислота, ингибируют активность сальных желез.

Андрогены

Тестостерон — основной мужской половой гормон. Секретируется клетками Лейдига в яичках у мужчин, в небольших количествах яичниками у женщин, а также корой надпочечников и у мужчин, и у женщин. Гормон циркулирует в основном в крови в связанном неактивном состоянии (около 40% — с альбумином и около 60% — с глобулином, связывающим половые гормоны). Потенциальной активностью обладают лишь несвязанные молекулы тестостерона (около 2%). Однако даже он биологически малоактивен и слабо связывается с андрогенными рецепторами, являясь по сути прогормоном. Прежде чем вступить в взаимодействие с клетками органов-мишеней, он подвергается трансформации с помощью НАДФ-зависимой 5 α -редуктазы¹, превращаясь в биологически активную форму — дигидротестостерон.

Андрогенная активность тестостерона проявляется в период внутриутробного развития эмбриона (начиная с 13-й недели гестации). В предпубертатный период по механизму отрицательной обратной связи андрогены подавляют секрецию гонадотропина. К началу периода полового созревания гипофизарные клетки становятся менее чувствительными к ингибирующему действию циркулирующих андрогенов.

Нормальными показателями тестостерона принято считать 11–33 нмоль/л у мужчин и 0,24–3,8 нмоль/л у женщин.

Источники андрогенов у мужчин приведены в табл. 3.

¹ НАДФ — никотинамиддинуклеотидфосфат.

Таблица 3. Источники андрогенов у мужчин

Тестикулы (95–98%)	Надпочечники (2–5%)
Тестостерон	Дегидроэпиандростерон
Дегидроэпиандростерон	Дигидроэпиандростерон-сульфат
Андростерон	Андростендион

Андрогены коры надпочечников

Кора надпочечников играет важную роль в синтезе гормонов, в том числе андрогенов. Все стероидные гормоны надпочечников синтезируются из холестерина. Синтез глюкокортикоидов и андрогенов регулируется аденокортикотропным гормоном. Основные андрогены коры надпочечников — дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и андростендион, по своей активности — слабые андрогены. Тестостерон превосходит их по своей активности в 20 и 10 раз соответственно.

ДГЭА и андростендион — основные андрогены в организме у женщин, из которых образуется более 2/3 циркулирующего тестостерона. Концентрация ДГЭА и его сульфатной формы значительно увеличивается в период пубертата, что соответствует периоду адренархе. Максимальная концентрация ДГЭА в крови присутствует в возрасте 20–30 лет, а затем она снижается на 20% в течение каждых последующих 10 лет. У женщин в возрасте до 35 лет концентрация гормона в норме 2660–11200 нмоль/л, а у мужчин — 5700–11 500 нмоль/л.

Синтез андрогенов

Путь биосинтеза андрогенов в различных эндокринных органах одинаков. Предшественником андрогенов, как и других стероидных гормонов, служит холестерин, который либо поступает из плазмы в составе липопротеидов низкой плотности, либо синтезируется в самих железах из ацетил-коэнзима А. Основное отличие заключается в том, что образование прегненолона из холестерина в надпочечниках стимулируется аденокортикотропным гормоном, а в яичках — лютеинизирующим гормоном (схема 2).

Влияние андрогенов

Уровень влияния андрогенов на пролиферацию и дифференциацию себоцитов зависит от локализации сальных желез. Максимально чувствительны к мужским половым гормонам сальные железы, расположенные на коже лица [51].

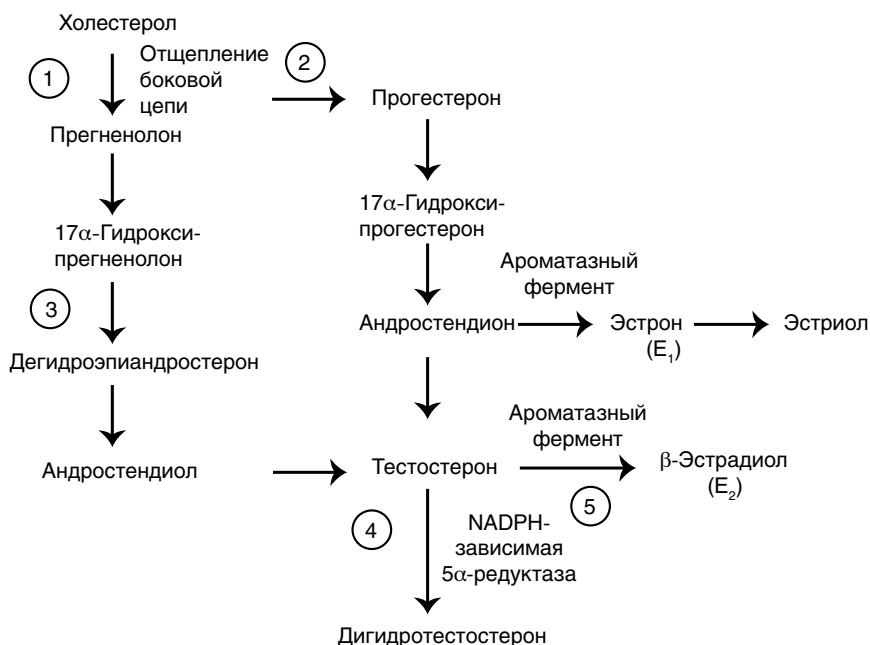


Схема 2. Схема синтеза половых гормонов. Предшественником половых гормонов является холестерол, который превращается в прегненолон (1). Тестостерон из прегненолона может образовываться двумя путями: из прогестерона (2) или из ДГЭА (3). Из тестостерона под влиянием 5α-редуктазы синтезируется активная форма — дигидротестостерон (4). В периферических тканях (например, в жировой) тестостерон превращается в эстрадиол (5). В яичниках и в надпочечниках с помощью ароматазного комплекса вырабатываются эстрогены, среди которых самым сильным является эстрадиол. Андростендион надпочечников может модифицироваться до тестостерона. В организме мужчины андростендион и андростендиол могут превращаться в женские половые гормоны (эстрогены), которые у мужчин синтезируются из андрогенов в печени и жировой ткани. У мужчин и подростков с ожирением образование эстрогенов может быть значительным, что впоследствии может проявиться гинекомастией, бесплодием и импотенцией

Андрогены регулируют функцию сальных желез человека путем связывания с ядерными андрогенными рецепторами [52]. Они были обнаружены с помощью иммуногистохимических методов не только в сальных железах, но и в эккринных потовых железах и мезенхимальных клетках волосяного фолликула. Рецепторы андрогенов были выделены и в базальных дифференцирующихся себоцитах, что указывает

на то, что андрогены участвуют в регуляции клеточной пролиферации и липогенезе [53, 54].

С терапевтической точки зрения роль андрогенов в развитии акне подтверждается клинической эффективностью гормональной терапии (антиандрогенными препаратами), например у женщин с поздними акне.

У пациентов с недостаточностью коры надпочечников отмечается снижение выработки кожного сала, вызванное уменьшением в сыворотке крови концентрации андрогенов надпочечников [6].

Эстрогены

Женские половые гормоны (эстрогены) оказывают ингибирующее действие при чрезмерной активности сальных желез. Этот регуляторный эффект может быть объяснен подавлением секреции гонадотропина или увеличением связывания тестостерона со специальным глобулином [32].

Пролактин

Клиническим проявлением гиперпролактинемии является выраженная себорея. Влияние пролактина на сальные клетки опосредуется путем стимуляции выработки андрогенов корой надпочечников, а не прямым воздействием: рецепторы к пролактину не были идентифицированы на себоцитах [6].

Инсулин и инсулиноподобный фактор роста

Важное значение для регуляции функции сальных желез также имеет инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) и инсулин в высокой концентрации, взаимодействие которых с одноименными рецепторами усиливает накопление липидов в себоцитах [55, 56] и способствует воспалению путем стимуляции выработки цитокинов, таких как интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, интерлейкин-8 и фактор некроза опухолей α (ФНО- α) [57, 58].

Гормоны, диета, образ жизни, возраст и антропометрические особенности влияют на концентрацию ИФР-1. Эффект является дозозависимым. ИФР-1 — медиатор, усиливающий активность других гормонов (андрогенов, фактора роста и инсулина), причем его концентрация непосредственно коррелирует с количеством кожного сала и степе-

нюю выраженности акне. Было отмечено, что полиморфизм ИФР-1 предрасполагает к развитию акне. Данный факт имеет клиническое значение при определении факторов риска развития акне, таких как сахарный диабет 2-го типа, синдром поликистозных яичников, нарушение диеты. Акнегенный эффект молочных продуктов и продуктов с высоким гликемическим индексом реализуется также путем повышения концентрации ИФР-1 [59].

Регулирование кожного стероидогенеза и местного синтеза андрогенов

Сальная железа играет большую роль в образовании активных андрогенов. В коже есть все необходимые ферменты для трансформации холестерина и гормонов коры надпочечников [2, 35, 60].

ДГЭА метаболизируется в андростендион и тестостерон изомеразными комплексами, которые локализуются в сальных железах [61].

Внутриклеточное превращение тестостерона в 5 α -дигидротестостерон, наиболее активный тканевой андроген, происходит при помощи фермента 5 α -редуктазы. У человека были выделены два типа этого фермента. Изоморфный тип I преобладает и чаще всего встречается в эпидермисе, сальных и потовых железах. Максимальная активность фермента отмечается в сальных железах, особенно локализованных на коже лица и волосистой части головы [62, 38].

Превращение гормонов надпочечников в активные тканевые андрогены в себоцитах происходит во время внутриутробной жизни и адrenaрхе. В период полового взросления большую роль в местном стероидогенезе играют гонадные андрогены [6, 63].

ВЛИЯНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ НА АКТИВНОСТЬ САЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ

Нервная система модулирует физиологические и патофизиологические эффекты в коже. Особую роль нейрорпсихическое напряжение играет в патогенезе акне в подростковом возрасте, когда сальные железы максимально активны. Однако до конца неизвестно, связаны ли обострения акне на фоне стресса (невротические акне) с гиперсекрецией кожного сала, с усилением воспалительных реакций или с травматизацией элементов.