

Коррекция симптомов акне: НОВЫЕ идеи¹

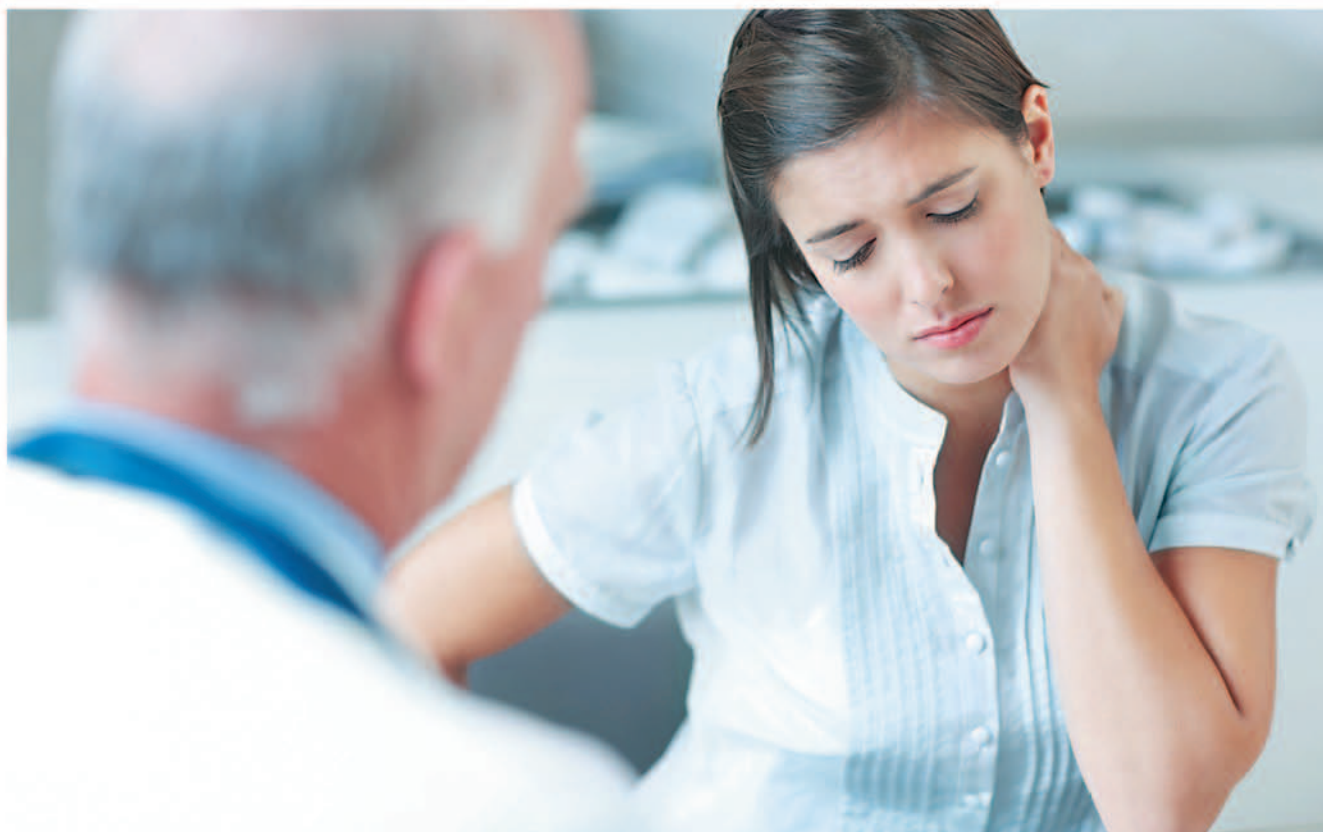
АЛЕКС ВРАНИЧИК, доктор
медицины, главный консультант по
развитию клинико-
дерматологической системы meillumé
Канада

РИККАРДО ФОРЛАНИ, врач-
гомеопат, специалист по
флоратерапии, член ученого совета
Nobile Collegio Omeopatico
Италия

ИРИНА ДЕЕВА, к.м.н., врач-
биофизик, научный руководитель
компании «Мартинес Имидж»

ЕВГЕНИЙ РАДИОНОВ, врач-
косметолог, руководитель учебно-
методического центра
«Мартинес Имидж»
Россия

Ученые продолжают искать эффективные средства коррекции акне, проводя различные исследования и наблюдая за молекулярными процессами, происходящими в коже пациентов. Что нового удалось выяснить? Что такое молекулы-эффекторы? Как работает азелаиновая кислота в комплексных программах терапии акне?



¹ По материалам научно-практической конференции «Современная стратегия лечения акне», организованной отделом научных исследований профессиональной косметической марки meillumé (Канада), фармацевтическим концерном O.T.I. (Италия) и компанией «Мартинес Имидж» (март 2015, Москва).

Проблема лечения акне неизменно находится в центре внимания специалистов. Благодаря усилиям ученых в последние годы получены новые данные о причинах возникновения и механизмах развития угревой болезни. Была установлена тесная взаимосвязь между молекулярными процессами, лежащими в основе развития акне, преждевременного старения и таких грозных заболеваний, как сахарных диабет, злокачественные новообразования и др.

Этиология и патогенез угревой болезни сегодня представляются хорошо изученными. Косметолог легко назовет ключевые патогенетические звенья акне: гиперандрогения, гиперфункция сальных желез, фолликулярный гиперкератоз, избыточная колонизация *P. acnes*, воспаление. Пусковыми или усугубляющими течение акне факторами могут быть различные экзо- или эндогенные причины: особенности обмена веществ, характер питания, стресс, климат, условия труда, прием некоторых медикаментов, контакт с комедогенными веществами и многое другое.

Однако заметим, что гиперандрогения диагностируется только у нескольких процентов больных акне. Несбалансированное питание, стресс, неблагоприятный климат и другие экзогенные факторы действуют на множество людей, но далеко не у всех наблюдается клиническая картина угревой болезни. По видимому, организм человека, предрасположенного к акне, имеет какую-то особенность, которая и приводит к возникновению заболевания. С точки зрения молекулярной биологии схематично это может выглядеть следующим образом:

- Пусковые сигналы воздействуют на клеточные сенсоры.
- Эта информация передается молекулам-эффекторам².

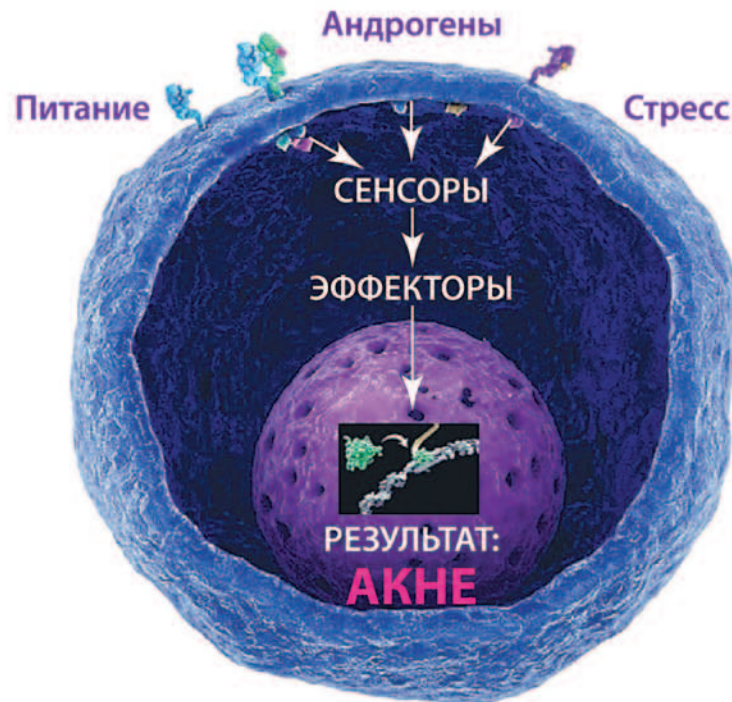


Схема 1. Клеточный ответ на воздействие экзогенных факторов.

- Эффекторы инициируют клеточный ответ, что приводит к развитию клинических проявлений (схема 1).

Новая теория развития акне: молекулярные процессы

Сегодня мы наблюдаем настоящий прорыв в понимании молекулярных процессов, лежащих в основе развития многих заболеваний, в том числе акне. Речь идет о внутриклеточных эффекторах: транскрипционном факторе FoxO1 и факторе трансляции mTORC1. Дисбаланс в их работе (недостаточная активность FoxO1 и избыточная активность mTORC1) является базовой причиной развития акне. Все сигнальные факторы, например андрогены, лишь «проявляют» эту конституциональную особенность организма. Акне развивается только при наличии эффекторного дисбаланса (схема 2).

Рассмотрим подробнее, как акне-индуцирующие сигналы изменяют активность обсуждаемых эффекторов.

Избыток андрогенов или нарушение их сигнальной функции считаются основной причиной возникновения акне. Не так давно полагали, что рецепторы к андрогенам (РА) присутствуют только в фибробластах кожи. Поэтому андрогены, попадая в фибробласты, под действием 5 α -редуктазы превращаются в дигидротестостерон, который и взаимодействует с РА. Образовавшийся таким образом комплекс перемещается из цитоплазмы клетки в ядро и там, как фактор транскрипции, запускает считывание информации с генов-мишеней. Один из таких генов — ген фактора роста фибробластов (FGF). Последний в виде белка выделяется в экстраклеточный матрикс и взаимодействует со специфичным для него рецептором в кератиноцитах и се-

² Эффектор — небольшая молекула, связывающаяся с репрессором или ферментом, что приводит к их ингибированию или активации.

боцитах. После чего запускается ряд молекулярных процессов, задействующих mTORC и FoxO1 и приводящих к развитию симптомокомплекса акне. Однако в последние годы установили, что в кератиноцитах и себоцитах тоже экспрессируются андрогеновые рецепторы, запуская соответствующие процессы.

Отдельные продукты питания, которые являются пусковым фактором развития акне, также реализуют свое действие через систему mTORC и FoxO1, вызывая дисбаланс этих эффекторов. Богатая простыми углеводами пища стимулирует синтез андрогенов и запускает эндоплазматический стресс — комплекс процессов, происходящих при накоплении внутри клетки поврежденных, окисленных, гликированных белков. Воспаление, сопровождающееся окислительным стрессом, усиливает дисбаланс mTORC и FoxO1.

Продукты питания, воздух и вода могут являться источником амбиентального стресса (от англ. ambient — окружающий, внешний). Действие внешних факторов, выводящее физиологические процессы за пределы оптимальных диапазонов, может

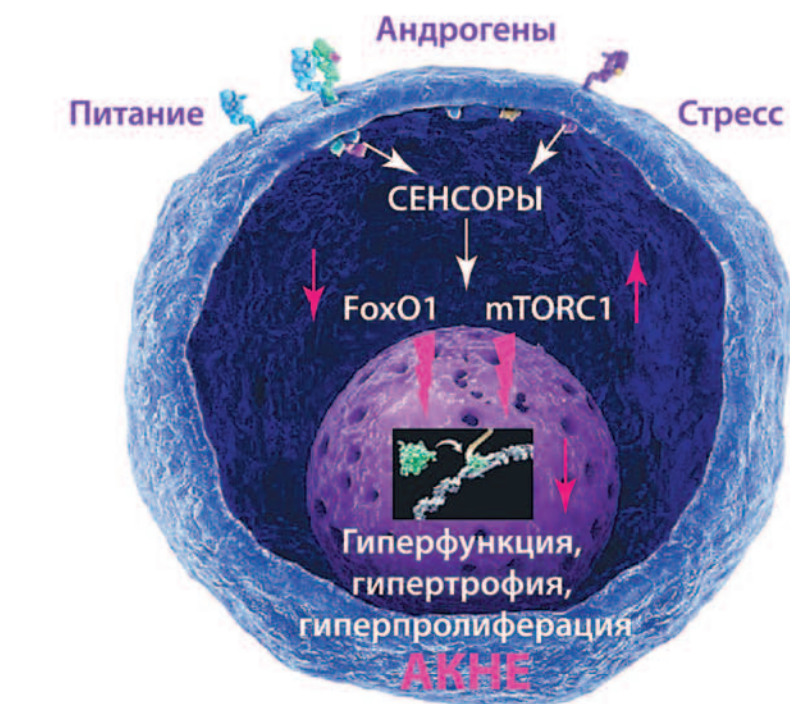


Схема 2. Роль FoxO1 и mTORC1 в манифестации акне.

инактивировать метаболические процессы, участвующие в обезвреживании токсинов (система цитохромов P450). Токсины подавляют FoxO1 либо напрямую, либо опосредованно через увеличение продукции свободных радикалов или снижение запасов эндогенной ретиноевой кислоты.

Новые знания позволяют по-новому взглянуть на проблему ак-

не. Акне развивается на фоне конституционального дисбаланса — активации mTORC и подавления FoxO1. Такой дисбаланс в молодом возрасте может способствовать развитию гиперпролиферативных заболеваний, в среднем и пожилом — ускорять развитие возрастных патологий. Кроме того, учеными высказано предположение, что юношеское акне может служить

Задачи и функции молекул-эффекторов FoxO1 и mTORC1

FoxO1 (ForkheadboxO-1) — один из факторов транскрипции, который модулирует экспрессию генов, контролирующих клеточный цикл, восстановление поврежденной ДНК, апоптоз, управление антиоксидантной системой, дифференциацию кле-

ток, углеводный и белковый обмен. Кроме того, FoxO1 регулирует работу андроген-чувствительных рецепторов.

Функции FoxO1:

- Регуляция сигналинга андрогенов³, PPAR γ , себо- и липогенеза.

mTORC1 (mammalian Target of Rapamycin) — «мишень» для рапамицина млекопитающих — киназа, обеспечивающая трансляцию белков, процессинг РНК. Рапамицин — вещество, выделяемое почвенными бактериями и впервые обнаруженное в почве острова Пасхи.

Функции mTORC1:

- Контроль биогенеза рибосом, трансляция и синтез белка, рост и пролиферация клетки.

- Регуляция гликолиза, биосинтеза и гомеостаза липидов и стеролов.

- Подавление аутофагии. mTORC1 является ключевым ферментом, который промо-тирует метаболический процесс, являющийся основой развития акне, а также хронических заболеваний — ожирения, сахарного диабета 2 типа и некоторых видов рака, а также преждевременного старения.

³ Передача сигнала (сигнальная трансдукция, трансдукция, сигналинг, сигнализация (англ. signal transduction); в молекулярной биологии этот термин относится к любому процессу, при помощи которого клетка превращает один тип сигнала или стимула в другой.

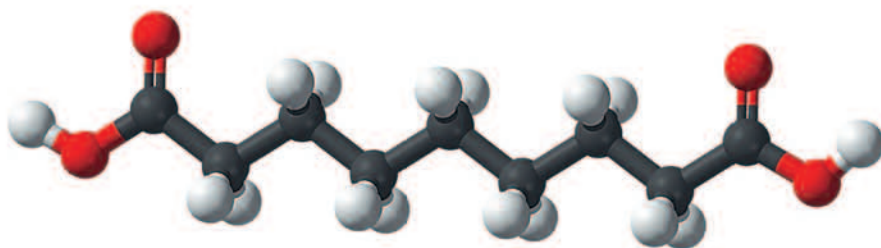


Рис. 1. Азелаиновая кислота.

сигналом о риске ускоренного старения и преждевременного развития возрастных патологий.

Из сказанного следует, что для коррекции симптомокомплекса акне необходимо не только уменьшить действие внешних сигналов (андрогенов) на клетки, но также устранить дисбаланс между mTORC и FoxO1.

Роль азелаиновой кислоты в восстановлении баланса эффекторов

Азелаиновая кислота (1,7-гептандикарбоновая кислота) хорошо известна дерматологам как средство лечения акне и некоторых форм гиперпигментации. Существует большое количество лекарственных и косметических средств на основе этого вещества, разработано множество схем их применения в клинической практике. Многие ученые высказывают предположение, что терапевтический эффект азелаиновой кислоты обусловлен ее воздействием на активность mTORC1 и FoxO1.

Азелаиновая кислота дозозависимо подавляет митохондриальное дыхание, то есть выработку АТФ. В результате в клетке накапливается аденозинмонофосфат (АМФ), который активирует АМФ-киназу, а та, в свою очередь, ингибирует mTORC1. При нарушении клеточного дыхания повышается образование активных форм кислорода (АФК) в митохондриях, что активирует FoxO1. Таким образом азелаиновая кислота подавляет активность mTORC1 и повышает активность FoxO1, восстанавливая

ет нарушенный баланс эффекторов и тем самым устраняет причины формирования акне на местном уровне.

Через FoxO1 азелаиновая кислота влияет на экспрессию рецепторов клеточного ядра, которые

Влиянием на рецептор PPAR γ объясняются и некоторые другие клинические особенности азелаиновой кислоты. Например, она оказывает депигментирующий эффект только в случае аномально функционирующих меланоцитов. Известны два типа гиперпигментации. Первый связан с увеличением числа нормально функционирующих меланоцитов, которые суммарно производят повышенное количество пигмента. Такое состояние называется меланоцитар-



Противовоспалительный эффект PPAR γ настолько мощный, что в медицинском сообществе провозглашено начало новой пост-глюкокортикоидной эры в борьбе с воспалением, которая будет происходить при помощи регуляторов активности PPAR γ , одним из которых и является азелаиновая кислота.

выполняют функцию факторов транскрипции, в частности на рецептор пролиферации пероксисом гамма (PPAR γ). Через этот механизм действия азелаиновая кислота участвует в регуляции созревания кератиноцитов, формирования барьерных структур рогового слоя и протекания воспалительной реакции. Рецептор PPAR γ ингибирует образование провоспалительных медиаторов (IL-1 β , TNF α), способствует сохранению состояния покоя макрофагов, ингибирует синтазу окиси азота (NOS). Противовоспалительный эффект PPAR γ настолько мощный, что в медицинском сообществе провозглашено начало новой пост-глюкокортикоидной эры в борьбе с воспалением, которая будет происходить при помощи регуляторов активности PPAR γ , одним из них и является азелаиновая кислота.

ным гипермеланозом, и его примером может служить лентиго. Второй тип характеризуется увеличением синтеза меланина в меланоцитах, общее количество которых остается неизменным. В этом случае имеет место меланотический гипермеланоз, наблюдаемый при хлоазме или поствоспалительной гиперпигментации при акне, герпетической инфекции, ожогах, механическом или химическом повреждении кожи. Во всех этих случаях назначение препаратов, содержащих 10–20% азелаиновой кислоты, является патогенетически оправданным.

Азелаиновый пилинг

К сожалению, при монотерапии азелаиновой кислотой коррективный эффект развивается довольно медленно. Канадские дерматологи разработали ком-

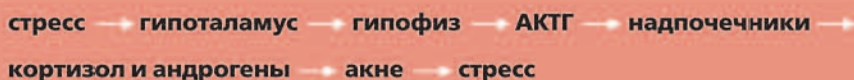


Схема 3. Влияние стресса на гормональный фон и акне.

плексную программу профессионального ухода на основе пилинга с азелаиновой кислотой, которая позволяет получить хороший клинический результат в приемлемый срок. Основным ингредиентом является 22% азелаиновая кислота. При проведении курса процедур уменьшается секреция кожного сала, количество комедонов и воспалительных элементов, выравнивается цвет и рельеф кожи, она приобретает гладкость и бархатистость. Клиническое улучшение наступает в среднем через 2–4 недели. При условии корректной фотопroteкции такой пилинг может проводиться круглогодично.

Показаниями являются жирная кожа, акне (воспалительная и невоспалительная формы), постакне (инфильтраты, рубцы, пигментные пятна), гиперпигментация (мелазма, поствоспалительная гиперпигментация), демодекозный фолликулит.

Психозмоциональный стресс и акне

Дерматологам хорошо известно, что стресс усугубляет течение угревой болезни. При стрессе происходит активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Одним из главных гормонов стресса является кортиколиберин, который стимулирует

секрецию АКТГ (адренокортикотропного гормона), а тот — в свою очередь — кортизола в коре надпочечников. Острый стресс повышает секрецию тестостерона, который в коже превращается в активную форму гормона и стимулирует секрецию кожного сала (схема 3).

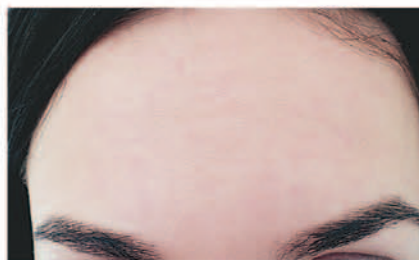
В последние годы ученые выяснили, что «аналог» гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси существует в коже. Меланоциты под действием кожного кортиколиберина и АКТГ выделяют кортизол. Кортиколиберин стимулирует липогенез в себоцитах, активирует высвобождение из них провоспалительных интерлейкинов 6 и 8. Под влиянием этих гормонов развивается реакция на местный стресс, которая проявляется в увеличении продукции кожного



Грб, грецкий орех, дикая яблоня и репешок в составе флоратерапевтических препаратов помогают бороться с беспокойством и страхами.



а



б

Фото 1. Пациентка А.: а — до начала терапии, б — после окончания курса лечения.

сала, повышении потоотделения. При длительной стимуляции кожи гормонами стресса реакции принимают уже патологический характер, что сопровождается подавлением общего и местного иммунитета, развитием аллергической реакции, обострением хронических дерматозов, в том числе акне.

Косметологу важно помнить, что при хроническом стрессе пациенту следует с большой осторожностью проводить процедуры, которые и сами по себе могут оказаться стрессогенными (инъекции, агрессивные пилинги, дермабразию, лазерную шлифовку, некоторые виды аппаратного воздействия). Эффект от интенсивного воздействия в условиях хронического стресса может оказаться непредсказуемым.

Как справиться со стрессом при акне

Среди множества методов борьбы со стрессом (массаж, спа-уход, ароматерапия и др.) стоит отметить терапию цветочными настоями Эдварда Баха. Эти препараты устраняют негативные последствия стресса, восстанавливают психоэмоциональный фон и тем самым многократно усиливают естественную способность организма сопротивляться болезням.

Комбинация классических флоратерапевтических препаратов подбирается индивидуально в зависимости от актуального психоэмоционального статуса. Для

пациентов с угревой болезнью характерно ощущение замкнутости, недовольство собой, беспокойство, страх. Флоратерапевтическими средствами для борьбы с таким негативным шаблоном могут быть цветочные настои дикой яблони, граба, грецкого ореха, бука, репешка и др.

Для врача и пациента часто удобнее применять особые формы цветочных настоев Баха, которые разработали итальянские гомеопаты и которые не требуют проведения детального психоэмоционального анализа. Это так называемые трансперсональные флоратерапевтические средства — готовые смеси цветочных настоев, иногда с добавлением других компонентов (олигоэлементов, растительных экстрактов, антигомотоксических средств и др.). Кроме того, эти препараты незаменимы для купирования острого стресса, а также подготовки к травмирующим ситуациям (медицинской процедуре, экзаменам, публичному выступлению и т.д.).

Клинический пример

Пациентка А., 27 лет, с папулопустулезной формой акне, единичными элементами постакне в виде атрофических рубцов и вторичной гиперпигментации (фото 1). Анализ психоэмоционального статуса выявил наличие замкнутости, недовольства собой, неосознанного желания оттолкнуть других.

Пациентке назначена комплексная терапия, включающая курс

процедур азелаинового пилинга, домашний уход за кожей и прием препаратов на основе цветов Баха для коррекции психоэмоционального статуса.

Проведено 6 процедур азелаинового пилинга meillumé с периодичностью 1 раз в неделю.

Параллельно был назначен домашний уход:

- Молочко и лосьон «Био-Сульфур» meillumé на основе органической серы, оксида цинка, азелаиновой кислоты и комплекса лечебных растительных экстрактов.
- Противовоспалительный концентрат «Спот-концентрат» meillumé (содержит органическую серу, оксид цинка, салициловую кислоту, каламин и камфору).
- Крем «Стоп Акне» meillumé (содержит 10% азелаиновой кислоты, ниацинамид, альфа-арбутин, витамин С, а также комплекс натуральных и биотехнологических компонентов, которые оказывают воздействие на различные звенья патогенеза угревой болезни).

Коррекция психоэмоционального статуса проводилась цветочными настоями Баха, которые были подобраны индивидуально (дикой яблони, репешка, бук, горечавки), по 4 капли 4 раза в день в течение 1 месяца. С целью профилактики стресса перед каждой процедурой пилинга пациентка дополнительно принимала 4 капли трансперсонального флоратерапевтического препарата Auxilium O.T.I.

В результате проведенной терапии исчезли воспалительные элементы, пятна вторичной гиперпигментации значительно уменьшились, атрофические рубчики стали практически незаметными (фото 2). Кроме того, пациентка отметила, что стала более общительной, у нее исчезла неуверенность в себе.