

М.О. Дашко, О.О. Сизон

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Роль хронічного стресу, реактивної та особистісної тривожності і деяких нейроендокринних, метаболічних та імунологічних порушень у патогенезі акне

Мета роботи — вивчити патогенетичну роль хронічного стресу, реактивної і особистісної тривожності, деяких метаболічних, нейроендокринних та імунологічних порушень у розвитку і перебігу акне у жінок залежно від тривалості захворювання.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 134 жінки віком від 18 до 45 років з акне. Усім пацієнткам було проведено лабораторні дослідження для визначення рівня кортизолу, пролактину, прозапальних, протизапальних інтерлейкінів та показників фагоцитозу в сироватці крові, індексу резистентності до інсуліну і жирності шкіри щік та чола, а також дерматологічного індексу якості життя (ДІЯЖ) та тривожності.

Результати та обговорення. У більшості обстежених виявлено різного ступеня зміни деяких нейроендокринних та метаболічних показників, зокрема: вірогідні зміни рівня кортизолу в сироватці крові (за тривалості захворювання до 1 року — підвищення на 19,98% ($p < 0,01$), а від 1 до 5 років — зниження на 17,36% ($p < 0,01$) порівняно з показником в осіб контрольної групи); підвищення показника сироваткового пролактину (8,21% ($p > 0,05$) та 32,91% ($p < 0,001$) відповідно) та індексу НОМА (11,89% ($p > 0,05$) та 52,87% ($p < 0,05$) відповідно).

Крім того, в обстежених відмічено збільшення секреції шкірного сала чола і щік, яка достовірно відрізнялася від такої у пацієнток з різною тривалістю захворювання. Спостерігали значні зміни показників цитокінового профілю, особливо підвищення рівня прозапальних цитокінів (IL-1 (β) та IL-8) у хворих обох груп з недостатнім синтезом протизапальних інтерлейкінів (IL-4 та IL-10), та показників фагоцитозу як на початкових, так і на завершальних його етапах. Виразеніші відхилення досліджуваних імунних показників відзначено у пацієнток з більш тривалим впливом хронічного стресу та тривожності на організм.

У всіх обстежених визначали ДІЯЖ, причому найбільший вплив захворювання на якість життя (ЯЖ) пацієнток відмічали на повсякденну активність та приватне життя, особливо за тривалості захворювання від 1 до 5 років. Також у них був підвищений рівень тривожності, яка характеризувалась більш високими показниками особистісної тривожності, особливо за тривалості захворювання від 1 до 5 років.

Висновки. У всіх жінок з акне виявлено зміни деяких імунологічних (зниження рівня прозапальних і протизапальних інтерлейкінів) та показників фагоцитозу як на початкових, так і на завершальних його етапах, причому значніші відхилення досліджуваних імунних показників спостерігали у пацієнток з більш тривалим впливом хронічного стресу та тривожності на організм), нейроендокринних та метаболічних показників (сироваткового кортизолу та пролактину, індексу інсулінорезистентності), які є маркерами хронічного стресу. Виявлено порушення показників жирності шкіри щік та чола як передумови розвитку акне на тлі змін ЯЖ та наявності значної реактивної і особистісної тривожності. Встановлено сильний кореляційний і середній взаємозв'язок характеру змін перерахованих вище показників і тривалості захворювання. Це обґрунтовує необхідність пошуку нових комплексних методів лікування хворих на акне з урахуванням нейроендокринних, метаболічних, імунологічних змін та наслідків хронічного стресу.

Ключові слова

Акне, стрес, тривожність, нейроендокринні, метаболічні, імунологічні порушення.

Акне (вугрова хвороба, ВХ) — хронічне рецидивне, запальне, генетично детерміноване захворювання мультифакторної природи, яке характеризується утворенням вогнищ перифолі-

кулярного запалення сально-волосяних фолікулів на тлі гіперпродукції сальних залоз, патологічною десквамацією епітелію себофолікулів, активацією сапрофітних, умовно-патогенних

мікроорганізмів та супроводжується психоемоційними розладами і резистентністю до сучасних методів лікування [3, 4, 19, 24]. Згідно з даними багатьох дослідників, акне діагностують у 60–80% осіб підліткового та юнацького віку. Існує також тенденція до підвищення захворюваності на акне і серед осіб зрілого віку [12, 14]. Дотепер ВХ залишається соціально важливою проблемою приблизно у половини пацієнтів із формуванням психоемоційних розладів переважно депресивного та тривожного характеру (як результат персистенції захворювання протягом тривалого часу) і різким зниженням якості життя (ЯЖ) [23].

Відповідно до роду досліджень [5, 6, 12], головними чинниками розвитку ВХ, окрім порушення складу і продукції шкірного сала, кератинізації фолікулярного каналу, колонізації протоків сальних залоз *Propionibacterium acnes*, розвитку запальної реакції у перифолікулярних ділянках, є зміни гормонального статусу на тлі генетичної детермінованості, які виявляються гіперандрогенією різноманітного генезу. Під гіперандрогенією розуміють симптомокомплекс порушень у сфері специфічних і метаболічних ефектів андрогенів у жіночому організмі, зумовлений патологією біосинтезу, транспорту і метаболізму андрогенних гормонів. Крім того, на сьогодні доведено, що гіперандрогенія часто пов'язана з гіперінсулінемією і порушенням метаболічних процесів [3]. Посилення тканинної дії андрогенів (за рахунок збільшення в циркулюючій крові їхніх вільних форм) опосередковується впливом інсуліну на продукцію глобуліну, який зв'язує статеві гормони, зумовлюючи гіперандрогенні стани. Одним із симптомів таких змін є формування себореї і акне [30].

Механізми регуляції продукції шкірного сала визначено не повною мірою. Вивчено роль гормональних порушень у хворих на себорею, зокрема: дисбаланс рівня тестостерону та інших андрогенів (абсолютна гіперандрогенемія) чи підвищена чутливість рецепторів сальних залоз до похідних тестостерону (відносна гіперандрогенемія), порушення менструального циклу та репродуктивної функції [10, 13, 19]. Деякі дослідники експериментально довели, що діяльність сальних залоз регулюється андрогенами та ретиноїдами [2, 12, 26, 30]. Інші автори [12, 20, 25] дослідили, що пероксисома, яка активує проліферацію рецепторів меланокортинів, кортикотропінвільнюючого гормону та рецепторів фактора росту, відіграє патогенетичну роль у функціонуванні сальних залоз. Меланокортини своєю чергою стимулюють вироблення меланостимуляційного та адреналокортикотропного гормонів.

Встановлено, що шкіра є головною ланкою метаболізму статевих стероїдних гормонів, дія яких реалізується через специфічні андрогенні рецептори в різних андрогензалежних структурах. Основними мішенями є епідерміс, волосяні фолікули, сальні залози та фібробласти. Під впливом андрогенів посилюються мітотична активність і диференціювання клітин епідермісу, синтез міжклітинних ліпідів, ріст волосся [2, 5, 9, 26, 30].

Часто гіперандрогенією розглядають як один з компонентів метаболічного синдрому [6, 17, 28]. Синдром гіперандрогенії може формуватися внаслідок гіперпролактинемії, під впливом якої в плазмі крові відбуваються патологічні зміни у вигляді індукованої продукції сквалену (попередника холестерину сальних залоз) та підвищення рівня дегідроепіандростерону [2, 28]. Пролактин справляє безпосередній або опосередкований вплив на всі тканини макроорганізму, тому навіть незначне підвищення його рівня в плазмі крові може спричинити гіперандрогенію. У стані депресії пролактин виробляється безконтрольно і може бути причиною необоротних наслідків. Встановлено, що пролактин негативно впливає не тільки на секрецію гонадотропнів з порушенням їхнього циркадного ритму, а й на рівень інших гормонів репродуктивної системи. При цьому підвищується продукція прогестерону і порушується естроген-прогестероновий баланс, а також виявляються метаболічні зміни на тлі гіперкортизолемії, дефіциту вітаміну D, гіперандрогенемії [2, 7, 23, 27].

Одну з ключових ролей у провокуванні маніфестації акне відіграє розвиток метаболічного синдрому із формуванням інсулінорезистентності та, як наслідок, маніфестація гіперандрогенії. Це пояснюється подібністю структури інсулінового рецептора, цитохрому P-450c17a в надниркових та статевих залозах завдяки наявності амінокислоти серину [2, 5, 18, 19, 25]. При фосфорилуванні останньої, з одного боку, знижується чутливість інсулінових рецепторів з розвитком інсулінорезистентності та подальшим формуванням метаболічного синдрому, а з іншого, відбувається одночасна маніфестація адреналоваріальної гіперандрогенії. Інші дослідники [2, 12, 27] у пацієнток з клінічними виявами гіперандрогенії виявляли базальну і глюкозостимульовану гіперінсулінемію, що передбачає наявність інсулінорезистентності. В численних дослідженнях було виявлено пряму залежність між рівнем інсуліну та андрогенів і зроблено висновок, що причиною гіперандрогенемії є гіперінсулінізм.

Вважається, що основними причинами виникнення акне є склад та кількість шкірного сала, яке закупорює канали сальних залоз.

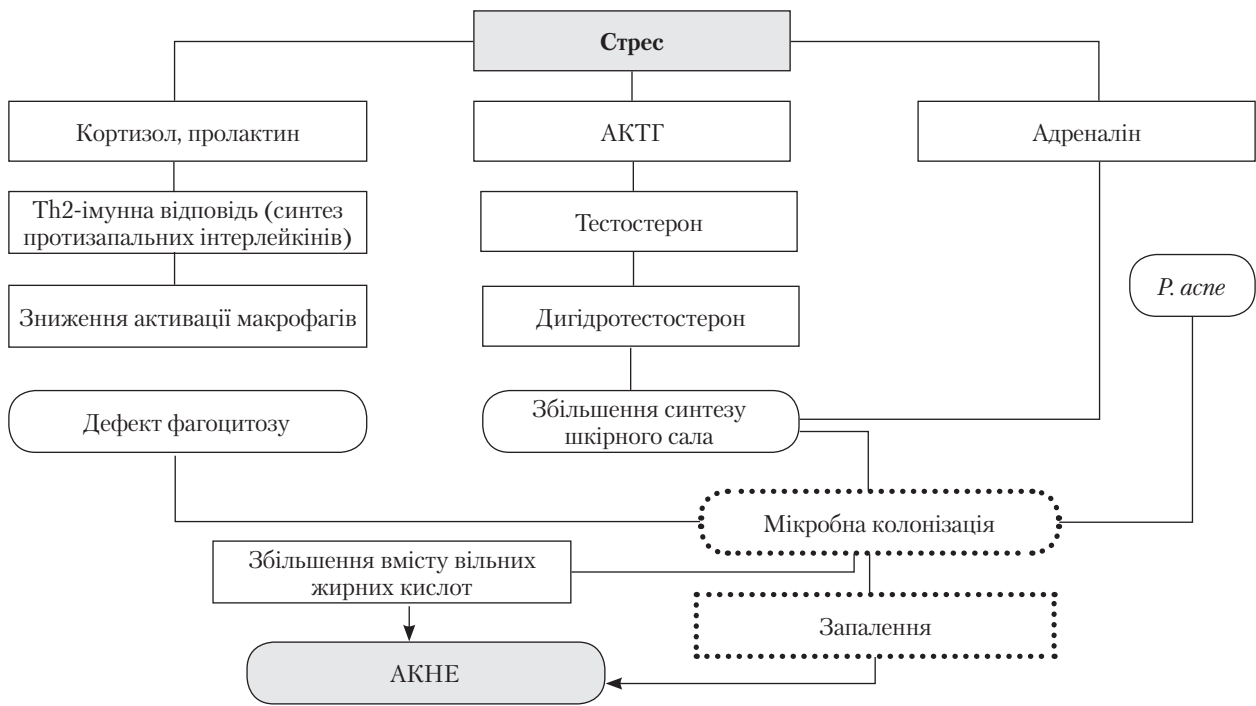


Рис. 1. Гіпотетична схема ролі стресу в розвитку акне

Однак американські вчені [29] з університету Уейк-Фореста за результатами проведених досліджень виявили, що часті серйозні стреси є однією з причин виникнення акне і значно ускладнюють його перебіг. Власне стрес з підвищенням рівня його гормонів є важливим чинником виникнення ВХ через вплив на всі органи і системи організму, що порушують їхню роботу.

Нейрогенна регуляція секреції в основному здійснюється за рахунок вегетативної системи. Саловиділення посилюється у ваготоніків поряд з іншими ознаками підвищення тонуусу вагуса – різко підвищеною пітливістю, стійким червоним дермографізмом, акроціанозом. У сальних залозах є рецептори для нейромедіаторів, які виділяються з нервових закінчень у відповідь на подразнення, що пояснює роль психогенного стресу в порушенні секреції шкірного сала [3].

Під впливом стресу відбувається посилене виділення кортикотропіну, який стимулює кору надниркових залоз і підвищує продукцію глюкокортикоїдів і надниркових андрогенів. Зростання рівня андрогенів призводить до збільшення продукції шкірного сала, яке є поживним середовищем для *P. acnes*. Цьому сприяє стимуляція саловиділення за рахунок збільшення продукції адреналіну. Підвищення вмісту глюкокортикоїдів спричиняє зсув імунної відповіді в бік Т-хелперів 2-го типу зі зниженням активності макрофагів і порушенням фагоцитозу. У результаті цього послаблюється імунна відповідь і починається

безконтрольне розмноження бактерій з колонізацією нижче розташованих проток сальних залоз з одночасним підвищенням концентрації вільних жирних кислот [2, 3, 7]. Схематично наше бачення патогенезу акне на основі аналізу літературних джерел представлено на рис. 1.

У літературі [11, 15, 16] існує безліч повідомлень про важливу патогенетичну роль вродженого та набутого імунітету в патогенезі акне. Ключовою ланкою у взаємодії мікробіоти і вродженого імунітету є toll-подібні рецептори (TLR).

При взаємодії антигенів мікробної стінки з TLR активуються внутрішньоклітинні ферменти – протеїнкінази і запускається транскрипція факторів NFκB і API, які індуюють синтез прозапальних цитокінів (IL-1, IL-8, IL-12, фактор некрозу пухлин альфа), активується фермент NO-синтаза (з подальшим утворенням потужної окиснювальної молекули, азоту монооксиду – NO). Існує більше 10 видів TLR, проте в патогенезі акне важливу роль відіграють TLR-2 і TLR-4: TLR-2 розпізнають пептидоглікани (компоненти клітинної стінки *P. acnes*), TLR-4 активуються ліпополісахаридами грамнегативних мікроорганізмів [7, 11, 16].

Протизапальні цитокіни, які декретуються макрофагами, забезпечують координовану взаємодію імунних клітин у запальному процесі. Макрофаги стимулюють нейтрофіли, фібробласти, ендотеліальні клітини і презентують антигени Т-хелперам, які своєю чергою разом з опасисти-

ми клітинами спричиняють продукцію проти- запальних інтерлейкінів [15, 21].

Сьогодні встановлено [8], що можливим іні- ціатором ретенційного гіперкератозу вивідної протоки сально-волосяних фолікулів при мікро- комедонах може бути ІІ- α . Надлишок *P. acne* індукує фолікулярний гіперкератоз, гіперпро- дукцію шкірного сала і запальну реакцію із секрецією прозапальних цитокінів і активацією вродженого імунітету, що призводить до актива- ції специфічної щодо *P. acne* імунної відповіді. При цьому незалежна імунна відповідь щодо *P. acne* опосередкована андрогенами і нейроген- ними активаторами — цитокінами, які спричи- няють формування висипань при ВХ [15, 16, 22].

Антимікробний захист шкіри забезпечують Т-лімфоцити, мігровані з крові в шкіру нейтро- філи, еозинофіли, базофіли і медіатори запален- ня, що виділяються опасистими клітинами, які регулюють проникність судинної стінки і актив- ність фагоцитозу [3, 10, 11].

Отже, розвиток акне відбувається внаслідок комплексного впливу екзо- та ендогенних чин- ників, серед яких істотну роль відіграють пору- шення функції гормональної системи з доміну- ванням андрогенних і нестачею естрогенних гормонів на тлі спадкової схильності до захво- рювання. Підтримувальними і провокуючими чинниками виступають зниження імунологічної реактивності організму, захворювання травного тракту, мікроциркуляторні порушення, наяв- ність вогнищ інфекції в організмі чи на шкірі, порушення епідермального бар'єра, гіперпро- дукція шкірного сала (себорея), зниження неспе- цифічної резистентності шкіри, порушення вуг- леводного обміну, психовегетативний та гормо- нальний дисбаланс тощо. Проте в літературних джерелах є лише поодинокі повідомлення про можливу роль стресу, нейроендокринної патоло- гії та розвитку метаболічного синдрому в пато- генезі акне. Водночас наведені дані часто є су- перечливими та недостатньо аргументованими, що й визначає актуальність подальших дослід- жень з метою оптимізації лікування та профі- лактики загострень дерматозу.

Мета роботи — вивчити патогенетичну роль хронічного стресу, реактивної і особистісної три- вожності, деяких метаболічних, нейроендокрин- них та імунологічних порушень у розвитку і перебігу акне у жінок залежно від тривалості захворювання.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебували 134 жін- ки віком від 18 до 45 років, хворі на акне, які поступили на лікування у стаціонар чи звернули-

ся по амбулаторну допомогу у І та ІІ відділення Львівського обласного шкірно-венерологічного диспансеру. Комплексне обстеження пацієнок проводили після отримання письмової згоди від- повідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України у рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявності ВХ (Протокол надан- ня медичної допомоги хворим на вульгарні вугрі, додаток до наказу МОЗ № 312 від 08.05.2009 р.). У дослідження не включали пацієнок з ВХ, у яких на момент обстеження були хронічні сома- тичні захворювання в стадії загострення.

В усіх хворих на 3–5-й день менструального циклу проводили лабораторне дослідження вмісту кортизолу та пролактину в сироватці крові з допомогою аналізатора та тест-системи Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцарія).

Для оцінки інсулінорезистентності визнача- ли індекс НОМА (індекс інсулінорезистентнос- ті), який вираховували за формулою: індекс НОМА = (показник глікемії натще (ммоль/л)) \times \times (показник інсуліну натще (мкЕД/л)) / 22,5). Рівень глюкози та інсуліну в крові визначали лабораторно за класичною методикою. Показ- ник більше 2,7 вказував на наявність інсуліноре- зистентності. Крім того, дослідили рівень про- дукції шкірного сала з допомогою себуметра (Sebumeter® SM 815).

Для оцінки тривожності пацієнок з акне використовували опитувальник Спілбергера— Ханіна, що складається з 40 питань-суджень, з котрих з 1-го по 20-те призначені для оцінки реактивної тривожності (шкала «Як ви себе почу- ваєте на цей момент?») та з 21-го по 40-е — для визначення особистісної тривожності (шкала «Як ви себе відчуваєте звичайно?»). На кожне запитання можливі 4 відповіді за ступенем ін- тенсивності («зовсім ні», «мабуть, так», «вірно», «цілком вірно») для шкали реактивної тривож- ності та 4 відповіді за частотою («майже ніколи», «іноді», «часто», «майже завжди») — для шкали особистісної тривожності. Дані обробляли у та- кий спосіб: спочатку окремо складали результа- ти за зворотними та прямими запитаннями, потім із сум прямих віднімали суму зворотних запитань і до отриманого числа додавали постій- не число 50 для шкали реактивної тривожності та 35 — для особистісної. Результат за кожною шкалою був у діапазоні від 20 до 80 балів. Чим він більший, тим вищий рівень тривожності (реактивної або особистісної). Оцінку рівнів тривожності за показниками здійснювали в та- ких межах: до 30 балів — низький, 31–45 балів — середній, більше 45 балів — високий [14].

Вивчення ЯЖ пацієнок проводили з допомогою психометричної анкети опитувальника Dermatology Life Quality Index (DLQI). Техніка підрахунку показників ЯЖ ґрунтувалась на даних опитувальників, який призначений для пацієнтів старше 16 років. Психометрична шкала складається з 10 питань, які відображають загальні аспекти зміни ЯЖ. При цьому ЯЖ оцінювали за 5 основними параметрами: симптоми, самопочуття, повсякденна активність, приватне життя, терапія. Кожне питання пацієнтка оцінювала відповідно за кількістю балів: вплив аспекту виражений — 3 бали, помірний — 2, незначний — 1, впливу немає — 0 балів. Сума балів від 0 до 1 свідчила про відсутність впливу дерматологічного захворювання на ЯЖ респондентки, 2–5 балів — на незначний вплив, 6–10 — на помірний, 11–20 — на значний, 21–30 балів — на істотне погіршення ЯЖ [1, 25].

Фагоцитарну активність (ФА) нейтрофілів, фагоцитарне число (ФЧ), НСТ-тест спонтанний (НСТ-сп.) та НСТ-тест стимульований (НСТ-ст.) вивчали із використанням наборів «Reanal» (Угорщина) та «ДиаэМ» (Росія) за відомими методиками.

Концентрацію цитокінів (IL-1β, IL-4, IL-8 IL-10) у сироватці крові визначали з допомогою «сендвіч»-методу твердофазного імуноферментного аналізу з допомогою стандартних наборів BIOSOURCE INTERNATIONAL та тест-системи Bio-plex Pro Human Cytokine (Австрія).

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали з допомогою методів статистичного аналізу з використанням комп'ютерної програми Statistica 6.0, за вірогідну вважали різницю середніх при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Згідно з клінічними ознаками у 42 (31,34%) хворих діагностовано ВХ I ступеня, у 41 (30,60%) — II, у 39 (29,10%) — III, у 12 (8,96%) — IV ступеня (рис. 1), причому лише у 48 (35,56%) осіб з тривалістю захворювання до 1 року та у 86 (64,44%) — від 1 до 5 років. Розподіл хворих залежно від ступеня тяжкості та тривалості захворювання представлено на рис. 2. Групу контролю склали 35 практично здорових осіб (донорів) такого самого віку.

У всіх обстежених визначали дерматологічний індекс якості життя (ДІЯЖ), результати якого достовірно ($p < 0,001$) відрізнялися залежно від тривалості захворювання: за його тривалості до 1 року цей показник становив $15,19 \pm 0,62$ (значний вплив дерматологічного захворювання на ЯЖ), від 1 до 5 років — $22,21 \pm 0,68$ (дуже значний вплив дерматологіч-



Рис. 2. Розподіл обстежених за ступенем тяжкості акне і тривалістю захворювання

ного захворювання на ЯЖ), причому найбільший вплив акне пацієнтки відмічали на повсякденну активність та приватне життя (спілкування з іншими людьми, дозвілля; стосунки з партнером, родичами, друзями; через вияви ВХ доводилося ніяковіти та соромитися, проблеми на роботі, у навчанні).

Оцінку реактивної та особистісної тривожності визначали з допомогою опитувальника Спілбергера–Ханіна. Особистісну тривожність розглядають як відносно стійку індивідуальну якість особистості, яка характеризує ступінь її занепокоєння, турботи, емоційного напруження внаслідок дії стресових чинників. Реактивна тривожність — це стан особистості, який характеризує ступінь її занепокоєння, турботи, емоційного напруження внаслідок дії конкретної стресової ситуації. Якщо особистісна тривожність є стійкою індивідуальною характеристикою, то стан реактивної тривожності може бути достатньо динамічним як за часом, так і за ступенем виразності.

При визначенні рівня реактивної та особистісної тривожності виявлено високі показники рівня тривожності (більше 45 балів) за таблицею інтерпретації результатів тесту Спілбергера–Ханіна у всіх обстежених з акне. Причому вищі показники особистісної тривожності у жінок з акне не залежали від тривалості захворювання порівняно з показниками реактивної тривожності. У жінок з тривалістю захворювання акне до 1 року показник особистісної тривожності був на 10,10% вищим ($(53,22 \pm 4,68)$ бала; $p > 0,05$) порівняно з показником реактивної тривожності ($(48,34 \pm 2,90)$ бала), а у жінок з тривалістю захворювання від 1 до 5 років — на 16,43% ($(59,65 \pm 4,08; p > 0,05)$) порівняно з показником реактивної тривожності ($(69,45 \pm 5,34)$ бала). Однак виявлено значні відмінності ($p < 0,05$) обох показників тривожності у жінок з різною

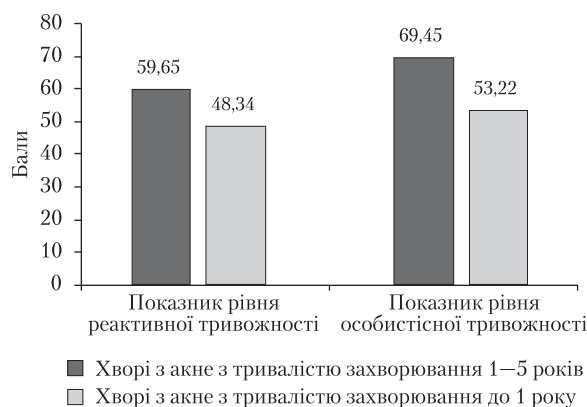


Рис. 3. Показники рівня реактивної та особистісної тривожності у жінок з акне з різною тривалістю захворювання

тривалістю захворювання, а саме: за його тривалості від 1 до 5 років показник особистісної тривожності був на 30,50% вищим, а реактивної — на 23,40% вищим порівняно з таким у жінок, які хворіли акне до 1 року (рис. 3).

В обстежених жінок з акне на тлі хронічного стресу виявлено вірогідні зміни всіх досліджуваних показників (сироваткового кортизолу, пролактину та індексу НОМА), які залежали від тривалості захворювання та достовірно відрізнялися від значень у жінок контрольної групи (табл. 1).

Слід зазначити, що у жінок з тривалістю захворювання до 1 року рівень кортизолу був підвищеним на 19,98% ($p < 0,01$), а від 1 до 5 років — зниженим на 17,36% ($p < 0,01$) порівняно з показником в осіб контрольної групи. При дослідженні рівня пролактину в сироватці крові виявлено його підвищення на 8,21% за тривалості захворювання до 1 року порівняно з показником в осіб контрольної групи ($p > 0,05$) та підвищення на 32,91% ($p < 0,001$) за трива-

лості захворювання від 1 до 5 років відповідно. При обчисленні індексу НОМА в пацієток з акне також виявлено зміни показника порівняно з такими в осіб контрольної групи: підвищення на 11,89% ($p > 0,05$) за тривалості захворювання до 1 року та підвищення на 52,87% ($p < 0,05$) — за тривалості від 1 до 5 років.

Між показниками рівнів кортизолу та пролактину у хворих з акне тривалістю до 1 року спостерігали прямий сильний додатний кореляційний зв'язок (+0,8), що, на нашу думку, вказує на взаємозалежність змін визначених нами нейроендокринних показників та дії стресу. Натомість хронічний тривалий стрес (група 2) призводить до зворотного кореляційного зв'язку між показниками середньої сили і вказує на розвиток процесу адаптації.

Індекс НОМА перебував у прямому середньої сили кореляційному зв'язку (+0,6) зі змінами рівня кортизолу і пролактину, що свідчить про розвиток ознак метаболічного синдрому в жінок з акне і може вважатися додатковим критерієм метаболічного синдрому в них.

Окрім цього, поряд з підвищенням індексу НОМА спостерігали збільшення маси тіла у хворих з тривалістю захворювання акне 1–5 років на тлі хронічного тривалого стресу і недосипання, додатковим підтвердженням якого є показники тривожності, особливо особистісної.

При визначенні в жінок з акне жирності шкіри чола та щік було виявлено вірогідні зміни досліджуваних показників залежно від тривалості захворювання (табл. 2).

В обстежених відмічено збільшення секреції шкірного сала на 48,86% за тривалості захворювання до 1 року порівняно зі значеннями в осіб контрольної групи ($p < 0,01$) та відповідно на 40,42% ($p < 0,05$) за тривалості захворювання від 1 до 5 років, що свідчить про наявність себореї як передумови розвитку акне. У той же час

Таблиця 1. Рівень кортизолу, пролактину в сироватці крові та показник індексу НОМА в жінок з різною тривалістю захворювання

Показник	Хворі з акне з тривалістю захворювання до 1 року (1-ша група, n = 48)	Хворі з акне з тривалістю захворювання 1–5 років (2-га група, n = 86)	Показники контрольної групи (n = 35)
Кортизол сироватки крові, нмоль/л	546,5 ± 16,72*	376,8 ± 18,33* $p_{1-2} < 0,001$	455,8 ± 25,54
Пролактин сироватки крові, мМЕ/л	341,3 ± 7,92	419,2 ± 6,88*** $p_{1-2} < 0,001$	315,4 ± 19,34
Індекс НОМА	2,73 ± 0,40	3,79 ± 0,54* $p_{1-2} > 0,05$	2,44 ± 0,52

Примітка. Ступінь вірогідності різниці показників відносно контрольної групи: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; p_{1-2} — вірогідність різниці показників за різної тривалості захворювання. Так само у табл. 2—4.

Таблиця 2. Показники жирності шкіри (мкг/см²) у жінок з акне з різною тривалістю захворювання

Показник жирності шкіри	Хворі з акне з тривалістю захворювання до 1 року (1-ша група, n = 48)	Хворі з акне з тривалістю захворювання 1–5 років (2-га група, n = 86)	Показники контрольної групи (n = 35)
Жирність шкіри чола, мкг/см ²	176,4 ± 11,12**	166,4 ± 10,66* p ₁₋₂ > 0,05	118,5 ± 10,34
Жирність шкіри щік, мкг/см ²	137,7 ± 8,88 ***	127,9 ± 9,34*** p ₁₋₂ > 0,05	82,7 ± 9,68

Таблиця 3. Показники цитокинового профілю у жінок з акне на тлі хронічного стресу залежно від тривалості захворювання

Показник фагоцитозу	Хворі з акне з тривалістю захворювання до 1 року (1-ша група, n = 48)	Хворі з акне з тривалістю захворювання 1–5 років (2-га група, n = 86)	Показники контрольної групи (n = 35)
IL-1 (β), пг/мл	56,68 ± 4,56***	84,34 ± 5,42*** p ₁₋₂ < 0,001	29,48 ± 3,22
IL-4, пг/мл	31,76 ± 2,34***	26,32 ± 2,64* p ₁₋₂ > 0,05	16,71 ± 1,86
IL-8, пг/мл	68,54 ± 3,98***	58,64 ± 4,78*** p ₁₋₂ > 0,05	23,08 ± 2,45
IL-10, пг/мл	43,42 ± 4,52**	36,68 ± 3,45* p ₁₋₂ > 0,05	22,98 ± 4,78

виявлено підвищення показника жирності шкіри щік на 66,5% (< 0,001) за тривалості захворювання до 1 року порівняно з показниками в осіб контрольної групи та відповідно на 54,65% (p < 0,001) в обстежених з тривалістю захворювання від 1 до 5 років.

Крім того, спостерігали достовірний сильний додатний кореляційний зв'язок між рівнем нейроендокринних показників (кортизолу, пролактину) та жирністю шкіри чола і щік за тривалості захворювання до 1 року, що підтверджує роль себорей у патогенезі акне. Натомість у хворих з тривалістю акне 1–5 років виявлено зворотний зв'язок середньої сили (-0,6) між вказаними показниками, що, на нашу думку, пов'язано з наслідками тривалого лікування.

Для оцінки цитокинового профілю в жінок з акне було визначено рівень прозапальних (IL-1β, IL-8) та протизапальних (IL-4, IL-10) інтерлейкінів у сироватці крові.

IL-1β продукується активованими макрофагами після антигенної стимуляції і є головним індуктором гострої фази запалення чи загострення хронічної інфекції, одним з основних медіаторів впливу імунної системи на ендокринну. Окрім цього, IL-1β індукує стероїдогенез, нейтрофіліоз, лихоманку, а також бере участь в регуляції імунної відповіді, стимулюючи Т- і В-лімфоцити та гранулоцити [4, 21].

IL-8 продукують макрофаги, лімфоцити, епітеліальні клітини, фібробласти, клітини епідермісу. Інтерлейкін належить до прозапальних цитокінів, спричиняє експресію молекул міжклітинної адгезії, посилює прилипання нейтрофілів до ендотеліальних клітин і субепітеліальних матричних білків, що свідчить про його важливу опосередковану роль у запальній відповіді [4, 8].

IL-4 є протизапальним цитокином, який продукують тучні клітини та Т-хелпери II типу. Він пригнічує продукцію прозапальних цитокінів, сприяє диференціації Т-хелперів 0 в Th 2, активує гуморальний імунітет, стимулює проліферацію В-лімфоцитів [2, 4, 11].

IL-10 продукують Т-хелпери II типу, В-лімфоцити, моноцити/макрофаги, кератиноцити, тучні клітини та ін. IL-10 є інгібітором запалення і цитокинового каскаду, що інгібує синтез цитокінів Т-хелперів I типу, хемокінів, адгезивних молекул, пригнічує синтез моноцитарно-макрофагального фактора некрозу пухлин альфа, IL-1, IL-6, IL-12 тощо [16, 21].

Результати вивчення показників цитокинового профілю у жінок з акне на тлі хронічного стресу залежно від тривалості захворювання представлено в табл. 3.

У всіх обстежених відзначено вірогідні зміни (p > 0,05) показників прозапальних цитокінів,

Таблиця 4. Показники фагоцитозу в обстежених хворих з акне залежно від тривалості захворювання

Показник фагоцитозу	Хворі з акне з тривалістю захворювання до 1 року (1-ша група, n = 48)	Хворі з акне з тривалістю захворювання 1–5 років (2-га група, n = 86)	Показники контрольної групи (n = 35)
ФА, %	60,3 ± 1,35	54,2 ± 1,43* p ₁₋₂ < 0,01	62,9 ± 4,28
ФЧ	5,22 ± 0,196**	4,06 ± 0,281*** p ₁₋₂ < 0,01	6,88 ± 0,540
НСТ-сп., %	11,9 ± 0,241	9,85 ± 0,231*** p ₁₋₂ < 0,001	12,5 ± 0,850
НСТ-ст., ум. од.	24,4 ± 0,617***	20,3 ± 0,781*** p ₁₋₂ < 0,001	29,3 ± 0,723

а саме: підвищення рівня ІЛ-1 (β) майже вдвічі в жінок за тривалості захворювання до 1 року і в 2,86 разу за тривалості від 1 до 5 років, а ІЛ-8 відповідно в 2,96 і 1,54 разу (p > 0,05) і проти-запальних інтерлейкінів, а саме ІЛ-4 відповідно: підвищення лише в 1,9 і 1,57 разу; ІЛ-10 – відпо-відно в 1,88 і 1,59 разу. Наведені дані свідчать про недостатню реакцію імунітету (синтез недо-статньої кількості протизапальних інтерлейкі-нів, особливо за тривалості захворювання від 1 до 5 років на тлі хронічного стресу та наявності особистісної та реактивної тривожності).

Крім того, при вивченні показників фагоци-тозу в жінок з акне на тлі хронічного стресу виявлено вірогідні відмінності з показниками осіб контрольної групи та хворих різних груп залежно від тривалості захворювання (табл. 4).

В обстежених з тривалістю захворювання до 1 року спостерігали достовірне зниження (на 31,8%; p < 0,01) ФЧ порівняно з показником у контрольній групі і НСТ-ст. (на 20,1%; p < 0,001) лише з тенденцією (p > 0,05) до зни-ження ФА (на 4,3%) і НСТ-тесту (на 5,0%). Причому за тривалості захворювання від 1 до 5 років виявлено більш суттєві зміни показників фагоцитозу, а саме: зниження ФА на 16,1% порівняно з показником в контрольній групі та на 11,3% порівняно з групою жінок з тривалістю захворювання від 1 до 5 років (p < 0,05); ФА від-повідно на 69,5% (p < 0,001) і 28,6% (p < 0,01); НСТ-тесту відповідно на 26,9 і 20,8% (p < 0,001); НСТ-ст. відповідно на 44,3 і 20,2% (p < 0,001).

Отже, у більшості обстежених з акне виявле-но різного ступеня зміни деяких нейроендо-кринних та метаболічних показників – вірогідні зміни рівня кортизолу в сироватці крові залежно від тривалості захворювання (підви-щення за тривалості захворювання до 1 року та зниження за тривалості від 1 до 5 років), підви-щення показника сироваткового пролактину та індексу НОМА із більш значними змінами за

тривалості захворювання від 1 до 5 років. Крім того, в обстежених відзначено збільшення секретії шкірного сала чола і щік, яка достовір-но відрізнялася від такої у жінок з різною три-валістю захворювання. У всіх обстежених визначали ДІЯЖ, причому найбільший вплив захворювання на ЯЖ пацієнтки відмічали на повсякденну активність та приватне життя, особ-ливо за тривалості захворювання від 1 до 5 ро-ків. Також відмічено підвищення рівня тривож-ності, яка характеризувалась більш високими показниками особистісної тривожності, особли-во за тривалості захворювання від 1 до 5 років. Виявлено значні зміни показників цитокінового профілю, особливо підвищення рівня проза-пальних цитокінів (ІЛ-1 (β) та ІЛ-8) у хворих обох груп із недостатнім синтезом протизапаль-них інтерлейкінів (ІЛ4 та ІЛ-10) та показників фагоцитозу як на початкових, так і на завер-шальних його етапах в усіх обстежених, причо-му значніші відхилення досліджуваних імунних показників спостерігали у пацієток із більш тривалим впливом хронічного стресу та три-вожності на організм. Усе перераховане вище обґрунтовує необхідність розробки комплекс-них методів лікування пацієток з акне з ура-хуванням нейроендокринних, метаболічних змін та наслідків хронічного стресу на розвиток і перебіг захворювання.

Висновки

У всіх жінок з акне виявлено зміни деяких іму-нологічних (зменшення кількості прозапальних і протизапальних інтерлейкінів та показників фагоцитозу як на початкових, так і на завер-шальних його етапах, причому більш виражені відхилення досліджуваних імунних показників спостерігали в пацієток з більш тривалим впли-вом хронічного стресу та тривожності на орга-нізм), нейроендокринних та метаболічних по-казників (сироваткового кортизолу та пролакти-

ну, індексу інсулінорезистентності), які є маркерами хронічного стресу. Відмічено порушення показників жирності шкіри щік та чола як передумови розвитку акне на тлі змін ЯЖ та наявності значної реактивної і особистісної тривожності. При цьому виявлено кореляційний сильний

і середній взаємозв'язок характеру змін цих показників і тривалості захворювання. Це обґрунтовує необхідність пошуку нових комплексних методів лікування пацієнток з акне з урахуванням нейроендокринних, метаболічних, імунологічних змін та наслідків хронічного стресу.

Список літератури

1. Адааскевич В.П., Базенко Н.П. Диагностические индексы в дерматологии.— М.: Мед. литература, 2007.— 192 с.
2. Барина А.Н. Этиология, патогенез, классификация и клиническая картина вульгарных угрей. Современный взгляд на проблему // Рос. сем. врач.— 2018.— Т. 22, № 3.— С. 14—22.
3. Буянова І.О. Сучасний погляд на патогенетичні аспекти андрогенозалежних дермопатій // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология.— 2012.— № 14.— С. 260—264.
4. Волошина Н.О., Денисенко О.І. Цитокиновий профіль крові в динаміці лікування у хворих на вугри вульгарні на тлі інфекції вірусів простого герпесу I та II типів // Клін. та експеримент. патол.— 2014.— № 4 (50).— С. 13—17.
5. Горячкина М.В., Белоусова Т.А. Современные представления о патогенезе, клинике, терапии акне у женщин // Рус. мед. журн.— 2012.— № 22.— С. 1153—1157.
6. Гофман В.Е. Комплексная терапия акне у женщин с метаболическими нарушениями: автореф. дис. ...канд. мед. наук: спец. 14.01.10 «Кожные и венерические болезни».— М., 2010.— 25 с.
7. Гулей Л.О. Сучасні уявлення про етіопатогенез вугрової хвороби // Буковинський мед. вісн.— 2006.— № 1.— С. 98—105.
8. Демина О.М., Потекаев Н.Н., Картелишев А.В. Иммуноцитокинетические аспекты патогенеза угревой болезни // Клин. дерматол. и венерол.— 2015.— № 6.— С. 98—102.
9. Доброхотова Ю.Э., Корсунская И.М., Рагимова З.Э. и др. Гиперандрогения и акне в практике гинеколога и дерматолога: вопросы диагностики и терапии // Consilium medicum. Дерматология.— 2007.— № 2.— С. 3—5.
10. Запольский М.Е., Лебедюк М.Н., Прокофьева Н.Б. и др. Анализ факторов, влияющих на развитие тяжелых форм акне // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2017.— № 3 (66).— С. 21—27.
11. Ионеску М.А., Фейолей М., Эно Д. и др. Акне, микробиом и врожденный иммунитет // Рос. журн. кожн и венер. бол.— 2016.— № 19 (5).— С. 279—282.
12. Калюжна Л.Д. Тяжкі форми акне: можливості лікування // Укр. мед. часопис.— 2014.— № 6 (104).— С. 67—69.
13. Камінський В.В., Татарчук Т.Ф., Дубоссарська Ю.О., Дубоссарська З.М. Національний консенсус щодо ведення пацієнток із гіперандрогенією // Репродуктивна ендокринологія.— 2016.— № 4 (30).— С. 19—31.
14. Карелин А.А. Большая энциклопедия психологических тестов.— М.: Эксмо, 2007.— 416 с.
15. Кормилицына А.В., Калинина Н.М. Роль провоспалительных цитокинов в инициации и течении угревой болезни: современный взгляд // Инфекция и иммунитет.— 2017.— № 1.— С. 21—26.
16. Лаврик Г.С., Корнійчук О.П., Беседіна А.С., Воробець З.Д. Неокисний шлях метаболізму L-аргініну лімфоцитів периферичної крові у хворих на акне vulgaris // Regul. Mech. Biosyst.— № 8 (4).— С. 596—601.
17. Наумова Л.О., Сулік Я.О. Диференційована терапія вугрової хвороби у жінок молодого і зрілого віку з урахуванням гормональних порушень терапії // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2016.— № 1 (60).— С. 17—25.
18. Петренко А.В. Алгоритм лікування акне з урахуванням патогенетичних складових // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2017.— № 2 (65).— С. 44—48.
19. Резніченко Н.Ю., Резніченко Г.І., Дюльмезова-Білаш О.О. Вульгарні та конглобатні акне: резистентність до лікування і можливості її подолання // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2018.— № 1 (68).— С. 72—80.
20. Свирид-Дзядикевич О.С. Вугрова хвороба: сучасні погляди на патогенез і лікування та визначення перспективних напрямів підвищення ефективності терапії // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2016.— № 4 (63).— С. 41—49.
21. Серебрянникова С.Н., Семинский И.Ж., Семенов Н.В., Гузовская Е.В. Интерлейкин-1, интерлейкин-10 в регуляции воспалительного процесса // Сибирский мед. журн.— 2012.— № 8.— С. 5—7.
22. Снарская Е.С., Кузнецова Е.В., Минакова М.Э. Минолексин и его место в стандартах лечения вульгарных угрей // Поликлиника.— 2014.— № 3.— С. 74—77.
23. Bez Y., Yesilova Y., Ari M. et al. Predictive value of obsessive compulsive symptoms involving the skin on quality of life in patients with Acne vulgaris // Acta Derm. Venereol.— 2013.— Vol. 93, N6.— P. 679—683. doi: 10.2340/00015555-1598.
24. Gollnick H.P. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2015.— Vol. 29.— P. 1—7. doi: 10.1111/jdv.13186.
25. Isard O., Knol A.C., Castex-Rizzi N. et al. Cutaneous induction of corticotropin releasing hormone by Propionibacterium acnes extracts // Dermatoendocrinol.— 2009.— Vol. 1, N 2.— P. 96—99.
26. Picardo M., Ottaviani M., Camera E., Mastrofrancesco A. Sebaceous gland lipids // Dermatoendocrinol.— 2009.— Vol. 1, N 2.— P. 68—71.
27. Preneau S., Dreno B. Female acne — a different subtype of teenager acnes? // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2012.— Vol. 26.— P. 277—282. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04214.x.
28. Uysal G., Sahin Y., Unluhizarci K. et al. Is acne a sign of androgen excess disorder or not? // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Bio.— 2017.— Vol. 211.— P. 21—25. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.01.054.
29. Yosipovitch G., Tang M., Dawn A.G. et al. Study of psychological stress, sebum production and acne vulgaris in adolescents // Acta Derm. Venereol.— 2007.— Vol. 87.— P. 135—139.
30. Youn S.W. The role of facial sebum secretion in acne pathogenesis: facts and controversies // Clin. Dermatol.— 2010.— Vol. 28, N 1.— P. 8—11. doi: 10.1016/j.clindermatol.2009.03.011.

М.О. Дашко, О.О. Сызон

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Роль хронического стресса, реактивной и личностной тревожности и некоторых нейроэндокринных, метаболических и иммунологических нарушений в патогенезе акне

Цель работы — изучить патогенетическую роль хронического стресса, реактивной и личностной тревожности, некоторых метаболических, нейроэндокринных и иммунологических нарушений в развитии и течении акне у женщин в зависимости от длительности заболевания.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 134 женщины в возрасте от 18 до 45 лет с акне. Всем пациенткам проводили лабораторные исследования для определения уровня кортизола, пролактина, провоспалительных, противовоспалительных интерлейкинов и показателей фагоцитоза в сыворотке крови, индекса резистентности к инсулину и жирности кожи щек и лба, а также дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) и тревожности.

Результаты и обсуждение. У большинства обследованных выявлены разной степени выраженности изменения некоторых нейроэндокринных и метаболических показателей, в частности: вероятные изменения уровня кортизола в сыворотке крови (при длительности заболевания до 1 года наблюдалось его повышение на 19,98 % ($p < 0,01$), а при длительности от 1 года до 5 лет — снижение на 17,36 % ($p < 0,01$) по сравнению с показателем у лиц контрольной группы); повышение уровня сывороточного пролактина (на 8,21 % ($p < 0,05$) и 32,91 % ($p < 0,001$) соответственно) и индекса НОМА (на 11,89 % ($p < 0,05$) и 52,87 % ($p < 0,05$) соответственно).

Кроме того, у обследованных отмечено увеличение секреции кожного сала лица и щек с достоверными отличиями при разной длительности заболевания. Наблюдали значительные изменения показателей цитокинового профиля, особенно повышение уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 (β) и IL-8) у больных обеих групп с недостаточным синтезом противовоспалительных интерлейкинов (IL-4 и IL-10), и показателей фагоцитоза как на начальных, так и на завершающих его этапах. Более значительные отклонения исследуемых иммунных показателей были у пациенток с более длительным воздействием хронического стресса и тревожности на организм.

У всех обследованных определяли ДИКЖ, причем наибольшее влияние на качество жизни (КЖ) пациенток заболевание оказывало на их повседневную активность и частную жизнь, особенно при его длительности от 1 года до 5 лет. Также выявлено повышение уровня тревожности, которая характеризовалась более высокими показателями личностной тревожности, особенно при длительности заболевания от 1 года до 5 лет.

Выводы. У всех обследованных выявлены изменения некоторых иммунологических (снижение уровня провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов) и показателей фагоцитоза как на начальных, так и на завершающих его этапах, причем более значительные отклонения исследуемых показателей были у пациенток с более длительным воздействием хронического стресса и тревожности на организм), нейроэндокринных и метаболических показателей (сывороточного кортизола и пролактина, индекса инсулинорезистентности), которые являются маркерами хронического стресса. Наблюдали изменения показателей жирности кожи щек и лба как предпосылки развития акне на фоне нарушения КЖ и наличие значительной реактивной и личностной тревожности. Обнаружена сильная и средняя корреляционная взаимосвязь характера изменений вышеперечисленных показателей и длительности заболевания. Это обосновывает необходимость поиска новых комплексных методов лечения пациенток с акне с учетом нейроэндокринных, метаболических, иммунологических изменений и последствий хронического стресса.

Ключевые слова: акне, стресс, тревожность, нейроэндокринные, метаболические, иммунологические нарушения.

M.O. Dashko, O.O. Syzon

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

Role of chronic stress, state and trait anxiety and certain neuroendocrine, metabolic and immunological disorders in the pathogenesis of acne

Objective — to study a pathogenic role of chronic stress, state and trait anxiety, certain metabolic neuroendocrine and immunological disorders in the development of acne in women, depending on the duration of the disease.

Materials and methods. We have examined 134 women with acne aged 18–45. All patients underwent lab tests to determine the level of cortisol, prolactin, pro-inflammatory and anti-inflammatory interleukins and phagocytic indices in blood serum, index of resistance to insulin and skin oiliness of cheeks and forehead, dermatology index of life quality (DILQ) and anxiety.

Results and discussion. The changes in certain neuroendocrine and metabolic indices were determined in the majority of the examined patients with acne, in particular, possible changes in serum cortisol level (cortisol level increased by 19.98 % ($p < 0.01$) was observed in women with duration of disease less than 1 year and cortisol level decreased by 17.36 %

($p < 0.01$) was observed in patients with duration of the disease 1–5 years, compared with the index of patients of the control group); increased index of serum prolactin (by 8.21 % ($p > 0.05$) and by 32.91 % ($p < 0.001$) respectively) and increased HOMA index (by 11.89 % ($p > 0.05$) and by 52.87 % ($p < 0.05$) respectively).

In addition, an increased production of sebum on forehead and cheeks, which meaningfully differed in patients with different duration of the disease, was observed in the examined patients with acne. Significant changes in cytokine profile indices, in particular, an increased level of anti-inflammatory cytokines (IL 1 (β) and IL 8) were observed in patients of both groups with insufficient synthesis of anti-inflammatory interleukins (IL 4 and IL 10) and phagocytic indices both at early and final stages. More significant abnormalities in the examined immune indices were observed in patients with more lasting impact of chronic stress and anxiety on the body.

DILQ was determined in all examined patients. The largest impact of the disease on patient's quality of life was observed in daily activities and private life, especially in women with duration of acne of 1–5 years. An increased level of anxiety, characterized by higher levels of trait anxiety, was also observed, especially in the group of women with duration of the disease of 1–5 years.

Conclusions. Changes in certain immunological (decreased amount of pro-inflammatory and anti-inflammatory interleukins) and phagocytic indices both at early and final stages were found in all the examined women with acne. In patients with more lasting impact of chronic stress and anxiety on the body, more significant deviations in the examined immune indices, neuroendocrine and metabolic indices (serum cortisol and prolactin, insulin resistance index), which were the markers of chronic stress, were observed. In addition, changes in the indices of skin oiliness on cheeks and forehead as preconditions for the development of acne, as well as worsening of life quality and presence of significant levels of state and trait anxiety were also observed. A strong and moderate correlational relationship between the nature of changes in the abovementioned indices and the duration of the disease was detected. This substantiates the necessity to search for new comprehensive treatment methods of patients with acne, taking into account the neuroendocrine, metabolic and immunological changes and consequences of chronic stress.

Key words: acne, stress, anxiety, neuroendocrine, metabolic, immunological disorders.

Дані про авторів:

Дашко Маріанна Олегівна, к. мед. н., доц. кафедри дерматології, венерології
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69
E-mail: mariannadashko@gmail.com

Сизон Оріся Орестівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри дерматології, венерології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького