

СЕБОРЕЙНЫЙ ДЕРМАТИТ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ

Проф. Л. А. БОЛОТНАЯ, М. В. НАРОЖНАЯ

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Представлены сведения о причинах и основных механизмах развития себорейного дерматита. Особое внимание уделено значению половых гормонов в возникновении и течении дерматоза, инфекционному фактору (колонизации кожи *Malassezia spp.*) и нарушениям иммунитета в развитии воспалительной реакции кожи. Обсуждается возможная роль факторов врожденного иммунитета и витамина D в патогенезе дерматоза.

Ключевые слова: себорейный дерматит, патогенез, андрогены, грибы Malassezia spp., иммунитет.

Себорейный дерматит (СД) представляет собой хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся гиперпродукцией сальных желез и изменением состава кожного сала, наличием эритематозно-сквамозных очагов на коже. Этот достаточно распространенный дерматоз встречается у 3–5% населения, хотя перхоть как форма СД наблюдается гораздо чаще — у 15–20% населения [1–3]. Высыпания на открытых участках кожного покрова (лицо, шея, голова), сопровождающиеся выраженным зудом, приводят к психоэмоциональным расстройствам, снижают социальную активность и качество жизни больных [4, 5]. СД является одной из актуальных проблем дерматовенерологии, учитывая широкое распространение дерматоза у лиц трудоспособного возраста, постоянный рост заболеваемости, хроническое рецидивирующее течение, отсутствие эффективных методов терапии, изучение механизмов развития.

В настоящее время единой точки зрения на этиологию и патогенез СД не существует. Выделяют ряд факторов, способствующих развитию заболевания, — наследственность, иммунные и эндокринные нарушения, инфекционные агенты, поражения нервной системы, заболевания пищеварительного тракта, лекарственные препараты, влияние окружающей среды и др. [3, 6–8]. В результате исследований последних лет стало очевидным, что сальные железы, обеспечивая барьерную функцию кожи, работают как нейроиммунноэндокринный орган. Сегодня общепризнанными являются следующие патогенетические факторы: гормоны (андрогены) и повышенная секреция сальных желез, изменения в колонизации и метаболизме микробиоты кожи (*Malassezia spp.*), индивидуальная восприимчивость [1, 9, 10].

Преимущественное поражение участков кожи, богатых сальными железами, два возрастных пика заболеваемости (у детей первых трех месяцев жизни и в постпубертате), наибольшее распространение в возрасте от 18 до 40 лет (период повышенного синтеза кожного сала) и более частая заболеваемость мужчин предполагают

влияние половых гормонов на пилосебационный комплекс [1, 10]. Высокая частота СД у мужчин согласуется с тем, что митотическая активность, себосекреция находятся под непосредственным контролем андрогенов: свободного тестостерона, дегидроэпиандростерона, 4-андростендиона и т. д. Уровень общего тестостерона в крови у большинства больных СД находится в пределах нормы, но конверсия тестостерона в дигидротестостерон в 20–30 раз выше по сравнению со здоровыми лицами [11]. Есть данные о более высокой частоте СД у лиц с ожирением, однако точный механизм развития неизвестен. Снижение уровня эстрогенов является предопределяющим фактором развития заболевания у женщин в менопаузе. СД не всегда ассоциируется с чрезмерной секрецией кожного сала, однако 50–60% больных имеют жирную кожу.

Определенную роль в возникновении дерматоза отводят генетическим факторам. Для больных характерна так называемая «себорейная конституция», которая отражает генетическую предрасположенность к развитию СД, сопровождающегося изменением качественного состава кожного сала. Это ведет к снижению или потере его бактерицидных свойств и созданию благоприятной среды для размножения сапрофитной и патогенной биоты и, соответственно, развитию воспаления.

Повышенная экскреция кожного сала отмечена у пациентов, страдающих неврологическими заболеваниями (болезнь Паркинсона, параличи черепных нервов). СД у этой категории больных характеризуется более острым началом и вовлечением в патологический процесс большей площади поражения, выраженной торпидностью к проводимому лечению. Дестабилизация вегетативной и гормональной систем у больных, возможно, связана с наследственной дезинтеграцией антиноцицептивной системы диэнцефальной области ствола мозга (гипоталамуса), регулирующей уровень опиятных нейропептидов крови, а через гипофиз — с функциональным состоянием эндокринных органов [12, 13].

Усиление функциональной активности сальных желез под влиянием различных экзогенных и эндогенных факторов сопровождается активацией дрожжеподобных липофильных грибов *Malassezia spp.*, входящих в состав нормобиоты кожи и осложняющих течение СД, поскольку она образует ассоциации с бактериями [4, 8, 14, 16]. Установлено, что на здоровой коже паразитируют лишь дрожжевые клетки (бластоспоры), а гифальная (мицелиальная) фаза гриба выявляется преимущественно в кожных чешуйках больных десквамативными поражениями кожи, свидетельствуя о его роли в патогенезе заболеваний. Значение *Malassezia spp.* в патогенезе СД подтверждается результатами исследований, в которых оценивается эффективность лечения дерматоза противогрибковыми средствами.

Изучение видового состава *Malassezia spp.* при СД показало, что из очагов выделяются почти все виды, чаще всего *M. furfur*, *M. globosa*, *M. sympodialis*, *M. restricta*, *M. obtusa*, *M. slooffiae*. При СД на пораженных участках кожи волосистой части головы концентрация клеток дрожжеподобных грибов значительно выше (83,0%), чем на видимо здоровой коже (46,0–55,4%), при этом преобладают *M. restricta* и *M. globosa* [4, 6, 9]. Высокая липазная активность возбудителя является основной причиной воспалительного ответа при СД. Потребляя триглицериды кожного сала, *M. globosa* выделяет ненасыщенные жирные кислоты (олеиновую, арахидоновую), компоненты которых вызывают раздражение кожи [13, 16]. Раздражение приводит к воспалению и шелушению, которое ослабляет барьерную функцию кожи. Доказано, что в соответствующих условиях олеиновая кислота способна вызывать шелушение, как при перхоти.

Современные знания о природе перхоти позволяют утверждать, что она является легкой клинической формой СД и может трансформироваться в дерматит при трех условиях: повышенная чувствительность кожи к формированию воспалительных реакций на действие олеиновой кислоты в результате врожденной склонности; наличие кожного сала в качестве питательной среды для грибов; наличия *M. globosa* в составе микрофлоры кожи головы. При наличии перхоти количество *Malassezia spp.* возрастает в 1,5–2 раза по сравнению со здоровой кожей волосистой части головы [4].

В этиологии СД и его осложнений определенную роль играет и бактериальная микрофлора. Об этом свидетельствует более высокая частота обсеменения пораженных участков волосистой части головы при воспалительном СД *Staphylococcus capitis*, *Micrococcus spp.* и *Acinetobacter spp.* [9].

Нарушение нормального микробного биоценоза кожи скальпа может быть результатом патологии органов желудочно-кишечного тракта: ферментопатии, дисбактериоза, обострения хронических заболеваний. У больных СД обнаружены

изменения количественного и качественного состава микробиоценоза кожи и кишечника, проявляющиеся высокой частотой колонизации сапрофитных представителей микрофлоры в очагах поражения, резким снижением анаэробов кишечника (бифидо- и лактобактерий, кишечной палочки, энтерококков и др.) и увеличением условно-патогенных микроорганизмов кишечного тракта (золотистого стафилококка, клебсиеллы, грибов рода *Candida*) [17].

В патогенезе СД роль *Malassezia spp.* остается спорной. Многие исследователи основной причиной дерматоза и сегодня считают *Malassezia spp.*, однако количество этого липофильного микроорганизма на коже больных часто бывает нормальным [2, 3, 7]. В настоящее время активно обсуждается роль иммунодефицитных состояний в развитии десквамативных кожных заболеваний, обусловленных активизацией на этом фоне условно-патогенной флоры, вирусных и смешанных инфекций. Важным подтверждением иммунодефицита как этиологического фактора является высокая распространенность СД среди ВИЧ-позитивных и больных СПИДом (от 34 до 83%) по сравнению с показателем в общей популяции (приблизительно 3%) [11, 18]. СД у ВИЧ-инфицированных лиц развивается при уровне CD4 450–550 кл/мкл и ниже. Клиническая картина и течение дерматоза при ВИЧ-инфицировании больных имеют более тяжелое течение, с развитием диссеминированных форм и присоединением вторичной инфекции.

Показано, что *Malassezia spp.* обладают иммуномодулирующим действием, их высокая иммуногенная активность значительно превышает таковую других представителей дрожжевой биоты, что объясняют богатой антигенной структурой липофильных грибов. Липиды клеточной стенки *Malassezia spp.* обладают антифагоцитарным эффектом. У нейтрофильных лейкоцитов способность к фагоцитозу клеток *Malassezia spp.* составляет всего 5%, но резко возрастает после обработки фунгицидными агентами. В нескольких исследованиях показано влияние *Malassezia spp.* на системный иммунный ответ. Например, контакт дрожжей с лейкоцитами *in vitro* вызывает уменьшение секреции провоспалительных цитокинов — интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли (ФНО) α [9, 15].

Патогенез кожных заболеваний воспалительного генеза (атопический дерматит, псориаз, плоский лишай и др.) прямо или косвенно связан с дисфункцией иммунной системы в связи с изменением количественного состава, функциональной активности и кооперации между полиморфно-ядерными лейкоцитами, моноцитами/макрофагами, другими антигенпрезентирующими клетками [7, 17, 19]. Врожденный и приобретенный иммунитет представляет собой две взаимодействующие части одной системы, обеспечивающей развитие иммунного ответа на генетически чужеродные субстанции. В индуктивную стадию патогены или

иные чужеродные агенты, попавшие в организм через различные барьерные ткани (кожу, слизистые оболочки), встречаются с факторами врожденного иммунитета как гуморальными (белки системы комплемента, противомикробные пептиды), так и клеточными (фагоцитарные клетки, НК-клетки, Т-лимфоциты и др.). В эффекторную стадию иммунного ответа происходит элиминация патогенов, которая осуществляется в основном при участии механизмов врожденного иммунитета, усиленных за счет компонентов адаптивного иммунитета. В частности, активация врожденного звена иммунитета и связанная с ней манифестация локального и системного воспаления способствуют прогрессированию кожных заболеваний (атопического дерматита, акне).

В биоптатах кожи больных СД содержатся иммунокомпетентные клетки CD4⁺, CD8⁺-лимфоциты и CD68⁺-гистиоциты, локализующиеся в эпидермисе и периваскулярных инфильтратах, что свидетельствует о развитии воспаления по механизму гиперчувствительности замедленного типа [2, 13]. По тканевому распределению иммунокомпетентных клеток СД приближается к псориазу, в периваскулярных инфильтратах преобладают CD8-лимфоциты. Выявлено сходство иммунного ответа при СД *Candida*-инфекции кожи – происходит одновременная стимуляция продукции ИЛ по Th1- и Th2-типу [11]. При СД отмечают увеличение количества NK1⁺, CD16⁺-клеток, повышение активности комплемента, увеличение уровня IgA, IgG и активированных (HLA-DR4-positive) лимфоцитов [3, 6].

В периферической крови больных СД выявлено увеличение уровня ИЛ-10 на фоне депрессии интерферона γ и снижения продукции провоспалительных ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО α , вместе с тем содержание ИЛ-1 β и ФНО α при выраженном воспалительном процессе имеет тенденцию к повышению [1, 16, 17]. Обнаруженные изменения иммунограммы свидетельствуют о напряженности клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Менее изученными при СД остаются механизмы и факторы врожденного иммунитета. У больных СД повышена экспрессия Toll-подобных рецепторов (TLR)-2, их активация при действии различных патогенов (в том числе грибковых) на макрофаги и другие клетки врожденного иммунитета обуславливает экспрессию множества генов хемокинов и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО α и т. д.) [8, 9, 13]. Помимо цитокинов, усиливается экспрессия молекул адгезии, противомикробных пептидов, белков острой фазы воспаления, NO-синтазы, циклооксигеназы.

Одним из антимикробных пептидов, вырабатываемых активированными фагоцитами, а также кератиноцитами, является кателицидин (пептид LL-37), обладающий антибактериальными, противогрибковыми и противовирусными

свойствами. Уровень пептида LL-37 снижается при атопическом дерматите, повышается при псориазе, повреждениях кожи и различных стрессовых ситуациях [19]. Этот пептид является хематтрактантом для нейтрофилов, моноцитов, Т-лимфоцитов; способствует созреванию дендритных клеток и развитию Т-клеточного иммунного ответа; стимулирует ангиогенез в коже, индуцирует синтез и высвобождение ряда цитокинов, хемокинов и гистамина, способствует пролиферации, миграции кератиноцитов. Однако сведения о состоянии врожденного иммунитета при СД немногочисленные, единичные работы указывают на участие в хроническом воспалении кожи клеточных факторов [17, 18].

Для иммунных реакций (врожденных и адаптивных) решающее значение имеет витамин D [20]. Известно, что большинство органов и клетки иммунной системы имеют рецепторы витамина D, и некоторые из них также обладают способностью к метаболизму 25-гидроксивитамина D в 1,25-дигидроксивитамин D. Рецепторы витамина D найдены не только в тканях, участвующих в гомеостазе кальция, но и на различных клетках, принимающих участие в первую очередь в иммунной регуляции (моноклеары, дендритные клетки, антигенпредставляющие клетки и активированные лимфоциты). Установлено, что активная форма витамина D₃ (1 α , 25(OH)₂D₃) способна усиливать противомикробную защиту организма человека, стимулируя образование особых иммунных белков (антимикробных пептидов) в клетках кожи, оказывает прямое воздействие на недифференцированные и инактивированные Т-хелперы, Т-регуляторы, активированные Т-клетки и дендритные клетки.

Спонтанная ремиссия СД летом, терапевтический эффект витамина D при других папуло-сквамозных дерматозах, например псориазе, позволили предположить его участие в патогенезе дерматоза. Последние исследования показывают, что кератиноциты имеют рецепторы витамина D, которые ингибируют пролиферацию и стимулируют дифференцировку клеток эпидермиса. Лиганды рецептора витамина D уменьшают уровень экспрессии провоспалительных цитокинов и оказывают терапевтический эффект при воспалительных кожных заболеваниях. Вместе с тем метаболизм витамина D и его взаимосвязь с факторами врожденного иммунитета при СД исследованы недостаточно [21].

На наш взгляд, дальнейшее изучение гуморальных и клеточных факторов врожденного иммунитета, метаболизма витамина D, способных влиять на функционирование эпидермального барьера у больных СД, будет способствовать расширению представлений о патогенезе и разработке адекватных методов комплексного лечения, позволит не только повысить эффективность терапии, но и предупредить прогрессирование дерматоза.

Список литературы

1. *Корнишова В. Г.* Себорейный дерматит (обзор) / В. Г. Корнишова, Е. Ю. Могилева // Пробл. мед. микол.— 2012.— № 3.— С. 3–11.
2. *Gupta A. K.* Seborrheic dermatitis / A. K. Gupta, R. Bluhm // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2004.— Vol. 18, № 3.— P. 13–26.
3. *Naldi L.* Seborrheic dermatitis / L. Naldi, A. Rebora // N. Engl. J. Med.— 2009.— Vol. 360, № 9.— P. 387–396.
4. *Гаджигорова А. Г.* Перхоть и себорейный дерматит / А. Г. Гаджигорова // Дерматол.— 2007.— № 1.— С. 12–17.
5. *Szepietowski J. C.* Quality of life in patients suffering from seborrheic dermatitis: influence of age, gender and education level / J. C. Szepietowski, A. Reich, E. Wesołowska-Szepietowska // Mycoses.— 2009.— Vol. 52, № 4.— P. 357–363.
6. *Калинина О. В.* Терапия себорейного дерматита волосистой части головы / О. В. Калинина, В. В. Евстафьев, В. И. Альбанова // Рос. журн. кожн. вен. болезн.— 2014.— № 2.— С. 48–53.
7. *Снарская Е. С.* Инновационный комплекс TLR2-Regul в комплексной терапии дерматозов с высоким риском инфицирования: себорейного дерматита и акне / Е. С. Снарская, С. С. Кряжева, А. А. Лавров // Рос. журн. кожн. вен. болезн.— 2012.— № 3.— С. 28–30.
8. *Del Rosso J. Q.* Seborrheic dermatitis and Malassezia species: how are they related? / J. Q. Del Rosso, G. K. Kim // J. Clin. Aesth. Dermatol.— 2009.— Vol. 111, № 5.— P. 14–17.
9. *Dawson T. L.* Malassezia globosa and restricta: breakthrough understanding of the etiology and treatment of dandruff and seborrheic dermatitis through whole-genome analysis / T. L. Dawson // J. Invest. Dermatol.— 2007.— Vol. 12, № 6.— P. 15–19.
10. Seborrheic dermatitis / Bukvić Mokos [et al.] // Acta Dermatovenerol. Croat.— 2012.— Vol. 20, № 2.— P. 98–104.
11. Scalp seborrheic dermatitis: prevalence and associated factors in male adolescents / J. A. Breunig, H. L. Almeida, R. D. Duquia [et al.] // Int. J. Dermatol.— 2012.— Vol. 51, № 1.— P. 46–49.
12. *Левина Ю. В.* Вегетативно-гормональные нарушения при себорейном дерматите и их коррекция методом транскраниальной электростимуляции ствола мозга / Ю. В. Левина, К. И. Разнатовский // Рос. журн. кожн. вен. болезн.— 2010.— № 2.— С. 30–32.
13. *Plewig G.* Seborrheic dermatitis / G. Plewig, T. Jansen // Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine; Wolf K., Goldsmith L., Katz S. I. [ed.].— McGraw-Hill Companies, 2008.— P. 219–225.
14. *Белоусова Т. А.* Себорейный дерматит волосистой части головы: современные представления об этиологии, патогенезе и терапии / Т. А. Белоусова, М. А. Горячкина, Д. Г. Кагранова // Вестн. дерматол. венерол.— 2013.— № 6.— С. 132–138.
15. *Hay R. J.* Malassezia, dandruff and seborrheic dermatitis: an overview / R. J. Hay // Brit. J. Dermatol.— 2011.— Vol. 165, № 2.— P. 2–8.
16. *Underhill M.* The mycobiota: interactions between commensal fungi and the host immune system / M. Underhill, I. Pliev // Nat. Rev. Immunol.— 2014.— Vol. 14, № 2.— P. 405–416.
17. Клинико-патогенетическое значение и коррекция иммунологических нарушений у больных с десквамативными поражениями кожи / И. В. Полеско, Ю. С. Бутков, В. В. Малиновская, И. А. Аниховская // Рос. журн. кожн. вен. болезн.— 2010.— № 2.— С. 27–30.
18. *Prohic A.* Identification of malassezia species from immunocompetent and immunocompromised patients with seborrheic dermatitis / A. Prohic, E. Kasumagic-Halilovi // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.— 2010.— Vol. 14, № 12.— P. 1019–1023.
19. Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TRR9 ligands / S. Morizane, K. Yamasaki, B. Muhleisen [et al.] // J. Invest. Dermatol.— 2012.— Vol. 132, № 8.— P. 133–143.
20. Перспективы изучения биологической роли витамина D / С. Г. Семин, Л. В. Волкова, А. Б. Моисеев, Н. В. Никитина // Педиатр.— 2012.— Т. 91, № 2.— P. 122–131.
21. *Dimitrova J.* Study of the level of 25-hydroxyvitamin D in patients with seborrheic dermatitis / J. Dimitrova // Scripta Scientifica Medica.— 2013.— Vol. 45, № 1.— P. 75–78.

СЕБОРЕЙНИЙ ДЕРМАТИТ: СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ

Л. А. БОЛОТНА, М. В. НАРОЖНА

Подано відомості про причини й основні механізми розвитку себорейного дерматиту. Особливу увагу приділено значенню статевих гормонів у виникненні і перебігу дерматозу, інфекційному чиннику (колонізації шкіри *Malassezia spp.*) і порушенням імунітету в розвитку запальної реакції шкіри. Обговорюється можлива роль чинників вродженого імунітету й вітаміну D у патогенезі дерматозу.

Ключові слова: себорейний дерматит, патогенез, андрогени, гриби *Malassezia spp.*, імунітет.

SEBORRHEIC DERMATITIS: MODERN CONCEPT OF PATHOGENESIS

L. A. BOLOTNA, M. V. NARAZHNA

The information about the causes and underlying mechanisms of seborrheic dermatitis is presented. Particular attention is paid to the role of sex hormones in the occurrence and progression of

dermatosis, infectious factors (skin colonization with *Malassezia spp.*) and immune disorders in development of the inflammatory response of the skin. The possible role of the innate immune factors and vitamin D in the disease pathogenesis is discussed.

Key words: seborrheic dermatitis, pathogenesis, androgens, fungi Malassezia spp., immunity.

Поступила 09.02.2015
