

Trądzik zwyczajny – wybrane zagadnienia

Prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt

Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Trądzik zwyczajny (łac. *acne vulgaris*) jest bardzo powszechną chorobą jednostki włosowo-łojowej, dotyczącą do 85%, a według niektórych autorów nawet do 100% osób w wieku pomiędzy 12. a 25. rokiem życia. U części pacjentów choroba ma tendencję do występowania również w wieku starszym, co dotyczy nawet około 26% kobiet i 12% mężczyzn. Trądzik najczęściej spotyka się w krajach wysoko rozwiniętych, w tym Europy Centralnej i Zachodniej. Podział trądziku uzależniony jest od wieku chorych (trądzik noworodkowy, niemowlęcy, wczesnoszkolny, wieku dojrzewania i osób dorosłych), ale również od nasilenia procesu chorobowego (łagodny, umiarkowany, ciężki) oraz od charakteru zmian skórnych (zaskórnikowy, grudkowy, krostkowy, ropiejący, bliznowaciejący). Najczęstszą postacią, z którą spotyka się dermatolog, jest trądzik nastolatków oraz osób dorosłych, stąd też w poniższej pracy skupimy się wokół tego zagadnienia.

Ze względu na najczęstsze zajęcie skóry twarzy trądzik uznawany jest za chorobę w sposób istotny negatywnie wpływającą na jakość życia chorych, utrudniającą samorealizację oraz prowadzącą niekiedy do poczucia lęku, niskiej samooceny, a nawet depresji czy myśli samobójczych. Choroba może do tego stopnia upośledzić codzienne funkcjonowanie, że uznaje się ją u pacjentów dorosłych za jeden z elementów sprzyjających problemom w wykonywaniu pracy, a nawet będących przyczyną jej utraty.

PATOGENEZA – CO NOWEGO? IMPLIKACJE TERAPEUTYCZNE

Trądzik jest pierwotną chorobą zapalną związaną z jednostką łojowo-włosową. Patogeneza jest bardzo złożona. Uznaje się, że najważniejszymi elementami są: wzmożona produkcja łoju, nadmierna keratynizacja ujść gruczołów łojowych, zapalenie oraz proliferacja *Cutibacterium acnes* (wcześniej: *Propionibacterium acnes*, nazwy wymienne). W wyniku interakcji tych wszystkich czynników zmienia się mikrośrodowisko w skórze i powstają zmiany zapalne. Badania ostatnich lat wskazały na unikatową

rolę gruczołów łojowych w powstaniu trądziku oraz prozapalne właściwości mikrobiomu skórniego.

GRUCZOŁ ŁOJOWY

Wydzielanie łoju jest regulowane przez kilka receptorów występujących na gruczołach łojowych. Do wcześniej już poznanych należy receptor dla histaminy (aktywowany przez histaminę), hormonalny DHT (aktywowany przez androgeny) oraz receptory dla neuromodulatorów: substancji P oraz hormonu wydzielającego kortykotropinę (głównie aktywowane przez stres). Do nowo odkrytych receptorów na gruczołach łojowych należą: PPAR- α , - β i - γ (ang. *peroxisome proliferator-activated receptors*), które są stymulowane przez wolne kwasy tłuszczowe oraz cholesterol; receptor dla IGF-1 (ang. *insulin-like growth factor*), stymulowany przez cukier oraz receptor dla leptyny, stymulowany przez tłuszcze. Leptyna jest hormonem wydzielanym przez komórki tłuszczowe i ma regulacyjny wpływ m.in. na masę ciała, a także jest elementem łączącym metabolizm lipidów z powstającym w wielu narządach zapaleniem. W komórce łojowej leptyna jest odpowiedzialna za powstawanie w niej kropelek tłuszczu i ma zdolność nasilenia produkcji enzymów oraz cytokin prozapalnych (IL-6 i IL-8). Prawdopodobnie więc leptyna jest bardzo ważną składową w rozwoju zapalenia, zmienia profil lipidów w komórkach łojowych i być może stanowi od dawna poszukiwany łącznik pomiędzy powstawaniem zmian trądzikowych a stosowaną dietą.

OBWODOWY HIPERANDROGENIZM

Kobiety z hiperandrogenizmem zazwyczaj mają nasilenie zmian trądzikowych w okresie przedmiesiączkowym. Charakteryzują się one umiarkowanie podwyższonym stężeniem DHEA w surowicy oraz hormonu antymüllerowskiego (substancja hamująca rozwój przewodów Müllera), podczas gdy oznaczenia innych hormonów zazwyczaj są w normie. Klinicznie widoczne są objawy hiperandrogenizmu, m.in. wąsik nad czerwienią wargową.

W związku z tymi obserwacjami logiczne wydaje się rozważanie terapeutycznego stosowania spironolaktonu *off-label*. W jednym z przeprowadzonych badań pilotażowych (Saint-Jean i wsp., 2011) stosowano u dorosłych kobiet z trądzikiem spironolakton w dawce 75–150 mg/d w połączeniu z lekami antykoncepcyjnymi oraz miejscowym nadttlenkiem benzoilu bądź retinoidem. Po 6 i 12 miesiącach leczenia obserwowano korzystne efekty terapeutyczne. Potwierdzono to także w kolejnych badaniach i obserwacjach klinicznych. Ze względu na brak rejestracji spiro-

nolaktonu oraz potencjalne działania niepożądane, ale mając też na względzie jego kliniczną skuteczność u części pacjentów, powstała miejscowa formuacja preparatu. Na tym etapie wymaga to jednakże dalszych prób klinicznych, niemniej budzi nadzieję na nową miejscową opcję leczniczą.

UKŁAD ENDOKANNABINOIDOWY

W ostatnich latach wskazano na obecność tego układu w skórze i jego udział w wielu procesach biologicznych dotyczących m.in. mieszka włosowego oraz gruczołu łojowego. Wydaje się, że główną rolą układu endokannabinoidowego w skórze jest kontrola proliferacji i różnicowania komórek, ale też zachowanie warunków dla tolerancji immunologicznej w skórze. Zaburzenia w jego zakresie mogą więc sprzyjać zapaleniu, w tym być może rozwojowi zmian trądzikowych. Kannabidiol okazał się substancją mającą zdolność do hamowania proliferacji sebocytów i keratynocytów, posiadającą właściwości przeciwzapalne, ale także przeciwbakteryjne przeciwko bakteriom G(+), takim jak *C. acnes*. W 2014 roku przeprowadzono, opierając się na tej hipotezie, badanie *in vitro* mające na celu określenie skuteczności kannabidiolu w kontrolowaniu wydzielania łoju i zapalenia. Wstępne wyniki były zadowalające. Syntetyczny kannabidiol badany jest w trądziku pod nazwą substancji BTX 1503. Wstępne wyniki badań klinicznych potwierdzają jego właściwości przeciwzapalne oraz zdolność zmniejszania niezapalnych zmian trądzikowych. Tygodniowe badanie kliniczne fazy Ib wskazało na jego zadawalający efekt kliniczny oraz dobry profil bezpieczeństwa podczas codziennej, dwukrotnej aplikacji na skórę. Toczą się obecnie badania II fazy w Stanach Zjednoczonych i Australii.

MIKROBIOM SKÓRNY

Rolą skórnyego mikrobiomu jest zachowanie równowagi pomiędzy poszczególnymi drobnoustrojami na skórze i zapobieganie inwazji drobnoustrojów chorobotwórczych. Spełnia on więc niezwykle ważną rolę w pierwotnej odpowiedzi immunologicznej. Mikrobiom ulega ciągłym zmianom, pod wpływem różnorodnych czynników zewnętrznych (czynniki mechaniczne, kosmetyki komedogenne, detergenty, leki, dieta) i wewnętrznych (hormony i czynniki genetyczne). W prawidłowych warunkach *Staphylococcus epidermidis* ogranicza kolonizację *P. acnes* i następowy rozwój zapalenia oraz uwalnianie IL-6 i TNF- α przez keratynocyty. Z drugiej strony *P. acnes* hamuje proliferację *S. aureus* i *S. pyogenes* m.in. dzięki zdolności do utrzymania kwaśnego pH w jednostce włosowo-łojowej oraz wydzielanie kwasu propionowego. Dlatego też

jakakolwiek interwencja w mikrobiom skóry sprzyja zaburzeniom bariery naskórkowej i prowadzi do dysbiozy, co w konsekwencji aktywuje pierwotną odpowiedź immunologiczną i sprzyja zapaleniu. Dysbiozie w trądziku towarzyszą ilościowe i jakościowe zmiany w łożu, dodatkowo sprzyjając zapaleniu. Wykazano, że ekspresja TLR-2 wzrasta wraz z nasileniem choroby, a interakcja pomiędzy tym receptorem, defensynami i metaloproteinazami oraz *P. acnes* sprzyja produkcji cytokin prozapalnych. Stymulacja receptora TLR-2 oraz uwalnianych z gruczolu łojowego IL-8 i metaloproteinazy 9 do skóry i naskórka wykazują znacznie silniejszy efekt prozapalny niż wyzwalany przez *S. aureus* czy *S. pyogenes*. Zachowanie więc odpowiedniej, naturalnej równowagi w mikrobiomie skóry jest jednym z warunków utrzymania właściwie działającej bariery naskórkowej, a w związku z tym jest jednym z kluczowych celów terapeutycznych w trądziku.

PROPIONIBACTERIUM ACNES/CUTIBACTERIUM ACNES

W procesie zapalnym inicjowanym przez *P. acnes* obserwuje się wydzielanie IL-1 β przez monocyty i sebocyty oraz aktywację kluczowego genu inflammasomu – *NLRP3*. Cały proces podlega regulacji przez proteazy oraz reaktywne formy tlenu. Dodatkowo *P. acnes* promuje odpowiedź Th17/Th1 z następowym uwalnianiem IL-17A i IFN- γ z komórek CD4(+). Obecność limfocytów T-IL-17A(+) i wydzielanie zależnych od nich cytokin w miejscu rozwoju procesu trądzikowego wskazuje na rolę tych komórek w powstaniu choroby i możliwe w przyszłości szlaki terapeutyczne, łącznie z zastosowaniem leków hamujących IL-17A. W ostatnio prowadzonych badaniach wykazano też dużą wrażliwość *P. acnes* na tlenek azotu zamknięty w nanocząsteczkach. Substancja ta istotnie hamowała wydzielanie IL-1 β , TNF- α , IL-8 i IL-6 z ludzkich monocytów oraz keratynocytów. Wstępne wyniki wskazują więc na tlenek azotu zamknięty w nanocząsteczkach jako na efektywną w przyszłości terapię przeciwapalną w trądziku.

Działanie przeciw *P. acnes* wykazują też określone wolne kwasy tłuszczowe, m.in. kwas linolenowy, poprzez posiadaną zdolność do stymulacji naturalnych białek przeciwbakteryjnych. W kilku badaniach wykazano, że białka te stanowią bardzo istotny element pierwotnej odpowiedzi immunologicznej w skórze. W miejscach, w których jest znacznie wzmożona ekspresja jednego z takich białek, a mianowicie ludzkiej β -defensyny, nie obserwuje się kolonizacji *P. acnes*, stąd też można wysunąć hipotezę, że w przyszłości naturalne białka przeciwbakteryjne wejdą w portfolio leków przeciwtrądzikowych.

LECZENIE

Rozpoznanie trądziku wciąż oparte jest wyłącznie na obrazie klinicznym. Leczenie zależne jest od wieku chorego, obrazu klinicznego i nasilenia zmian oraz ich dystrybucji.

Markovic i wsp. (2019) opublikowali ostatnio bardzo ciekawą pracę epidemiologiczną przeprowadzoną w grupie ponad 2000 nastolatków mających trądzik, w której oceniono poziom ich wiedzy i przekonanie dotyczące czynników zaostrzających/prowokujących chorobę. Z analizy uzyskanych danych jasno wynika, że do najczęstszych czynników zaostrzających dziewczynki zaliczają okres przedmiesiączkowy (zaburzenia hormonalne) oraz nadużywanie kosmetyków, podczas gdy zarówno chłopcy, jak i dziewczynki za powstanie zmian trądzikowych najczęściej winią stres, zbyt rzadkie mycie twarzy, spożywanie słodczy i tłustych pokarmów oraz pocenie. Rzadziej „oskarżają”: wysiłek fizyczny, niewyspanie, ekspozycję na słońce oraz używki (alkohol i palenie papierosów). Te badania są przydatne przy podejmowaniu procesu terapeutycznego, w którym na samym początku należy wyjaśnić pacjentom pewne kwestie i podjąć wspólne działania.

Zgodnie ze stanem dzisiejszej wiedzy należy pacjentowi wyjaśnić, że stres bez wątplenia wpływa na zmiany trądzikowe, ale wpływ ten jest dwustronny, tzn. że same zmiany trądzikowe mogą również nasilać rozwój stresu. Uznaje się, że stres i poczucie lęku szczególnie mogą nasilać zmiany zapalne u mężczyzn. Istnieje wiele przekonujących dowodów naukowych, że zaburzenia neuroendokrynologiczne wynikające ze stresu wpływają na aktywność gruczołów łojowych, a przez to oddziałują na powstawanie zmian trądzikowych. Stąd też u pacjentów, którzy wyraźnie łączą powstanie zmian z czynnikiem stresowym, warto te zależności wytłumaczyć i gdy jest to konieczne – skonsultować ich z psychologiem bądź psychiatrą w celu rozpoczęcia, niezależnie od leczenia dermatologicznego, właściwego postępowania równoległego.

Niewłaściwe – w znaczeniu niewystarczająco częste i niedokładne – mycie twarzy również w odczuciu nastolatków jest istotnym czynnikiem przyczyniającym się do powstawania zmian trądzikowych. Dowodów naukowych na tę tezę jest niewiele, ale dostępne dane literaturowe oraz doświadczenie kliniczne skłaniają do zajęcia stanowiska, że należy pacjentom zalecać dwukrotne w ciągu dnia mycie twarzy z zastosowaniem łagodnych preparatów nawilżających, unikaniem silnie wysuszających substancji na bazie alkoholu oraz klasycznych mydeł czy szczoteczek złuszczeniowych. Preparaty myjące nie mogą bowiem prowadzić do wysuszenia i podrażnienia skóry ani zaburzać naturalnej barier ochronnej.

Przez wiele lat nie było silnych dowodów naukowych wskazujących na związek pomiędzy dietą a trądzikiem, niemniej zawsze to zagadnienie pozostawało kontrowersyjne, tym bardziej, że pacjenci przywiązywali do niego dużą wagę. Badania z ostatnich lat potwierdziły konieczność dalszej eksploracji tego zjawiska. Chorzy wiążą często nasilenie zmian trądzikowych ze zmianą diety, zwiększeniem konsumpcji słodczych, tłustych posiłków i nabiału. Melnik (2012) zaobserwował nasilenie zmian trądzikowych po posiłkach o wysokim indeksie glikemicznym i nabiale, w wyniku spożycia których zwiększa się stężenie insuliny i czynnika jej wzrostu (ang. *insulin and insulin-like growth factor* – IGF-1). Wielu autorów zwracało także uwagę na związek pomiędzy trądzikiem a indeksem glikemicznym, nasyconymi kwasami tłuszczowymi oraz nabiałem. Podkreśla się również wpływ prawidłowej masy ciała na łagodzenie zmian trądzikowych, a BMI (ang. *body mass index*) uznano za czynnik ryzyka trądziku w populacji nastolatków oraz młodych dorosłych.

Z posiadanych na dzisiaj danych wynika, że podczas wizyty konieczne należy porozmawiać z chorym na temat jego obserwacji oraz nakłonić go, niezależnie od wywiadu, na stosowanie diety śródziemnomorskiej z ograniczeniem tłuszczów oraz posiłków o wysokim indeksie glikemicznym. Nie ma natomiast przekonujących danych nakazujących ograniczenie nabiału. Zawsze jednak „zdrowa dieta” jest elementem wspomagającym każdy proces terapeutyczny. Zapewne ważne jest też utrzymanie odpowiedniej masy ciała.

Kolejnym podawanym przez nastolatków czynnikiem ryzyka była ekspozycja na słońce, aczkolwiek część pacjentów widziała wyraźną poprawę w okresie letnim. Nie ma dzisiaj wystarczająco silnych dowodów wskazujących na pozytywny efekt promieni ultrafioletowych na trądzik. Obserwowana przez chorych krótkotrwała poprawa po ekspozycji na promienie słoneczne wynika z powstającej opalenizny (naturalny kamuflaż) i przyspieszonego gojenia zmian zapalnych związanego z immunosupresyjnym działaniem ultrafioletu oraz zdolnością do wywołania rumienia, następowego złuszczenia i przejściowego ograniczania wydzielania łoju. Ze względu jednak na uznane kancerogenne właściwości promieni ultrafioletowych oraz długofalowe działanie prokomedogenne (peroksydacja skwalenu) bezwzględnie należy przestrzegać chorych przed opaleniem w celu redukcji zmian trądzikowych. W okresie letnim pacjenci muszą stosować kremy ochronne z filtrami UV w formułacjach odpowiednio przygotowanych do skór trądzikowych. Nie należy też rezygnować z terapii trądziku w okresie letnim, natomiast trzeba ją odpowiednio modyfikować.

Wysiłek fizyczny i pocenie – choć są czynnikami często oskarżanymi o nasilenie trądziku – wydają się nie mieć związku z patogenezą choroby. Nie-

mniej zwiększona wilgotność ciała, maceracja warstwy rogowej i okluzja pod ubraniem sportowym mogą doprowadzać do zatkania ujść gruczołów łojowych. Należy wspomnieć o tym pacjentom i poradzić im właściwą higienę po wysiłku sportowym czy w okresie letnim, natomiast nie ma dowodów za ograniczeniem aktywności fizycznej.

Część pacjentów, a nawet pojedyncze badania naukowe uznają palenie papierosów za czynnik sprzyjający ustępowaniu zmian chorobowych, wskazując na korelację pomiędzy paleniem a regresją zmian zapalnych w trądziku. Dane te jednak są absolutnie niewystarczające, a w świetle szkodliwości zdrowotnej tego nawyku każdy pacjent powinien otrzymać jasny przekaz nakazujący rzucenie palenia papierosów. Można liczyć się jednak z obserwacjami chorych na temat nasilenia trądziku po rzuceniu nałogu. Oczywiście są też dane epidemiologiczne podkreślające rolę palenia w nasileniu zmian chorobowych, podobnie jak spożycia alkoholu. Zapewne wiąże się to z generalnie niehigienicznym trybem życia pacjentów stosujących te używki oraz być może ze źle zbilansowaną dietą. Brakuje twardej dowodów naukowych w tym zakresie.

Pogarszający wpływ kosmetyków na zmiany trądzikowe należy wiązać ze złym doбором i działaniem komedogennym. Dlatego dużą wagę należy przywiązywać do rozmowy na temat kosmetyków i makijażu, szczególnie u dziewcząt. Stosowanie makijażu jest dozwolone pod warunkiem odpowiedniego doboru preparatów przystosowanych do cery trądzikowej, a także właściwego, wykonywanego codziennie demakijażu. Ważną rolę w łagodzeniu zmian trądzikowych odgrywają też ogólnie higieniczny tryb życia i odpowiednia ilość snu.

Duża część dziewcząt i kobiet wiąże pogorszenie zmian trądzikowych z okresem przedmiesiączkowym, najczęściej dotyczy to kobiet powyżej 30. r.ż. i charakteryzuje się zwiększeniem liczby grudek i zamkniętych zaskórników. W takich przypadkach należy wykonać badania hormonalne i skonsultować pacjentkę, szczególnie w kierunku zespołu policystycznych jajników i wraz z ginekologiem podjąć decyzję o leczeniu hormonalnym bądź zastosowaniu *off-label* spironolaktonu. W prowadzonych badaniach u pacjentek z zaostrzeniem zmian trądzikowych przed miesiączką zaobserwowano pozytywny wpływ na skórę zwiększonego stosowania w tym okresie dermokosmetyków zawierających m.in. nikotynamid i lipo-hydroksykwasę.

Przed rozpoczęciem terapii i rozmową z chorym na wszystkie ww. tematy należy go również poinformować, że leczenie trądziku jest długie i niekiedy potrzeba kilku tygodni (8–12), aby zobaczyć pierwsze efekty,