

DOI 10.26886/2414-634X.1(20)2018.4

UDC 616.53.049

**PROBLEMATIC ASPECTS OF THE AXILLARY HYPERHIDROSIS AND
COSMETIC CORRECTION POSSIBILITIES**

V. Ye. Hladchuk, Doctor of of Medical Sciences

Hladchuk Medical Aesthetic Center, Ukraine, Kiev

V. V. Bocharova, PhD of Medical Sciences

Odessa National Medical University, Ukraine, Odessa

Researched object – markers of a current clinical axillary hyperhidrosis and their account at purpose of a botox treatment. The work purpose is to increase efficiency of complex treatment for patients with axillary hyperhidrosis by botox injections (botox therapy). The value of certain structural disturbances and functional components of sweat glands and their features at an axillary (axillary) hyperhidrosis is analysed. Complex use of botox treatment injections in a therapeutic system is pathogenetically proved.

Keywords: sweat glands, axillary hyperhidrosis, botox therapy.

¹В. Е. Гладчук, доктор медицинских наук; ²В. В. Бочарова, кандидат медицинских наук. Проблемные аспекты подмышечного гипергидроза и возможности косметологической коррекции / ¹Hladchuk Medical Aesthetic Center, Украина, Киев; ²Одесский национальный медицинский университет, Украина, Одесса

Предмет исследования – особенности клинического течения подмышечного гипергидроза и их учет при назначении ботулинотерапии. Цель работы – повышение эффективности комплексного лечения больных подмышечным гипергидрозом путем применения ботулинотерапии. Проанализировано значение нарушений структурно-функциональных компонентов потовых

желез и их особенности при аксиллярном (подмышечном) гипергидрозе. Патогенетически обосновано применение ботулинотерапии в системе комплексного лечения больных.

Ключевые слова: потовые железы, аксиллярный гипергидроз, ботулинотерапия.

Гипергидроз в публикациях прошлых лет обозначали более точным термином гиперидроз (от греч. ύπερ – пот), а применительно к исходно местной или локализованной потливости – «эфидроз». Его чаще рассматривают с позиций пото-«отделения», но важное значение имеет и процесс пото-«продукции»; может иметь значение и такая функция потовых желез, как «выделительная» (тесно связанная с функциями почек и легких), что влияет на «качественные» характеристики пота (например – его запах).

В научной литературе последних лет все чаще используют термин «структурно-функциональные единицы кожи», которые вляются тесно взаимосвязанными через гуморальные и нервные сигналы. Применительно к эпидермису в это понятие входят: физический барьер, пигментообразование, иммунная активность, чувствительная рецепция, метаболические превращения, продукция витамина D; применительно к дерме, кроме таких факторов как чувствительная рецепция, иммунная активность, метаболические превращения, относят также терморегуляцию, эндокринную секрецию, активность сосудов. В этой связи есть необходимость рассмотрения и проблемы подмышечного гипергидроза не с позиции нарушения функции какой-либо отдельной группы потовых желез, а – системы потоотделения (как структурно-функциональной единицы кожи), так как «местный» гипергидроз подмышечных впадин может зависеть от функциональных нарушений в тесно связанных структурно-функциональных компонентах потовых желез (рис. 1).



Рис. 1. Структурно-функциональные компоненты потовой железы

Функция потоотделения имеет важное значение в терморегуляции организма человека. Нейроны центра, регулирующие теплоотдачу, находятся в передних отделах гипоталамуса, и они принадлежат к афферентному отделу системы терморегуляции и получают сигналы от периферических терморецепторов. Основным же центр, связанный с эффекторами, находится в заднем отделе гипоталамуса и своими нейронами через синаптические нервы влияет на потовые железы, а также – на кровеносные сосуды и метаболизм. Повышение внешней температуры или повышение энергообразования активирует особые структуры симпатической нервной системы, стимулирующее образование пота через холинергические нервные волокна.

Причины местной чрезмерной потливости до конца не выяснены, однако все исследования констатируют участие в этом процессе регуляторов ЦНС (прежде всего – сосудодвигательных центров и нервов). Важное значение при гипергидрозе подмышечных впадин имеют психогенные механизмы, реализуемые через вегетативную нервную систему (ВНС). Данное нарушение потоотделения может быть как симметричным, так и односторонним, как кратковременным,

так и наблюдаться в течение многих лет.

Не следует забывать, что и черепицеобразное расположение пластинок кожицы волоса служит многим целям, в том числе – способствует удалению пота или воды с поверхности тела, а к числу разнообразных «предназначений» волос относится и «охрана» тех частей тела, на которых они растут, от повреждения и поддержание их теплоты.

Мало обращается внимания на тот факт, что аксиллярная гиперпотливость ограничивается теми частями тела, где потовые железы наиболее крупные и где имеются, кроме этого, сальные железы, и она редко сочетается с гипер-/дисгидрозом в местах, где имеются только потовые железы (ладони, подошвы). Применительно к подмышечному гипергидрозу важным в патофизиологическом отношении является неадекватность нервных стимулов, реализуемых через концевые отделы вегетативного синцития, окружающего потовую железу. Аксоны, отходящие от нейронов этого синцития, иннервируют как glanduloциты, так и гладкомышечные клетки адвентициального слоя сосудистой стенки артериол, подводящих кровь к потовой железе. Таким образом, одновременно регулируется и секреторная активность glanduloцитов и расширение микрососудов. Следует обратить внимание, что из трех типов клеточных гистологических элементов (клетка, симпласт, синцитий) последним обозначают структуры, состоящие из клеток, соединенных цитоплазматическими мостиками (синцитиотрофобласт, синцитий в сперматогенном эпителии, функциональный синцитий), где они рассматриваются как элементы, связывающие щелевой контакт, что позволяет всей совокупности клеток функционировать как единое целое.

Недостаточно также рассмотрен патогенез аксиллярного гипергидроза с точки зрения наличия в этих областях разных типов потовых желез.

Эккриновые аксиллярные потовые железы кожи расположены в сетчатом слое на границе с подкожной клетчаткой. Это простая неразветвленная трубчатая железа с длинным выводным протоком, который покрыт 2-3-слойным эпителием. Секреторный отдел представляет собой трубочку, свернутую в клубочек и выстлан слоем кубических секреторных клеток, у основания которых находятся миоэпителиальные клетки, которые расположены на базальной мембране и способствуют продвижению секрета. Кроме кубических («темных») клеток, которые ограничивают просвет секреторного отдела и которые содержат секреторные гранулы, в этих железах имеется и еще один (третий) тип клеток («светлые»), которые богаты митохондриями, гликогеном, расположены ближе к базальной мембране и образуют стенку межклеточных канальцев, открывающихся в просвет секреторного отдела.

Апокриновые аксиллярные потовые железы образуют своеобразный слой толщиной до 4 мм на границе дермы и гиподермы и, таким образом, цит. (Ю. Н. Кошевенко, 2006) «...подмышки в сущности представляют собой сплошную железистую структуру». Они имеют более крупные секреторные отделы, чем эккриновые и окружены плоскими миоэпителиальными клетками. Миоэпителиальные клетки относятся к т. н. «немышечным» сокращающимся клеткам, они имеют эктодермальный генез, экспрессируют белки, характерные и для эпителия (цитокератины), и для гладкомышечных клеток (актина, миозин). Эти клетки располагаются как вокруг секреторных отделов, так и выводных протоков потовых желез, прикрепляются к базальной мембране, а своими отростками охватывают эпителиальные клетки;

механизм их сокращения такой же, как и у гладкомышечных клеток, у которых в синаптической щели нервно-мышечного синапса находятся молекулы фермента ацетилхолиндиэстеразы, которые расщепляют ацетилхолин и устраняют эффект деполяризующего сигнала на мышечное волокно. В любой области нервной терминали (диаметр равен 1-1,5 мкм) двигательного нервного окончания присутствуют синаптические пузырьки (диаметр около 50 нм), но вблизи пресинаптической мембраны находятся их скопления. Эта мембрана содержит потенциал-зависимые Ca^{++} -каналы и при ее деполяризации эти каналы открываются, а ионы Ca^{++} входят в терминаль и запускают секрецию квантов ацетилхолина. Снаружи терминаль покрыта шванновской клеткой. В постсинаптическую мембрану такого синапса встроены Н-холинорецепторы (20-30 тыс. на 1 мкм^2).

Важным обстоятельством, на которое мало обращается внимание, является то, что в отличие от эккриновых потовых желез, выводные протоки апокриновых – открываются не потовой порой, а в волосяную воронку выше сальной железы, а их секрет содержит больше белка, и по мнению многих исследователей, практически не имеет ничего общего с эккринным потом, он смешивается с кожным салом (секретом сальных желез), имеет щелочную реакцию (рН 6,8-7,15), а не кислую или слабо-кислую как пот, обладает специфическим запахом, индивидуальным для каждого человека, что позволило выдвинуть концепцию о принадлежности апокриновых желез к системе одорантной идентификации.

Эти железы отвечают на гормональные и нейрогуморальные воздействия. У женщин их активность связана с менструальным циклом, и в этот период они набухают, а запах секрета усиливается. Не исключается возможность наличия тесной связи запаха секрета апокриновых желез с набором генов главного комплекса

гистосовместимости (МНС). При этом предполагается, что у мужчин воздействие на МНС молекул эстрогенов активирует паравентральное и дорсомедиальное ядра гипоталамуса, а у женщин, воздействие андрогенов активирует преоптическое и вентромедиальное ядра. В отношении факторов, влияющих на запах апокринового секрета, придается значение феромонам, продуктам жизнедеятельности микрофлоры, окислению жирных кислот и соединений белков с железом (которое имеется в секрете) до ароматических продуктов. Имеет значение воздействие стрессовых ситуаций (так называемый «запах страха», «запах агрессии»). Предполагается, что во время стресса в организме (в том числе – и в коже) выделяется большое количество адреналина, и он может выводиться на поверхность кожи потовыми железами, влияя на индивидуальный запах человека.

Одним из источников таких воздействий (применительно к местно образующимся гормоноподобным веществам) являются клетки Меркеля, так как отличительной особенностью верхней части волосяного фолликула, в которую и открывается апокриновая потовая железа, является то, что она иннервируется не отдельными нервными волокнами, (5 – 9, которые подходят к волосяному фолликулу ниже устья сальной железы и далее, меняя направление, залегают вокруг волосяного фолликула), а содержат комплексы клеток Меркеля с нервной терминалью. Клетки Меркеля в последнее время рассматривают не только как осязательные, но и как компоненты диффузной нейроиммуноэндокринной системы (DNIES), так как в них обнаружены нейропептиды и нейроноспецифические вещества (мет-энкефалин, субстанция Р, нейроспецифическая эполаза и др.), что свидетельствует об их эндокринной функции. Нервная терминаль в области контакта с клеткой Меркеля резко расширена, содержит множество митохондрий нейрофиламентов, микротрубочек, пузырьков

гладкой эндоплазматической сети и липидных включений.

Но, клетки Меркеля одновременно имеют контакт и с нервной терминалью и с кератиноцитами (с помощью десмосом) и формируют конгломераты в эпителии волосяных фолликулов. Кроме известных функций этих клеток (они вовлечены в рецепцию и трансдукцию механических стимулов, определяют локализацию периферических отростков чувствительных нейронов в нейрогенезе или при регенерации нервов), в последние годы обращается внимание на то, что своими нейропептидами клетки Меркеля контролируют пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов, а также определяют пространственную организацию и эпидермиса и придатков кожи, в том числе – потовых желез.

В коже следует отмечать значение двух частей нервных образований: первая часть (автономная нервная система) – адрен- и холинергические волокна которой участвуют в регуляции функциональных элементов кожи и, прежде всего – микроциркуляции; вторая часть – цереброспинальные чувствительные нервные окончания (температурные, болевые, тактильные). Все компоненты функциональных элементов кожи тесно связаны, что относится и к ее придаткам, при этом все же часть из них преимущественно работает на обеспечение функционирования собственно кожи (кожное сало сальных желез), другие – на весь организм (волосы, пот, секрет апокриновых желез).

Выше обозначалась роль ацетилхолина, как нейротрансмиттера сигналов в холинергических нервных окончаниях, но установлено, что кроме нервных волокон, он синтезируется и отдельными клеточными популяциями кожи. В частности, эпителиальные клетки с помощью фермента ацетилхолинтрансферазы осуществляют синтез

ацетилхолина из ацеткоэнзима и холина, а при участии фермента ацетилхолинэстеразы – гидролиз ацетилхолина в ацетат и холин. Клетки кожи экспрессируют также холиномиметические рецепторы никотинового и мускаринового типов. Основными эффектами ацетилхолина в коже все же являются стимуляция пролиферации, миграции и дифференцировки клеток, при этом состав подгрупп рецепторов меняется в зависимости от стадии дифференцировки клеток.

Источником норадреналина в коже являются нервные волокна. Что касается дофамина и адреналина, то их синтез кератиноцитами возможен, так как недифференцированные кератиноциты экспрессируют высокий уровень ферментов для синтеза эссенциального ко-фактора 6-тетрагидробиоптерина (контролирующего ферменты метаболизма катехоламинов). Процесс ферментативного разрушения катехоламинов так же находится под влиянием клеток кожи, так как в кератиноцитах, меланоцитах и тучных клетках выявлена экспрессия соответствующих ферментов (моноаминоксидаза, катехолметилтрансфераза).

Открытия последних лет явилось и то, что как в эпидермисе, так и в эпителиальных клетках волосяного фолликула и потовой железы, а также в эндотелии кровеносных сосудов обнаружена способность к синтезу пептидных гормонов гипоталамуса, гипофиза и надпочечников, а также в этих клетках верифицированы рецепторы к этим гормонам. В частности, АКТГ активно влияет на гомеостаз кожи, а его действие опосредуется через семейство уркортиновых рецепторов, экспрессия которых выявлена на кератиноцитах, эпителиоцитах волосяного фолликула и на меланоцитах. Среди многочисленных эффектов этого гормона важным может оказаться то, что под действием АКТГ и меланостимулирующего гормона возбуждение меланогенеза

сочетается с его переключениями от фео- к эумеланину. В литературе подчеркивается, что потливостью в подмышечных впадинах чаще страдают женщины с рыжими волосами. Несмотря на то, что эумеланин (рыжий пигмент меланоцитов), как и промежуточные звенья меланогенеза (L-допамин, катехоламины) редко рассматриваются как медиаторы DNIES, он оказывает аутокринный эффект и является одним из факторов, определяющих дифференцировку клеток, а L-допамин и другие продукты местного гидроксирования L-тирозина, а также катехоламины оказывают широкий круг иммунологических эффектов. Это можно объяснить тем, что экспрессия рецепторов, через которые эти гормоны оказывают свои эффекты, осуществляется не только кератиноцитами, меланоцитами, фибробластами, эндотелиоцитами, моноцитами, клетками Лангерганса, но и – себоцитами.

В клетках секреторных клубочков и выводных протоков потовых желез идентифицирована также иммунореактивность пролактина, который иммунологически и электрофоретически идентичен гипоталамическому и стимулирует пролиферацию кератиноцитов.

Кератиноциты, эпителиоциты волосяных фолликулов, сальных и потовых желез, а также шванновские и гладкомышечные клетки экспрессируют рецепторы и к соматотропному гормону. Кроме того, как кератиноциты, так и эпителиоциты волосяных фолликулов сальных и потовых желез, принимают участие в метаболизме стероидных гормонов с образованием активных андро- и эстрогенов, которые регулируют рост волос, функцию сальных желез, пролиферацию и дифференциацию кератиноцитов.

Различные клетки кожи экспрессируют рецепторы к кальцитонин-родственному пептиду и расширение сосудов дермы связывают с

активацией этих рецепторов на гладкомышечных клетках артерий. Следует учитывать, что в коже нервные волокна, содержащие этот пептид, связаны с клетками Лангерганса, и он ингибирует презентацию антигена последними. Это может влиять на такую клиническую особенность аксиллярного гипергидроза, как отсутствие воспалительной реакции (в отличие от гидраденита).

Кератиноциты и клетки Меркеля секретируют также такой нейропептид, как фактор роста нервов, но – после воздействия УФО (с учетом этого возможно следует обратить внимание на то, что аксиллярный гипергидроз локализуется в участках кожи, мало доступных воздействию УФО).

Таким образом, поддержание целостности структурно-функциональных компонентов потовых желез обеспечивается комплексом реакций, и при этом нейроиммуноэндокринные сигнальные молекулы DNIES играют ключевую роль в координации этой деятельности. Для реализации этого сигнальные молекулы DNIES изменяют сенсорный прием, активность клеток, сосудистых функций, метаболических преобразований и основными типами взаимодействия между различными структурами являются ауто-, пара- и нейрокринные механизмы. Однако, богатая сосудистая сеть и многочисленные нервные окончания кожи создают условия и для возможности развития системных DNIES-эффектов, так как соответствующие сигналы могут передаваться и в центральные нейроэндокринные органы (однако – после предварительного модулирования местными DNIES-компонентами кожи).

С учетом вышеобозначенных сложных механизмов патогенеза аксиллярного гипергидроза одним из методов его лечения может быть влияние на наиболее «мощный» тип контактов структур кожи

аксиллярной области – синаптические передачи и одним из способов такого воздействия может стать применение ботулинотерапии. Этапы «блокады» синаптической передачи ацетилхолина при применении ботулотоксина связаны с его 3 доменами:

- первый (связывающий): обеспечивает прикрепление молекулы ботулотоксина к пресинаптическому нервному окончанию, что приводит к инициации процессов эндоцитоза;

- второй (транслокационный): в эндосоме, под действием кислоты ее среды, происходит конформация (изменения транслокационного домена токсина), которая и делает возможным дальнейшее проникновение через мембрану эндосомы в цитозоль;

- третий (ферментативный): в цитозоле ферментативный домен легкой цепи расщепляет белок в составе комплекса SNARE (рецептор растворимого N-этилмалеамидчувствительного фиксирующего фактора), что и приводит к инактивации и, тем самым, предотвращается слияние везикул с ацетилхолином и блокируется его проникновение в синаптическую щель.

Основными параметрами, определяющими как эффективность, так и безопасность ботулинотерапии, является распространение вводимого раствора восстановленного токсина, диффузия молекул токсина из раствора в биоткань и его захват (акцептирование) мембранными рецепторами нейрона. Следует также подчеркнуть, что действие ботулотоксина не ограничивается только блокадой пресинаптической трансмиссии ацетилхолина, и хотя является главным механизмом его действия, однако не единственным (изучается способность ботулотоксина блокировать субстанцию P, кальцитонин-ген-родственный пептид и др.). Имеются исследования, подтверждающие хорошие эффекты синергизма ботулинотерапии по отношению к другим методам лечения, закрепление и пролонгации их

эффектов, что позволяет расширить спектр показаний к этому виду лечения и дополнять протоколы комплексных программ, достигая при этом наиболее приемлемых ожидаемых результатов.

Несмотря на то, что такое воздействие имеет преимущественно симптоматическое значение, оно тем не менее может оказать позитивное воздействие на психоэмоциональное состояние пациентов, улучшить такой важный показатель как «качество жизни». При этом компенсаторные возможности организма позволяют избежать каких-либо негативных влияний на организм такого воздействия, поскольку структуры аксиллярной области кроме синаптических связей имеют и многочисленные другие виды межклеточных коммуникаций.

Выводы. Таким образом, подмышечный гипергидроз является одной из актуальных патологий придатков кожи, сложные механизмы которого являются многогранным отражением изменений деятельности диффузной нейроиммуноэндокринной системы всего организма, а не только ее кожного отдела, что требует комплексного подхода к обследованию и лечению больных. Одной из симптоматических методик его коррекции, с учетом структурно-функциональных особенностей иннервации придатков кожи в подмышечной области, является ботулинотерапия, которая позволяет в силу своего основного механизма действия (пресинаптическая блокада холинергической синаптической передачи) обеспечивать продолжительный эффект по устранению клинических проявлений гипергидроза, повысить эффективность комплексной терапии и позитивно влияет на качество жизни таких пациентов.

Литература:

- 1. Бауманн Л. Косметическая дерматология. Принципы и практика/ Лесли Бауманн; пер. с англ.; ред. докт. мед. наук, проф. Н. Н.*

Потекаева. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 688 с.

2. *Гистология. 2-е изд., перераб. и доп. / ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 672 с.*

3. *Клінічна біохімія / ред. О. Я. Склярєва. – К.: Медицина, 2006.– 432 с.*

4. *Кошевенко Ю. Н. Кожа человека. Том 1. Структура, физиология и предназначение функциональных элементов кожного органа человека / Ю. Н. Кошевенко. – М.: Медицина, 2006. – 360 с.*

5. *Пальцев М. А. Руководство по нейроиммуноэндокринологии / М. А. Пальцев, И. М. Кветной. – М.: Медицина, 2006. – 384 с.*

References:

1. Baumann L. (2013). *Cosmetic Dermatology*. 2nd ed. [McGraw-Hill Medical]; *per. s angl.; red. N. N. Potekaeva*. Moscow: MEDpress-inform. [in Russian].

2. Ulumbekov Eh. G., Chelyshev Yu. A. (2002). *Gistologiya [Histology]; 2-e izd., pererab. i dop.* Moscow: GEHOTAR-MED. [in Russian].

3. Skljarov O. Ja. (2006). *Klinichna biohimija*. Kyiv: Medycyna. [in Ukrainian].

4. Koshevenko Yu. N. (2006). *Kozha cheloveka. Tom 1. Struktura, fiziologiya i prednaznachenie funkcional`nyh ehlementov kozhnogo organa cheloveka*. Moscow: Medicina. [in Russian].

5. Paltsev M. A., Kvetnoy I. M. (2006). *Rukovodstvo po neyroimmunoendokrinologii*. Moscow: Medicina. [in Russian].