

УДК: 616.317-002

**РОЛЬ МІКРОБНИХ ФАКТОРІВ ТА ДЕФЕНЗИНІВ В
МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ ЕКЗЕМАТОЗНОГО ХЕЙЛІТУ**

кандидат медичних наук, Бочарова В. В.

доктор медичних наук, професор, Лебедюк М. М.

Одеський національний медичний університет, Україна, Одеса

доктор медичних наук, професор, Бочаров В. А.

Одеський медичний інститут Міжнародного гуманітарного університету, Україна, Одеса

доктор медичних наук, доцент, Куц Л. В.

Медичний інститут Сумського державного університету, Україна, Суми

Предметом проведеного дослідження було вивчення механізмів розвитку алергічного ушкодження губ і з'ясування ролі мікробних факторів та антимікробних пептидів першої лінії імунного захисту (α -дефензинів) у хворих на мікробну та себореїну екзему, а також – із контактним екзематозним хейлітом. За допомогою сучасних методів статистичної обробки матеріалу встановлювалися взаємозв'язки результатів лабораторного та клінічного обстеження хворих. Виявлено найбільш часті мікробні чинники, які сприяють розвитку екзематизації у хворих (у тому числі – стрептодермії, конглобатні та абсцедуючі акне), а також хімічні фактори, які спричиняють розвиток контактного екзематозного процесу (у тому числі – при використанні косметичних засобів догляду за шкірою обличчя та губ). У всіх пацієнтів достовірно знижувався рівень вмісту у периферичній крові α -дефензинів; між змінами досліджених лабораторних показників і змінами клінічного статусу з боку шкіри та ШКТ встановлено значимі корелятивні зв'язки. Отримані результати диктують необхідність внесення

коректив в плани обстеження, лікування та профілактики хворих з алергічними ушкодженнями губ.

Ключові слова: алергічні захворювання губ, мікробні чинники етіопатогенезу, α -дефензини.

кандидат медицинских наук, Бочарова В. В.; доктор медицинских наук, профессор, Лебедюк М. Н.; *доктор медицинских наук, профессор, Бочаров В. А.; **доктор медицинских наук, доцент Куц Л. В. Роль микробных факторов и дефензинов в механизмах развития экзематозного хейлита / Одесский национальный медицинский университет, Украина, Одесса; *Одесский медицинский институт Международного гуманитарного университета, Украина, Одесса; **Медицинский институт Сумского государственного университета, Украина, Сумы

Роль микробных факторов и дефензинов в механизмах развития экзематозного хейлита. Предметом проведенного исследования было изучение механизмов развития аллергического повреждения губ и установления роли микробных факторов и антимикробных пептидов первой линии иммунологической защиты (α -дефензинов) у больных микробной и себорейной экземой, а также – контактным экзематозным хейлитом. При помощи современных методов статистической обработки материалы устанавливались взаимосвязи результатов лабораторного и клинического обследования больных. Установлены наиболее частые микробные факторы, которые способствуют развитию экзематизации у больных (в том числе – стрептодермии, конглобатные и абсцедирующие акне), а также химические фекторы, которые приводят к развитию контактного экзематозного процесса (в том числе – при использовании косметических средств ухода за кожей лица и губ). У всех

пациентов достоверно снижался уровень содержания в периферической крови α -дефензинов; между изменениями исследованных лабораторных показателей и изменениями клинического статуса со стороны кожи и ЖКТ установлено значимые корреляционные связи. Полученные результаты диктуют необходимость внесения корректив в планы обследования, лечения и профилактики больных с аллергическими повреждениями губ.

Ключевые слова: аллергические заболевания губ, микробные факторы этиопатогенеза, α -дефензины.

*PhD in Medicine, Bocharova V. V.; Doctor in Medicine, Professor, Lebedyuk M. N.; *Doctor in Medicine, Professor, Bocharov V. A.; **Doctor in Medicine, Associate Professor, Kuts L. V. The role of microbial factors and defensins in the mechanisms of development of eczematous cheilitis / Odessa National Medical University, Ukraine, Odessa; *Odessa Medical Institute International Humanitarian University, Ukraine, Odessa; **Medical Institute Sumy State University, Ukraine, Sumy*

The subject of the study was a study of mechanisms for the development of allergic damage to the lips and establishing the role of microbial factors and antimicrobial peptides of the first line of immunological defense (α -defensins) in patients with microbial and seborrhoeic eczema, as well as contact eczematous cheilitis. With the help of modern methods of statistical processing of materials, interrelations between the results of laboratory and clinical examination of patients were established. The most frequent microbial factors that contribute to the development of eczematics in patients (including streptoderma, conglobata and abscessed acne), as well as chemical factors that lead to the development of a contact eczematous process (including - with the use of cosmetic facial skin care products and lips). In all patients, the level of peripheral blood content of α -defensins decreased

reliably; between the changes in the laboratory indicators studied and the changes in clinical status from the skin and the gastrointestinal tract, significant correlation links were established. The results dictate the need to make adjustments to plans for examination, treatment and prevention of patients with allergic lesions of the lips.

Key words: allergic diseases of the lips, microbial factors of etiopathogenesis, α -defensins.

Вступ. У зв'язку із значним підвищенням захворюваності на алергози в усьому світі актуального значення набуває і проблема подальшого з'ясування механізмів розвитку екзематозних хейлітів. На сьогодні усі види екзематозного хейліту об'єднують в одну групу, але спричинені вони можуть бути різними патогенетичними механізмами при мікробній, себореїній екземі та контактному екзематозному процесі. Якщо у відношенні до себореїної екземи хейліт, зазвичай, є одним із симптомів цього захворювання, то при мікробній екземі ушкодження шкіри червоної кайми губ розвивається на фоні піокової інфекції, причому клінічні прояви захворювання відповідають мікробній екземі, а патологічний процес розповсюджується і на підборіддя. У відношенні розвитку хейліту при контактному екзематозному процесі ушкодження губ розвивається в результаті алергічної реакції на різні хімічні засоби, які входять до складу губних помад, зубних паст, косметичних кремів і т. п. У такому разі клінічна картина характеризується більш виразними гострими проявами у вигляді набряку губ, яркої гіперемії, везикуло-бульозною висипкою з утворенням кірок [1, с. 422-436; 2, с. 292-300].

Серед переліку найбільш важливих патофізіологічних процесів, які можливі при ушкодженні губ з проявами алергічних реакцій, слід зазначити також такі, які є зв'язаними з підвищеною чутливістю

червоної кайми губ до сонячного світла (актинічний хейліт) та з генетично детермінованим алергічним процесом – атопічний хейліт [3, с. 415-422]. Але якщо у відношенні алергічного компонента таких хейлітів патофізіологічні механізми їх розвитку з'ясовано у великому обсязі, то залишаються недостатньо вивченими інші важливі процеси, які відбуваються на молекулярному, клітинному, міжклітинному і системному рівнях при цих захворюваннях.

Мета дослідження. З'ясувати роль мікробних факторів та дефензинів в механізмах розвитку екзематозних хейлітів.

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходилося 52 хворих на хейліти, які спричинені мікробною екземою (у 25), себорейною екземою (у 12), контактним екзематозним процесом (у 15). Усі обстежені пацієнти були особами молодого віку (від 18 до 25 років, чоловічої статі – 23, жіночої – 29). У крові хворих методом проточної цитометрії (моноклональні анти-NHP-атитіла, «Hy Cult Biotechnology») досліджували вміст α -дефензинів. Контрольну групу складали 35 практично здорових осіб-добровольців, репрезентативних за статтю та віком. Статистичну обробку отриманих даних проводили на персональному комп'ютері з використанням ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0».

Результати та їх обговорення. Аналіз причин появи алергічного ушкодження губ у обстежених пацієнтів свідчив про те, що розвитку мікробної екземи найбільш часто сприяла наявність у хворих стрептодермії, при себорейній екземі – наявність інших проявів себореї а також акне (перш за все – конглобатних та абсцедуючих форм), при контактному екзематозному процесі – підвищена чутливість до складу губної помади (у 4), косметичних кремів по догляду за шкірою обличчя (у 11).

У всіх обстежених рівні досліджуваних α -дефензинів у периферичній крові були достовірно ($p < 0,05$) зниженими у порівнянні з контрольною групою практично здорових осіб. В той же час, проведення кореляційного аналізу між змінами рівнів у крові дефензинів та наявністю супутньої патології з боку органів ШКТ свідчать про більш тяжкий перебіг клінічних проявів ушкодження шкіри у пацієнтів з наявністю такої патології (у 23), що проявлялося розвитком проявів піогенізації (у 11) та/або розповсюдженням патологічного процесу з ушкодженої шкіри губ на прилеглі ділянки шкіри обличчя.

Ці дані свідчать про необхідність нових підходів як до діагностики, так і до складання плану лікування та профілактики хворих на алергічні ушкодження губ. В сучасний період в шкірі (у тому числі – червоної кайми губ) розрізняють дві нейроімуноендокринні одиниці, які розділені базальною мембраною і є тісно зв'язаними двоспрямованими комунікаціями не тільки за рахунок розчинних факторів (що проникають через базальну мембрану), але й за рахунок сенсорної іннервації.

Особливу роль при цьому у відношенні екзематозного хейліту можуть відігравати опасисті клітини та клітини Лангерганса, у зв'язку з наявністю їх близького контакту з нервовими закінченнями в шкірі. Вони ж можуть відігравати роль важливих координаторів місцевої нейроендокринної активності. В той же час, роль таких координаторів можуть набувати і епітеліальні клітини шкіри червоної кайми губ у разі безпосереднього впливу на них пошкоджуючих агентів, у тому числі – мікробного походження. Така активність епітеліальних клітин призводить до виділення ними різноманітних про- та протизапальних факторів, які можуть відігравати роль атрактантів для Т-лімфоцитів (інтерлейкін-8 та ін.), прозапальних медіаторів (інтерлейкіни-1 та 6,

фактор некрозу пухлин альфа та ін.), факторів, активуючих нейтрофіли чи забезпечуючих колонієстимулюючі і інші ефекти [6]. Але, не зважаючи на те, що в результаті активації епітеліальні клітини можуть набути рис антигенпрезентуючих клітин (АПК), ця їх функція не може вважатися повноцінною (так звані «непрофесійні АПК»), так як в цей час ними експресується недостатній спектр молекул для презентації пептидних антигенів. До того ж, при стресових впливах (а «стресову» роль може виконувати і наявність власне висипки на червоній каймі губ, а також висипки на інших ділянках шкіри, спричиненої дерматозами, у тому числі такими як акне, які нерідко зустрічаються одночасно у осіб молодого віку) одним із важливих механізмів, що призводить до продукції клітинами шкіри сигнальних молекул, є розвиток і т. з. «нейрогенного» компоненту запалення. Сучасні дослідження показують, що у такому разі результатом взаємодії опасистих клітин із закінченнями нервів шкіри може бути розвиток такого важливого процесу як деградація локально вироблених нейропептидів, а не тільки регуляція їх інтерналізації та зворотного захвату нервовими клітинами [4, с. 42-48].

У відношенні сенсibiliзації та розвитку реакції запалення в шкірі червоної кайми губ при мікробній екземі значну роль відіграє те, що так звані «професійні АПК» (у тому числі – клітини Лангерганса) використовують еволюційно закріплений набір рецепторів розпізнавання молекулярних паттернів, зокрема – ліпополісахаридів та/чи пептидогліканів, а також рецептори молекул, які полегшують функції антигенпрезентації (опсонінів системи комплементу та ін.). Речовини мікробного походження, поряд із такими цитокінами як інтерлейкін-1 бета та фактор некрозу пухлин альфа активують, до того ж і міграцію клітин Лангерганса до лімфатичних вузлів. Саме під час міграції цих клітин і відбувається їх трансформація із фагоцитів у

власне клітини АПК, і саме в цей період їх називають по-різному («вуальові» клітини та ін.), чим і пояснюється та патогістологічна картина, яку виявляють дослідники у хворих при ушкодженні губ: в запальному інфільтраті знаходять лімфоцити, гістіоцити, плазмоцити, а у разі клінічних проявів нагноювання – і нейтрофіли [5, с. 23-25]. В той же час, сучасні імуногістохімічні дослідження свідчать про те, що клітини Лангерганса в шкірі при її алергічному ушкодженні забарвлюються антитілами до субстанції Р, соматостатину та деяких інших сигнальних пептидних молекул. Рецептори до нейрокінінів, окрім клітин Лангерганса, експресують також епітеліоцити, опасисті та ендотеліальні клітини, фібробласти, що на думку М. А. Пальцева та И. М. Кветного [6, с. 454-461], може свідчити про вплив відповідних пептидних сигнальних молекул на комплекс патофізіологічних змін при екзематозних хейлітах – стимуляцію проліферації клітин, утворення нових судин, дегрануляцію опасистих клітин, продукцію/виділення прозапальних цитокінів та інших молекул міжклітинних взаємодій (адгезинів, інтегринів, селектинів і т. п.). В той же час, у останні роки встановлено, що антигенпрезентуючі клітини спроможні до презентації не тільки пептидних антигенів, але й ліпідних (як власних, так і мікробних) Т-клітинам. Їх презентуюча функція у відношенні наївних лімфоцитів супроводжується появою клонів ефекторних лімфоцитів до певних антигенів із появою на лімфотарних клітинах рецепторів, ідентичних TCR (клональна експансія). Надзвичайно важливим є те, що у останні роки виявлено спроможність клітин Лангерганса до експресії і т. з. «антимікробних» нейропептидів (нейропептид V, пептид VV). Але функції місцевої нейроендокриноімунної регуляції є тісно зв'язаними із загальною (єдиною) нейроендокриноімунною регулюючою системою організму. Є експериментальні дані у відношенні того, що такі гормони гіпофізу як

альфа-меланостимулюючий та адренокортикотропний також здійснюють імунотропні ефекти і у разі їх системного чи місцевого використання може не тільки пригноблюватися розвиток контактної гіперчутливості (як у фазу її індукції, так і ефекторну фазу), але й може розвиватися толерантність до гаптенів (один із механізмів т. з. «кутанної толерантності») [7, с. 127-129].

В той же час слід враховувати, що губи, як і інші органи ротової порожнини, є складовою частиною загального плану будови травного тракту, а їх пошкодження можуть бути тісно зв'язаними з функціональними розладами та іншими захворюваннями ШКТ [8, с. 332-339]. І навпаки, багато розладів з боку органів ШКТ можуть залежати від патології органів ротової порожнини. Зокрема, продукція епідермального фактору росту починається вже з ендокринних клітин великих слинних залоз, але цей фактор має значний вплив і на регенерацію клітин епітелію в слизовій оболонці шлунку та кишечника. Виявлений в шкірі (у тому числі – червоної кайми губ) нейропептид субстанція Р виявляється також і в ЕС-клітинах шлунку та кишечника, причому цей неопіоїдний нейропептид стимулює діяльність не тільки слинних залоз, але й моторику тонкої кишки, у той же час він знижує шлункову секрецію.

Г. Н. Дранник [7, с. 81-84] звертає увагу на те, що слизова оболонка порожнини рота входить до складу загальної імунної системи слизових оболонок (MAIS: Mucosa-Associated-Immune-System). Але вона, як і інтегральна імунна система, розподіляється на вроджений (неспецифічний) та набутий (специфічний, адаптивний) імунітет. До важливих гуморальних ланок вродженого (неспецифічного) імунітету відноситься більше 700 факторів (лізоцим, лактоферин, муцини та ін.), у тому числі – й дефензини, яким відводиться значна роль як антимікробним білкам, які впливають на

регуляцію складу і локалізацію мікрофлори в її «нішах». Мікрофлора, у свою чергу впливає на «переключення» імунної системи з функцій Th2 на функцію Th1, що й спостерігається при екзематозних хейлітах (т. з. Th2→Th1 девіація) та створенню толерантності до антигенів мікробіоти. Але крім того вона ж впливає на розвиток запалення (ефективність розпізнавання та елімінації бактеріальних патогенів), координацію запальних механізмів за допомогою активації PRAR γ [9, с. 315-322; 10, с. 6523-6539].

Висновки. Отримані нами дані свідчать про залежність механізмів розвитку екзематозного процесу в шкірі червоної кайми губ від пошкоджуючого впливу на неї різноманітної її мікрофлори, яка активується у разі прогресування «фонових» захворювань, перш за все таких як стрептодермія, себорея, акне. Достовірно частіше ці механізми «спрацьовують» у разі наявності у обстежених пацієнтів супутньої патології з боку органів ШКТ, особливо при одночасному значному зниженні рівнів таких важливих антимікробних гуморальних факторів вродженого імунітету як дефензини. Це потребує подальшого вивчення проблеми взаємозалежностей ушкоджень органів порожнини рота, ШКТ та шкіри з метою внесення корекції в індивідуальні плани лікування хворих та профілактики у них розвитку алергічних процесів на шкірі.

Література:

1. Хейліти / В. І. Степаненко, М. О. Дудченко, М. М. Шупенько, О. О. Сизон // *Дерматологія, венерологія: підручник* / ред. проф. В. І. Степаненка. – К.: КІМ, 2012. – С. 422-436.
2. Скрипкин Ю. К. *Кожные и венерические болезни* / Ю. К. Скрипкин, А. А. Кубанова, В. Г. Акимов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 544 с.

3. Мавров И. И. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии: руководство для врачей, интернов, студентов / И. И. Мавров, Л. А. Болотная, И. М. Сербина. – Харьков: Факт, 2007. – 792 с.
4. Бочарова В. В. Нейрогенные аспекты воспалительной реакции кожи при угревой болезни / В. В. Бочарова В. В. // Дерматологія та венерологія. – 2015. - № 2. – С. 42-48.
5. Гистопатология и клиническая характеристика дерматозов / Г. С. Цераудис, В. П. Федотов, А. Д. Дюдюн, В. А. Туманский. – Днепропетровск; Харьков; Запорожье, 2004. – 536 с.
6. Пальцев М. А. Руководство по нейроиммуноэндокринологии / М. А. Пальцев, И. М. Кветной. – М.: Медицина, 2006. – 384 с.
7. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей / Г. Н. Дранник. – К.: ООО Полиграф плюс, 2010. – 552 с.
8. Гистология. 2-е изд., перераб. и доп. / ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Челышева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 672 с.
9. Мамчур В. И. Дефензины – эндогенные пептиды с антиинфекционными и противоопухолевыми свойствами (обзор литературы) / В. И. Мамчур, А. Э. Левых // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2, ч. 3 (58). – С. 315-321.
10. Christensen H. M., Frystyk J., Faber J. [et al.] α -Defensins and outcome in patients with chronic heart failure // Eur. J. Heart Fail. – 2012. – V. 52. – P. 9-11.

References:

1. Kheylity / V. I. Stepanenko, M. O. Dudchenko, M. M. Shupen'ko, O. O. Syzon // Dermatologiya, venerologiya: pidruchny`k / red. prof. V. I. Stepanenka. – K.: KIM, 2012. – S. 155-183.

2. *Ckripkin Yu. K. Kozhnye i venericheskie bolezni / Yu. K. Skripkin, A. A. Kubanova, V. G. Akimov. – M.: GEHOTAR-Media, 2009. – 544 s.*
3. *Mavrov I. I. Osnovy diagnostiki i lecheniya v dermatologii i venerologii: rukovodstvo dlya vrachej, internov, studentov / I. I. Mavrov, L. A. Bolotnaya, I. M. Serbina. – Har'kov: Fakt, 2007. – 792 s.*
4. *Bocharova V. V. Nejrogennye aspekty vospalitel'noj reakcii kozhi pri ugrevoj bolezni / V. V. Bocharova V. V. // Dermatologiya ta venerologiya. – 2015. - № 2. – S. 42-48.*
5. *Gistopatologiya i klinicheskaya harakteristika dermatozov / G. S. Ceraidis, V. P. Fedotov, A. D. Dyudyun, V. A. Tumanskij. – Dnepropetrovsk; Har'kov; Zaporozh'e, 2004. – 536 s.*
6. *Drannik G. N. Klinicheskaya immunologiya i allergologiya: posobie dlya studentov, vrachej-internov, immunologov, allergologov, vrachej lechebnogo profilya vseh spetsialnostey / G. N. Drannik. – K.: OOO Poligraf plyus, 2010. – 552 s.*
7. *Paltsev M. A. Rukovodstvo po neyroimmunoendokrinologii / M. A. Paltsev, I. M. Kvetnoy. – M.: Meditsina, 2006. – 384 s.*
8. *Gistologiya. 2-e izd., pererab. i dop. / red. EH. G. Ulumbekova, Yu. A. Chelysheva. – M.: GEHOTAR-MED, 2002. – 672 s.*
9. *Mamchur V. I. Defenzyny – ehndogennye peptidy s antiinfekcionnymi i protivopuholevymi svojstvami (obzor literatury) / V. I. Mamchur, A. Eh. Levyh// Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik. – 2012. – T. 15, № 2, ch. 3 (58). – S. 315-321.*
10. *Christensen H. M., Frystyk J., Faber J. [et al.] α -Defensins and outcome in patients with chronic heart failure // Eur. J. Heart Fail. – 2012. – V. 52. – P. 9-11.*