

УДК: 616.5-002-022.7-003.9

В. Є. Гладчук, * В. А. Бочаров, ** В. В. Бочарова РЕПАРАЦІЙНА СКЛАДОВА ІНФЕКЦІЙНОГО ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ШКІРИ ТА ЇЇ МОДУЛЯЦІЯ

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького; *Запорізький державний медичний університет; **Одеський медичний інститут Міжнародного гуманітарного університету

Гладчук В.Є., Бочаров В.А., Бочарова В.В. Репараційна складова інфекційного запального процесу шкіри та її модуляція // Український медичний альманах. – 2014. – Том 17, № 3. – С. 19-22.

Стаття присвячена з'ясуванню можливості посилення репаративно-регенеративних процесів у хворих на епідермофітію стоп шляхом використання ербісолу як до моменту регресу висипки в основному вогнищі ушкодження шкіри міжпальцевих складок стоп, так і в подальші 10 днів після регресу клінічних проявів з метою відновлення її функціонального стану. Проаналізовано механізми ефективності використання даного імуномодулятора при цьому мікозі.

Ключові слова: інфекційний процес, запалення, репарація, ербісол.

Гладчук В.Е., Бочаров В.А., Бочарова В.В. Репарационная составляющая инфекционного воспалительного процесса кожи и ее модуляция // Украинский медицинский альманах. – 2014. – Том 17, № 3. – С. 19-22.

Статья посвящена выяснению возможности усиления репаративные-регенерационных процессов у больных эпидермофитией стоп путем использования эрбисола как до момента регресса сыпи в основном очаге повреждения кожи межпальцевых складок стоп, так и в последующие 10 дней после регресса клинических проявлений с целью восстановления ее функционального состояния. Проанализированы механизмы эффективности использования данного иммуномодулятора при этом микозе.

Ключевые слова: инфекционный процесс, воспаление, репарация, эрбисол.

Gladchuk V.E., Bocharov V.A., Bocharova V.V. Reparations component infectious inflammation of the skin and its modulation // Украинский медицинский альманах. – 2014. – Том 17, № 3. – С. 19-22.

The article is devoted to clarify the possibilities of strengthening reparative-regenerative processes in patients with athlete's foot by using as Erbisol until recourse rash mainly outbreak of skin damage interdigital folds stop, and in the next 10 days after the regression of clinical manifestations in order to restore its functional state. The mechanisms for effective use of this immunomodulator with mycosis.

Key words: infectious process, inflammation, repair, Erbisol.

Вступ. На сьогодні більшість вчених дотримуються поглядів про те, що при ушкодженні клітин (тканин) організму людини практично одночасно розпочинаються процеси, які спрямовані як на ліквідацію пошкоджуючого фактора/ів (власне – «запалення»), так і на ліквідацію наслідків такого пошкодження (репарація). В той же час, саме репараційна складова запально-репаративного процесу досліджена вкрай недостатньо [1, 2].

Не тільки корекція імунопатологічних механізмів розвитку захворювань шкіри, але й оптимізація в ній відновлювальних процесів залишаються бути актуальною науковою та клінічною задачею, так як незважаючи на використання різних імуномодуляторів (левамизол, цитомедіни, цитокіни, гепон, рекомбінантні інтерферони та ін.) ефективність їх виявилася не високою. Висловлюються пропозиції щодо удосконалення способів використання відповідних засобів, наприклад, їх мезотерапевтичне інтрадермальне введення [3].

У виборі напрямків лікування, спрямованих на посилення репараційної складової запально-репаративного процесу, можуть сприяти дослідження, проведені в геронтологічній косметології. Передчасне старіння, як і більшість естетичних проблем людини, супроводжується низкою порушень імунних фізіологічних реакцій в шкірі (хроностаріння): зниження кількості клітин Лангерганса і збільшення моноклеарної інфільтрації; зміни продукції імуноцитами цитокінів,

які впливають на проліферацію та диференціювання клітин та ін. Зокрема, при хроностарінні шкіри використовується методика біоревіталізації – внутрішньодермальні ін'єкції нативної чи модифікованої гіалуронової кислоти. Ефективною є і методика, коли гіалуронова кислота вводиться у складі різноманітних коктейлей. У такому разі під дією тканинних гіалуронідаз та вільних радикалів відбувається її деградація з накопиченням низькомолекулярних фрагментів та олігосахаридів, що підвищує експресію гіалуронзв'язуючих рецепторних білків на поверхні як «професійних» імуноцитів, так і фібробластів та кератиноцитів; після реакцій зв'язування відбувається: 1) каскад внутрішньоклітинних реакцій – синтез цитокінів та факторів росту; 2) міграція різних типів клітин в зону ін'єкції; 3) стимуляція проліферації фібробластів; 4) синтез колагену, еластину та гіалуронової кислоти; 5) ріст нових судин. Тобто, спостерігаються процеси ревіталізації, активації імунної функції клітин шкіри, якісне оновлення компонентів екстрацелюлярного матриксу [3, 4].

Але, з урахуванням того, що подібні лікувальні процедури інколи супроводжуються ускладненнями (у тому числі – і алергічними), існує необхідність інших підходів до посилення репараційної складової при ушкодженнях шкіри (особливо – інфекційного генезу).

Наше дослідження є фрагментами комплексних НДР Донецького національного медичного університету ім. М. Горького, Одеського

медичного інституту Міжнародного гуманітарного університету та Запорізького державного медичного університету.

Мета роботи – підвищення ефективності лікування хворих на мікози стоп шляхом використання імуномодулятора, який впливає як на власне «запалення», так і на «репараційну» складову запально-репаративного процесу (ербісол).

Матеріали та методи. Проведено порівняльний аналіз динаміки висипки на шкірі у гірників вугільних шахт, хворих на мікоз стоп, діагноз якого встановлювався на підставі об'єктивного обстеження та підтверджувався лабораторно (використовували стандартні бактеріологічні та культуральні методи). Під спостереженням знаходилось 105 гірників вугільних шахт, чоловіків, хворих на мікоз стоп, лікованих стандартним методом (50 – порівняльна група) та комплексно, з використанням ербісолу (55 – основна група); групи були репрезентативними за основними клінічними та анамнестичними ознаками (вік, професія, стаж роботи, діагноз, давність захворювання).

Критеріями вибору для призначення ербісолу було те, що цей препарат відноситься до одного з патогенетично обґрунтованих методів імуномодуляції: пептиди, що входять до його складу, активують еволюційно сформовані контролюючі системи, які відповідають як за пошук патологічних змін, так і їх виправлення, реалізуючи ці обидва стратегічних напрямки імунними шляхами знешкодження аномальних клітин та тканин і прискорення їх відновлення. Не виключено, що саме те, що ербісол є «природним» не гормональним комплексом, виділеним із ембріональної тканини тварин і забезпечує йому можливість «включення» також в «природний» комплекс відповіді на пошкодження.

Результати та їх обговорення. Зі 105 обстежених хворих на епідермофітію стоп інтертригінозна форма захворювання спостерігалась у 54 (51,4%), при цьому в міжпальцевих складках стоп відмічалась ерозія, тріщини, відшарування мацерованого епідермісу, рожево-червона блискуча мокнуча поверхня шкіри, по периферії вогнища ушкодження епідермісу нависав у вигляді бахромки.

У 23 (21,9%) відмічалась прояви дисгідротичної форми епідермофітії стоп: наявність пухирів та пухирців на склепінні з прозорою, дещо клейкою рідиною; в таких елементах із розірваною покривкою на більшості з них були білісуваті обривки епідермісу по периферії; на шкірі спостерігались також ерозії, незначне мокнуття, кірки.

У 28 (26,7%) діагностувалась змішана форма епідермофітії стоп з поєднанням клініки вищезазначених форм. При всіх формах у пацієнтів відмічалась сверблячка шкіри в місцях її ушкодження.

В результаті проведення лікування висипка на шкірі уражених ділянок міжпальцевих скла-

док стоп практично повністю регресувала у хворих, що отримували лікування тільки стандартним методом (порівняльна група) у середньому на 15-17-й день, а у пацієнтів, які отримували одночасно перші 10 днів і ербісол (по 2 мл 2 рази на добу – вранці та ввечері) – у середньому на 8-10-й день (основна група).

З метою повного відновлення функцій цих ділянок шкіри основній групі хворих ербісол продовжували призначати і в наступні 10 днів (в тій же дозі, але 1 раз на добу). При диспансерному спостереженні за пацієнтами протягом року рецидиви захворювання в порівняльній групі відмічались у 47 (85,5%), в основній – у 12 (21,8%).

З урахуванням механізмів дії ербісолу можна стверджувати, що при епідермофітії цей препарат виявився ефективним імуномодулятором (тобто, як і при багатьох інших захворюваннях, в патогенезі яких мають місце ознаки вторинного імунодефіциту, у тому числі – в онкологічній практиці).

В той же час, можна припустити, що не всі механізми дії цього препарату, які зазначені в інструкції, з'ясовано остаточно чиним [5]. Наш досвід динаміки регресу висипки при лікуванні хворих на різні форми епідермофітії стоп (достовірно більш швидша при застосуванні ербісолу), та значне зменшення можливості подальших рецидивів захворювання, свідчить про важливість впливу цього препарату на різні сторони запально-репаративного процесу (рисунок).

Не виключено, що з боку ланцюгів природного та адаптивного імунітету може відбуватися низка подій, які схематично наведені на рисунку. У разі мацерації шкіри стоп за умов роботи гірників вугільних шахт відбувається колонізація пошкоджених її ділянок патогенними грибами (пункт 1 рисунку). У відповідь на це організм спрямовує у вогнище пошкодження весь арсенал клітин «першої лінії захисту», які є представниками природного (вродженого) імунітету (нейтрофіли, моноцити, макрофаги, різновиди дендритних клітин).

Зазвичай зазначають [1, 2, 5], що клітини системи мононуклеарних фагоцитів можуть виконувати подвійну функцію: з одного боку – безпосередньо захищають організм від чужорідних речовин (патогенів) за допомогою фагоцитозу та антитілозалежного клінінгу, з іншого – ці клітини здатні взаємодіяти з лімфоїдними клітинами, «включаючи» та регулюючи механізми специфічного адаптивного імунітету за рахунок презентації чужорідного антигенного матеріалу Т-лімфоцитам та продукції цитокінів (пункти 2-5 рисунку).

Найважливішою особливістю тканинних макрофагів є здатність до міграції та хемотаксису (локомоторні функції). Хемотаксис здійснюється направлено, при цьому орієнтирами слугують хемоаттрактанти (фрагменти системи комплементу, глобуліни сироватки крові, лім-

фокіни, продукти деградації фібрину, колагену, різноманітних клітин та ін.). Але до цього процесу «підключаються» фактори, які інгібують міграцію та затримують макрофаги в зоні запалення (інтерферони, гіалуринова кислота та ін.) – пункти 6-9 рисунку.

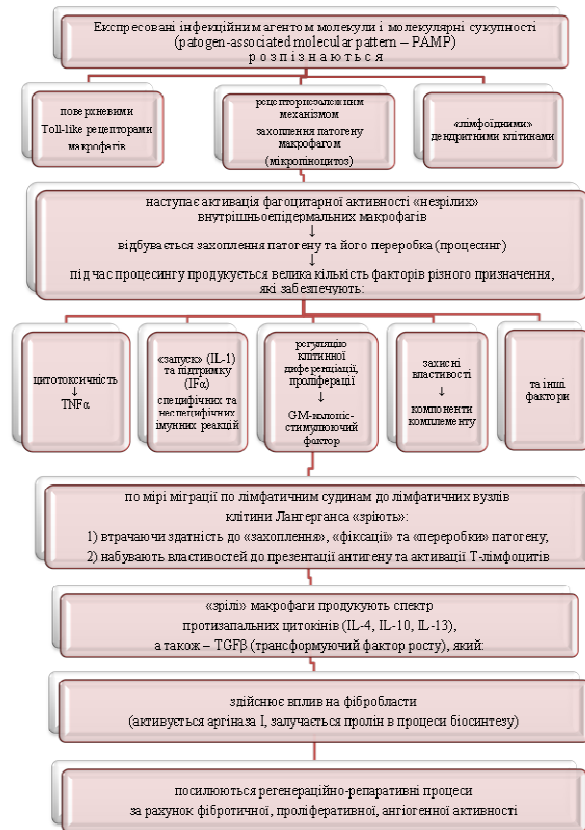


Рисунок. «Репараційна складова» активності макрофагів при інфекційних дерматозах

Таким чином, на рисунку показано, що «ключовою» клітиною, на яку спрямовано вплив ербісолу, є макрофаг. На першому етапі своєї дії препарат активує саме його, що впливає на модуляцію клітинної імунної відповіді (з боку N- та T-кілерів, а також – T-лімфоцитів) і «запуск» регенеративно-репаративних процесів. Ініціація цих механізмів в значній мірі залежить від про-фібротичних факторів росту, які синтезуються макрофагом та активізують фіброгенез, проліферацію фібробластів та утворення ними екстрацелюлярного матриксу дерми. Крім того, макрофаг «розчищає шлях» для спрямування регенеративно-репараційних процесів, так як за допомогою своїх прозапальних цитокінів «знешкоджує пошкоджених» (тобто – змінені кератиноцити).

Надзвичайно важливою в регуляції гомеостазу є також секреторна функція макрофагів. До їх численних секреторних продуктів (ферменти, інгібітори ферментів, компоненти комплексу, ейкозаноїди та ін.) належать також цитокіни, які володіють регуляторними та захисними властивостями. Особливе значення при цьому мають фактори, які впливають на клітинне ди-

ференціювання та проліферацію (гранулоцитарно-моноцитарний колонієстимулюючий), цитотоксичність (фактор некрозу пухлини), регуляцію розвитку специфічних та неспецифічних імунних реакцій (інтерлейкін-1, альфа-інтерферон) та ін. Різновидом макрофагів в шкірі є внутрішньо-епідермальні дендритні макрофагоцити (клітини Лангерганса), які володіють високою антигенперероблюючою властивістю, тривало зберігають антигенну інформацію та здатні презентувати антиген для розпізнавання T-лімфоцитами. В останні роки крім цих дендритних клітин мієлоїдного походження виявлені й інші («лімфоїдні»). Якщо в стадії «дозрівання» дендритна клітина здійснює захоплення та переробку патогену, а також – міграцію в регіонарний лімфовузол, то в «зрілому» стані вона втрачає попередні властивості, а набуває здатності до презентації антигену для розпізнавання найвним CD4⁺ та CD8⁺-T-лімфоцитам (рисунок).

Крім макрофагів (дендритних клітин шкіри) на репаративні процеси впливають і лімфоцити. Це здійснюється завдяки своєрідному набору рецепторів специфічних субпопуляцій цих клітин, тропності до шкіри та відповідних наборів синтезуємих ними цитокінів [1, 6]. Але відомо, що лімфоїдні клітини в шкірі мають певні особливості, і їм, перш за все, притаманні рециркуляція (постійний обмін між кров'ю, лімфою та лімфоїдною тканиною шкіри) та хомінг (заселення нових ділянок лімфоїдної тканини шкіри). При порушеннях цілісності бар'єру шкіри і проникненні в дерму патогенних мікроорганізмів асоційована з нею лімфоїдна тканина (SALT) реагує як єдина функціональна система [5].

Відмінності лімфоцитів в шкірі від циркулюючих в периферичній крові чітко визначаються при дослідженні їх популяційного складу методами імуногістохімії та «шкірного вікна» (підррахунок відсоткового вмісту клітин на відбитку з невеликої ділянки шкіри після видалення поверхневого шару епідермісу). Зокрема, за фізіологічних умов всі T-лімфоцити шкіри (CD3⁺ – 48%, CD4⁺ – 33%, CD5⁺ – 19%, CD22⁺ – 18%, CD25⁺ – 26%) мають специфічний загальний маркер – CLA (шкірний лімфоцитарний антиген), який, з однієї сторони, виконує функцію адгезивної молекули на мембрані, що забезпечує зв'язування T-лімфоцитів з ендотелієм посткапілярних венул шкіри для здійснення їх міграції в шкіру, а з іншої – роль рецептору, який контролює спорідненість T-клітин до шкіри. В крові циркулює 10-15% CLA-позитивних T-лімфоцитів, і, незважаючи на те, що для всіх їх характерним є експресія т. з. «шкірного T-клітинного хемоаттрактанту» (STACK), який власне і залучає ці клітини в шкіру з циркуляції, все ж таки рецепторний статус та функціональна активність субпопуляцій в цій популяції відрізняються. Крім того, більшість T-лімфоцитів шкіри здорової людини мають рецептори і до інших хемокінів, які контролюють їх міграцію.

Це є надзвичайно важливим моментом, тому що дозволяє Т-клітинам шкіри диференціюватись як за фізіологічних умов, так і при патології не тільки в цитотоксичні лімфоцити, але й в клітини пам'яті (CD45RO). Останні, експресуючи CLA, утворюються в лімфатичних вузлах, які здійснюють дренаж шкіри, а потім повертаються до неї при запаленні [7, 8, 9].

Біля третини лімфоцитів шкіри є Т-хелперами (CD4+). Але при запаленні змінюються співвідношення субпопуляцій цих клітин – підвищують активність Th1 з впливом на організм цитокінів, які вони продукують. Наявність в гетерогенній клітинній популяції двох різних пулів лімфоцитів (рециркулюючого і специфічних лімфоцитів шкіри) і пояснює ті факти, що Т-лімфоцити шкіри приймають активну участь в різних імунних подіях: у процесах диференціювання в цитотоксичні клітини чи клітини пам'яті; збереженні балансу між субпопуляціями Т-хелперів (Th1 та Th2); підтримці балансу усєї популяції рециркулюючих та специфічних лімфоцитів шкіри.

Останні дослідження свідчать також про те, що не тільки Th1 та Th2 регулюють (відповідно) клітинну та гуморальну ланки імунітету, але і виявлені Th3 регуляторні лімфоцити, які не тільки керують імунною відповіддю, але й підтримують імунний гомеостаз. Серед різноманітних механізмів їх супресорної дії важливе місце займає секреція інгібуючих цитокінів IL-10 та TGFβ (трансформуючий фактор росту-бета). Тобто, цей останній цитокін продукується не тільки моноцитами-макрофагами, але й різними типами клітин, включаючи Т- (а також – В-) лімфоцити, що впливає на пригнічення росту та активності Т-клітин («негативний регулятор імунної відповіді»), і його підвищене утворення в організмі призводить до прискорення репаративних процесів. Таким чином, TGFβ після ліквідації інфекції пригнічує імунну відповідь, і навпаки – сприяє прискоренню процесів репарації.

Іншою клітинною популяцією, яка приймає активну участь в репаративних процесах, є нейтрофіли, кількість яких в нормальній шкірі незначна, але при розвитку запальних процесів в ній суттєво збільшується. Ці клітини продукують т. з. «нейтрофілокіни», за допомогою яких регулюють репаративні процеси шляхом взаємодії з макрофагами та кератиноцитами, а також – стимулюють секрецію фібробластами та лімфоцитами факторів росту, які, у свою чергу, індують проліферативну активність клітин регенеруючої тканини [6].

Таким чином, вивчення регулюючих факторів різного клітинного походження («макрофагального», «лімфоцитарного», «нейтрофільного») та функціональної повноцінності відповідних клітин можуть допомогти розкрити в певній мірі і механізми регенераторно-репараційних процесів в шкірі при її пошкодженнях (у тому числі – й інфекційного генезу).

Висновки: Проведені нами дослідження свідчать про те, що у хворих на епідермофітію стоп призначення в системі комплексної терапії ербісолу сприяє не тільки більш виразному протизапальному ефекту ніж при стандартному лікуванні, але й – прискорює регенераторно-репараційні процеси. Тобто, комплексно «спрацьовують» про-, протизапальні і репараційні механізми, що відповідає сучасній концепції цього патофізіологічного процесу. Це може бути обумовлено особливістю механізмів дії даного препарату – «включення» в еволюційно сформовані шляхи міжклітинних взаємодій при розвитку запалення і відновлення пошкоджених структур шкіри у разі її мікотичного інфікування.

Перспективою подальших досліджень може стати пошук препаратів подібної дії з метою їх призначення при інших дерматозах (у тому числі – при акне), а також – їх поєднання з додатковими засобами, спрямованими на профілактику розвитку ускладнень захворювання чи у випадках, коли ускладнення відбулися.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. Пальцев М. А. Руководство по нейроиммуноэндокринологии / М. А. Пальцев, И. М. Кветной. – М. : Медицина, 2006. – 384 с.
2. Проблемы иммунопатологии в дерматовенерологии / Н. В. Кунгуров, Н. М. Герасимова, М. М. Кохан, Н. К. Левчик // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2004. – № 2. – С. 30-34.
3. Михайлова Н. П. Иммунотропные эффекты гиалуроновой кислоты в дерматологии / Н. П. Михайлова, И. В. Кочурова, В. В. Базарный // Мезотерапия. – 2012. – № 1 (17). – С. 5-15.
4. Day A. J. Hyaluronan cross-linking: a protective mechanism in inflammation? / A. J. Day, C. A. de la Motte // Trends Immunol. – 2005. – V. 26. – P. 637-643.
5. 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.
6. Bollyky P. L. ECM components guide IL-10 producing regulatory T-cell (TR1) induction from effector memory T-cell precursors / P. L. Bollyky, R. P. Wu, B. A. Falk [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2011. – V. 108. – P. 7938-7943.
7. Dermatophytosis with concurrent lesions in distant locations. Prognostic and therapeutic significance / J. Larruskain, L. Piceiro, P. Idigoras, E. Pirez-Trallero // Enterm. Infect. Microbiol. Clin. – 2005. – V. 23. – P. 191-193.
8. Goueffic Y. Hyaluronan induces vascular smooth muscle cell migration through RHAMM-mediated P13K-dependent Rac activation / Y. Goueffic, C. Guilluy, P. Guerin [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2006. – V. 72. – P. 339-348.
9. Jackson D. G. Biology of the lymphatic marker LYVE-1 and applications in research into lymphatic trafficking and lymphangiogenesis / D. G. Jackson // APMIS. – 2004. – V. 112. – P. 526-538.

Надійшла 15.02.2014 р.

Рецензент: проф. С.Є.Казакова