

О.Е. Бекжанова,  
профессор, зав. кафедрой факультетской  
терапевтической стоматологии

Н.А. Юльбарсова,  
ассистент кафедры факультетской  
терапевтической стоматологии

Ташкентский государственный  
стоматологический институт

## Показатели функциональной активности эндотелия у пациентов с хронической рецидивирующей трещиной губ

**Резюме.** Установлено, что нарастание тяжести патологического процесса на красной кайме губ сопряжено с дисфункцией сосудистых эндотелиальных клеток, что приводит к увеличению концентрации индикаторов повреждения сосудистой стенки: десквамированных эпителиоцитов и веществ, вырабатываемых сосудистой стенкой — тромбомодулина и фактора Виллебранда — конечного продукта метаболизма оксида азота — нитрит-анионы и эндотелин-1. Полученные результаты указывают на патогенетическую взаимосвязь нарушений сосудистой стенки и развития хронической рецидивирующей трещины губ.

**Ключевые слова:** эндотелий сосудов, хроническая рецидивирующая трещина губ, эндотелиальная дисфункция, метаболиты оксида азота

**Summary.** It has been established that the severity of the pathological process on the red border is associated with dysfunction of vascular endothelial cells which leads to an increase in the concentration of indicators of damage to the vascular wall: desquamated epithelial cells and substances produced by the vascular wall thrombomodulin and the Willebrand factor of the end product of metabolism of nitric oxide nitrite nitroxide and endothelin-1. The results indicate a pathogenetic interconnection of disorders of the vascular wall and the development of chronic recurrent lip cracking.

**Key words:** vascular endothelium, chronic recurrent lip cracking, endothelial dysfunction, nitric oxide metabolites

В настоящее время регистрируется рост заболеваний красной каймы губ. По данным отдельных авторов, частота встречаемости заболеваний губ составляет от 3,2 до 25,9% [3, 7].

В патогенезе хронической рецидивирующей трещины губ (ХРТГ) принимают участие многие процессы организма. Согласно данным отдельных исследований, инициирующими факторами развития являются мтеофакторы, соматическая патология различного генеза, нервно-сосудистые нарушения, недостаточность нейротрофического обеспечения тканей, нарушения гемодинамики и микроциркуляции и нестабильность психоэмоциональной сферы [1, 2, 5, 8].

В свете основной концепции современной медицины, основанной на ассоциированности множества факторов риска как возможных причин развития, прогрессирования и сосуществования мультифакториальных заболеваний, развитие и прогрессирование ХРТГ можно рассматривать как реакцию на воздействие неблагоприятных внешних и внутренних факторов, приводящую к формированию патологического очага на красной кайме губ [4, 13, 14]. Это вызывает нарушение трофических процессов и микроциркуляции, провоцирует нарушения трофического обеспечения тканей и усугубляет течение процесса [6, 9, 10, 13]. Метаболические и нейропсихические сдвиги инициируют повреждение эндотелия, который является основным регулятором локального кровотока [3, 7, 11, 12, 14].

Тяжесть проявления на красной кайме губ системных процессов определяет цель исследования — оценку функционального состояния эндотелия сосудистой стенки при хронической рецидивирующей трещине губ.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 75 пациентов с ХРТГ (49 мужчин и 26 женщин) в возрасте  $45,6 \pm 2,1$  года, из которых образовали основную группу. В контрольную группу вошло 40 человек (27 мужчин и 13 женщин) в возрасте  $45,2 \pm 1,8$  года, не страдающих заболеваниями красной каймы губ.

Для оценки тяжести клинического течения ХРТГ использовали собственный метод, учитывающий выраженность болевых ощущений, симптомы интоксикации, размер и локализацию ХРТГ, степень кровоточивости, состояние краев трещины, состояние инфильтрата в основании трещины, болевые ощущения при бимануальной пальпации, состояние поверхности красной каймы губ, состояние поверхности трещины, количество трещин, наличие дополнительных элементов поражения, а также наличие сопутствующих заболеваний губ. Каждый признак оценивали по 3-балльной шкале от 0 — отсутствие признака или симптома — до 3 — максимальная выраженность симптома. Тяжесть течения ХРТГ для каждого пациента вычисляли как среднее арифметическое суммы набранных по отдельным показателям баллов и ранжировали на легкую — не более 1 балла, среднюю — от 1 до 2 баллов, и тяжелую — более 2 баллов.

Результаты клинических исследований показали, что в основной группе 11 пациентов страдали ХРТГ легкой степени, 24 — средней, и 40 — тяжелой степени тяжести.

Функциональную активность эндотелия оценивали по активности десквамации эндотелиоцитов методом фазово-контрастной микроскопии; концентрации стабильного метаболита оксида азота (NO), нитрит-аниона  $\text{NO}_2^-$ , в плазме крови спектрофотометрическим методом при помощи реактива Грисса; концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови иммуноферментным анализом при помощи набора Amersham (США); концентрации тромбомодулина иммуноферментным анализом с набором Thrombomodulin; фактору Виллебранда иммуноферментным анализом по ристоцетин-кофакторной активности в образцах цитратной крови с набором Technozym vWF:Ag ELISA.

Для выявления достоверности различий между группами по количественным параметрам использовали критерий Стьюдента. Для установления достоверности различий между группами по качественным параметрам использовали  $\chi^2$ -критерий Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В физиологическом состоянии продуцируемые эндотелием биологически активные вещества поддерживают адекватный уровень микроциркуляции, что обеспечивает нормальный уровень местного кровотока и трофику органов. Нарушение структурной организации эндотелия инициирует продукцию агрегантов, коагулянтов и вазоконстрикторов, поддерживая патологический процесс.

Проведенными исследованиями установлено, что нарастание тяжести патологического процесса на красной кайме губ сопряжено с дисфункцией сосудистых эндотелиальных клеток (см. таблицу и рисунок). Индикаторами повреждения сосудистой стенки являются выраженность десквамации эпителиоцитов и веществ, вырабатываемых сосудистой стенкой — тромбомодулина и фактора Виллебранда. Полученные результаты указывают на повреждение эпителиоцитов при увеличении тяжести ХРТГ. Так, при легкой степени трещины губ десквамация эпителия превысила значения контрольной группы на 40,54%; при течении средней тяжести — на 67,57% и при тяжелой степени — на 80,78%.

Концентрация тромбомодулина оказалась статистически значимо увеличена на 40,78, 58,25 и 76,70%. Физиологическая роль тромбомодулина заключается в связывании тромбина, что способствует высвобождению тканевого активатора плазминогена, оказывая антитромбогенное действие. Установленное нами значимое повышение концентрации тромбомодулина свидетельствует о дисфункции эндотелия и нарушении

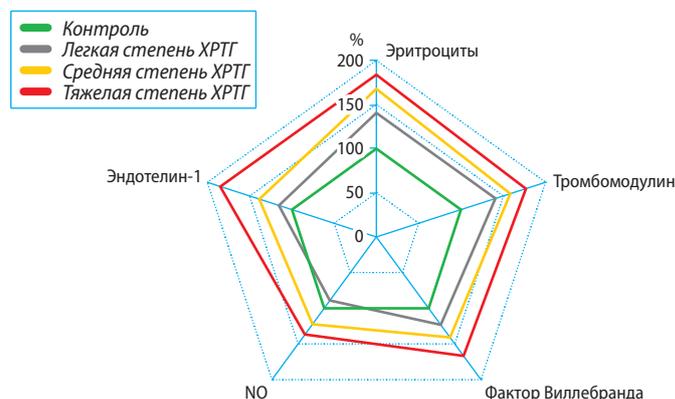
вклада эндотелия в поддержание церебрального внутрисосудистого гемостаза.

Фактор Виллебранда стимулирует начало тромбообразования: способствует прикреплению рецепторов тромбоцитов к коллагену и фибронектину сосудов, а также друг другу, т.е. усиливает адгезию и агрегацию тромбоцитов. Синтез и выделение фактора Виллебранда возрастает под влиянием вазопрессина при повреждении эндотелия. В наших исследованиях показано увеличение концентрации фактора Виллебранда на 23,25, 40,77 и 66,76% соответственно при легкой, средней тяжести и тяжелой степени течения ХРТГ.

Главную роль в поддержании тонуса микрососудов и обеспечении вазотонического гомеостаза отводят секретируемым эндотелием NO и эндотелину-1. В нормальных условиях NO способен поддерживать состояние физиологической вазодилатации. Полученные нами результаты указывают на изменение метаболизма оксида азота. При этом при легкой степени ХРТГ снижение концентрации NO на 11% отражает уменьшение его синтеза эндотелиоцитами сосудистой стенки. Статистически достоверно повышенное содержание NO в сыворотке крови на 22,43% при средней тяжести и на 36,88% при тяжелой степени течения, наблюдаемое в нашем исследовании, может быть обусловлено повышенной экспрессией индуцибельной iNOS-синтазы при действии неблагоприятных факторов, способствующих поддержанию провоспалительного статуса в организме [13]. Активация iNOS приводит к образованию

Показатели функциональной активности эндотелия у пациентов с ХРТГ

Показатель	Контроль	Степень ХРТГ		
		легкая	средняя	тяжелая
Эндотелиоциты, $10^6$ клеток/мл	0,37±0,01	0,52±0,02	0,62±0,03	0,68±0,03
Тромбомодулин, нг/мл	1,03±0,04	1,45±0,06	1,63±0,08	1,82±0,08
Фактор Виллебранда, %	78,32±2,65	96,51±3,58	110,75±5,25	130,61±6,02
NO, моль/л· $10^{-6}$	3,94±0,15	3,51±0,13	4,82±0,71	5,32±0,18
Эндотелин-1, моль/л· $10^{-15}$	0,13±0,01	0,15±0,03	0,18±0,07	0,24±0,01



Показатели эндотелиальной дисфункции в динамике нарастания тяжести клинического течения ХРТГ в процентах относительно контрольной группы

пероксинитрита ( $O=N-O-O^-$ ), высокоагрессивного радикала, усугубляющего дисфункцию эндотелия и способствующего дисбалансу между образованием вазодилататоров и вазоконстрикторов [10].

Концентрация эндотелина-1, обладающего вазоконстрикторным действием, увеличивалась пропорционально нарастанию тяжести поражения красной каймы губ: у пациентов с легким течением — на 15,38%, при среднем — на 38,46%, и при тяжелом течении — на 84,62%.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как видно из результатов исследования, ХРТГ характеризуется сложным и многокомпонентным патогенезом, обуславливающим частые рецидивы. Установлено, что нарастание тяжести патологического процесса на красной кайме губ сопряжено с дисфункцией сосудистых эндотелиальных клеток, что определяет пути патогенетической терапии.

## ЛИТЕРАТУРА:

- 1. Брусенина Н.Д., Рыбалкина Е.А.** Способ лечения хронических рецидивирующих трещин губ и сочетаний хронических рецидивирующих трещин губ с эксфолиативным или атопическим хейлитами. — Патент РФ на изобретение № 2227017. — МГМСУ. — Действ. с 24.12.2002 по 26.12.2007.
- 2. Гажва С.И., Дятел А.В.** Распространенность заболеваний слизистой оболочки красной каймы губ у взрослого населения Нижегородской области. — *Фундаментальные исследования*. — 2014; 10 (ч. 6): 1076—80.
- 3. Дятел А.В., Хахилева О.С.** Особенности стоматологической заболеваемости слизистой оболочки полости рта и губ населения промышленного города. — В сб. тр. конф. «Наука, образование, общество: проблемы и перспективы развития» 28 февраля 2014 г. — Тамбов: Бизнес-Наука-Общество, 2014. — С. 141—144.
- 4. Егоров М.А., Мухамеджанова Л.Р., Кулагин Р.Н., Кузнецова Р.Г.** Информативность определения биомаркеров p53 и Ki-67 у пациентов с плоскоклеточным раком губы. — *Практическая медицина*. — 2013; 1—2 (69): 36—9.
- 5. Егоров М.А., Мухамеджанова Л.Р., Фролова Л.Б.** Красная кайма губ как индикатор системных заболеваний. — *Dental Magazine*. — 2014; 8 (128): 88—90.
- 6. Киржинова Е.М., Сирак А.Г., Демурова М.К.** Гемодинамика и функциональное состояние сосудистой системы красной каймы губ при хейлитах. — *Современные проблемы науки и образования*. — 2014; 6: 1009.
- 7. Киржинова Е.М.** Гемодинамические и микробиологические аспекты местной терапии самостоятельных заболеваний красной каймы губ: автореф. дис. ... к.м.н. — Волгоград, 2015. — 21 с.
- 8. Крихели Н.И., Брусенина Н.Д., Рыбалкина Е.А.** Заболевание губ: этиология, патогенез, клиника, современные методы лечения. — *Вестник эстетической медицины*. — 2013; 1: 76—82.
- 9. Луцкий И.С., Лютикова Л.В., Луцкий Е.И.** Патологические механизмы формирования эндотелиальной дисфункции в условиях хронического стресса. — *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. — 2017; 1(57): 37—42.
- 10. Рыбалкина Е.А.** Значение нейрососудистых нарушений в развитии хронических рецидивирующих трещин губ: автореф. дис. ... к.м.н. — МГМСУ, 2002. — 24 с.
- 11. Сирак С.В., Щетинин Е.В., Киржинова Е.М., Игнати-ади О.Н., Демурова М.К., Вафиади М.Ю., Тимофеев С.В.** Исследование гемодинамики и функционального состояния сосудистой системы красной каймы губ в норме и при патологии (экспериментальное исследование). — *Медицинский вестник Северного Кавказа*. — 2014; 4: 352—5.
- 12. Шаврин А.П., Головской Б.В.** Взаимосвязь психоэмоциональных нарушений с увеличением толщины комплекса интима-медиа и развитием сосудистого микрооспадения. — *Клиницист*. — 2011; 11: 17—21.
- 13. Stender I.M., Wulf H.C.** Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid in the treatment of actinic cheilitis. — *Br J Dermatol*. — 1996; 135 (3): 454—6.
- 14. Taniguchi S., Kono T.** Exfoliative cheilitis: a case report and review of the literature. — *Dermatology*. — 1998; 196 (2): 253—5.