

Роля на бариерната функция на кожата за кожната иритация и контактната свръхчувствителност

Р. Дърленски, Н. Цанков

Отделение по дерматология и венерология – Болница Tokuda, София

The Role of the Epidermal Barrier in the Development of Skin Irritation and Sensitization

R. Darlenski, N. Tsankov

Department of Dermatology and Venereology – Tokuda Hospital, Sofia

Резюме

Ненарушената кожна бариера осигурява компетентна защита на организма срещу потенциални алергени и иританти от околната среда. Увреждането на бариерната функция на кожата способства проникването на увреждащите агенти през кожата и по този начин улеснява кожната иритация и сенсби-

лизацията. В този обзор се разглежда нарушението на кожната бариера като предразполагащ фактор при възникване на контактните кожни реакции.

Ключови думи: иритация, контактен дерматит, контактна алергия, трансепидермална водна загуба

Abstract

The intact epidermal barrier accomplishes a competent defense against potential irritants and allergens originating from the surrounding environment. Skin barrier impairment facilitates the penetration of exogenous agents and thus plays an important role in the development of skin irrita-

tion and sensitization. In this review we discuss the role of epidermal barrier disruption for the development of skin irritation and contact allergy.

Keywords: irritancy, contact dermatitis, contact allergy, transepidermal water loss

Въведение

Здравата кожа осигурява защитата на организма от факторите на околната среда: физични (механична травма, термична увреда, радиационни излъчвания), химични (геструктивни агенти, повърхностно активни вещества, ксенобиотици, алергени) и биологични (бактерии, вируси и др.) [1]. Бариерната функция на кожата се осъществява от роговия слой с основните си градивни елементи, корнеоцити и междуклетъчните двуслойно организирани липиди.

Определянето на трансепидермалната водна загуба (ТЕВЗ) се счита за най-стандартизиран, надежден и рутинно прилаган метод при изследване на бариерната функция на ко-

жата [2]. Измерването на този параметър се използва при нормални условия, а също и за проследяване на процесите на възстановяване на експериментално увредена бариера, за проследяване на терапевтичния ефект при заболявания с нарушена бариерна функция (напр. atopичен дерматит).

Епидермална бариера и кожна иритация

Определянето на базалните стойности на ТЕВЗ е добър прогностичен фактор за чувствителността на организма към действието на иританти [3]. Доказана е корелация между стойностите на ТЕВЗ преди и след приложение на иританта (натриев лаурил сулфат) НАС [3, 4]. Други автори не откриват такава

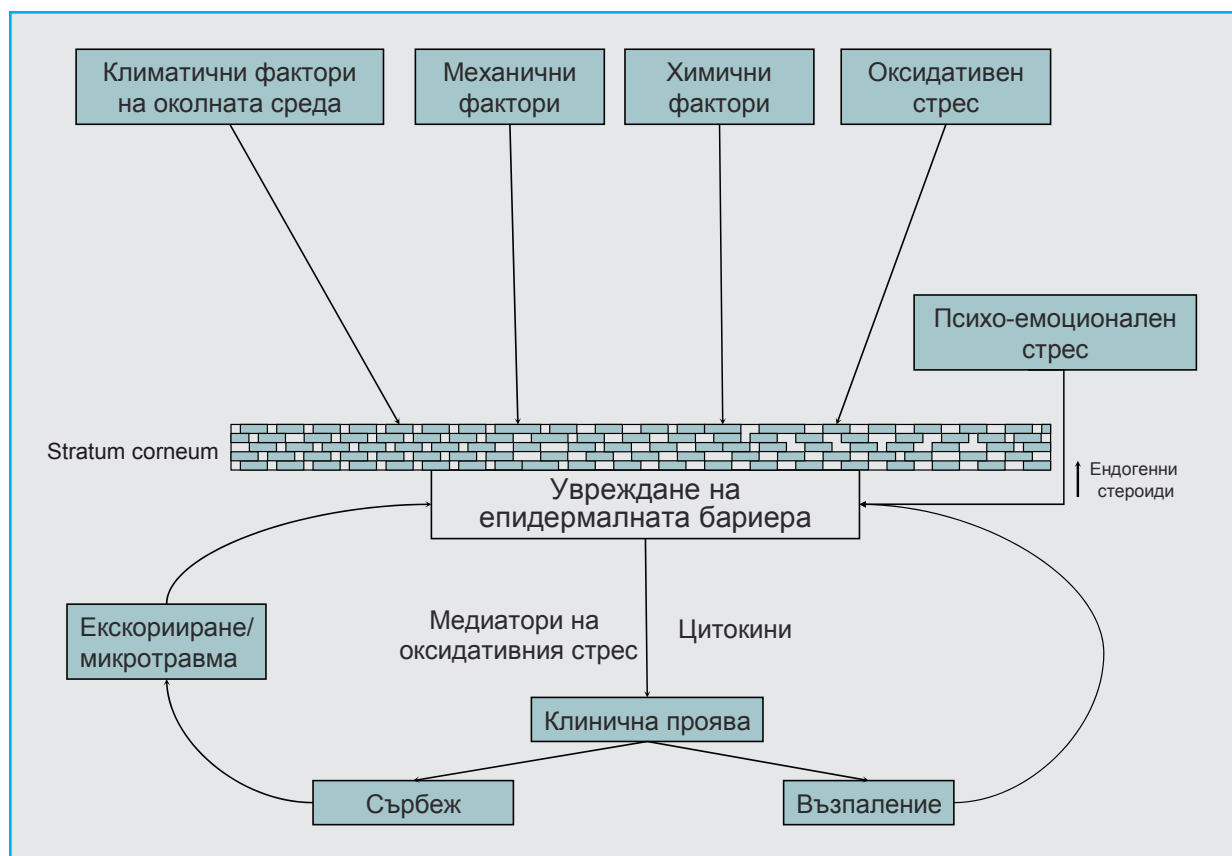
зависимост, вероятно поради различията в използваните експериментални модели [5, 6]. ТЕВЗ е най-подходящият параметър за обективна оценка на кожната иритация, предизвикана от детергенти (НАС) и механично дразнене [7]. Това не важи в случаите, когато се наблюдава забавен тип иритация, както при приложението на гитранол и дразненето, предизвикано от ултравиолетовата светлина. Следователно определянето на ТЕВЗ е подходящо при модели, които използват иританти, увреждащи директно епидермалната бариера. Методът е чувствителен и в случаите на субклинична иритация, в най-ранните етапи на възникване на реакцията на дразнене, както и при приложение на иритантите в много ниски концентрации [2, 8]. Взаимодействието между иритантите и епидермалната бариера, както и факторите, оказващи влияние върху процеса, са схематично представени на фиг. 1.

Нарушената хомеостаза на епидермалната бариера предразполага към кожна иритация. Пример за това е атопичният дерматит, при който има повишена чувствителност към действието на иританти във връзка с ендогенно нарушената епидермална бариера [9–11].

Мутации в гена за филагрин (варианти R501X и 2282del4) се срещат по-често при пациенти с хронична екзема на ръцете [12]. Нарушеният синтез на филагрин, който се среща също и при част от пациентите с атопичен дерматит [13, 14], определя нарушената бариерна функция и понижена хидратация на (SC) [15]. Приложението на емулсия, съдържаща церамиди, подобрява бариерната функция на кожата (понижава ТЕВЗ) и увеличава хидратацията на SC при пациенти, третираны предварително с иританта НАС [16]. Възстановяването на кожната бариера е от съществена важност при лечението на кожната иритация. Значението на това се потвърждава от клиничния опит с приложението на емолиенти, възстановяващи епидермалната бариера при пациенти с атопичен дерматит [17, 18].

Епидермална бариера и контактна свръхчувствителност

Данните за ролята на бариерната функция на кожата при контактната свръхчувствителност са оскъдни. Оклузивното приложение на алергени (никел, парфюм микс, пара-фенилендиамин) при 6 сенсibiliзирани пациенти



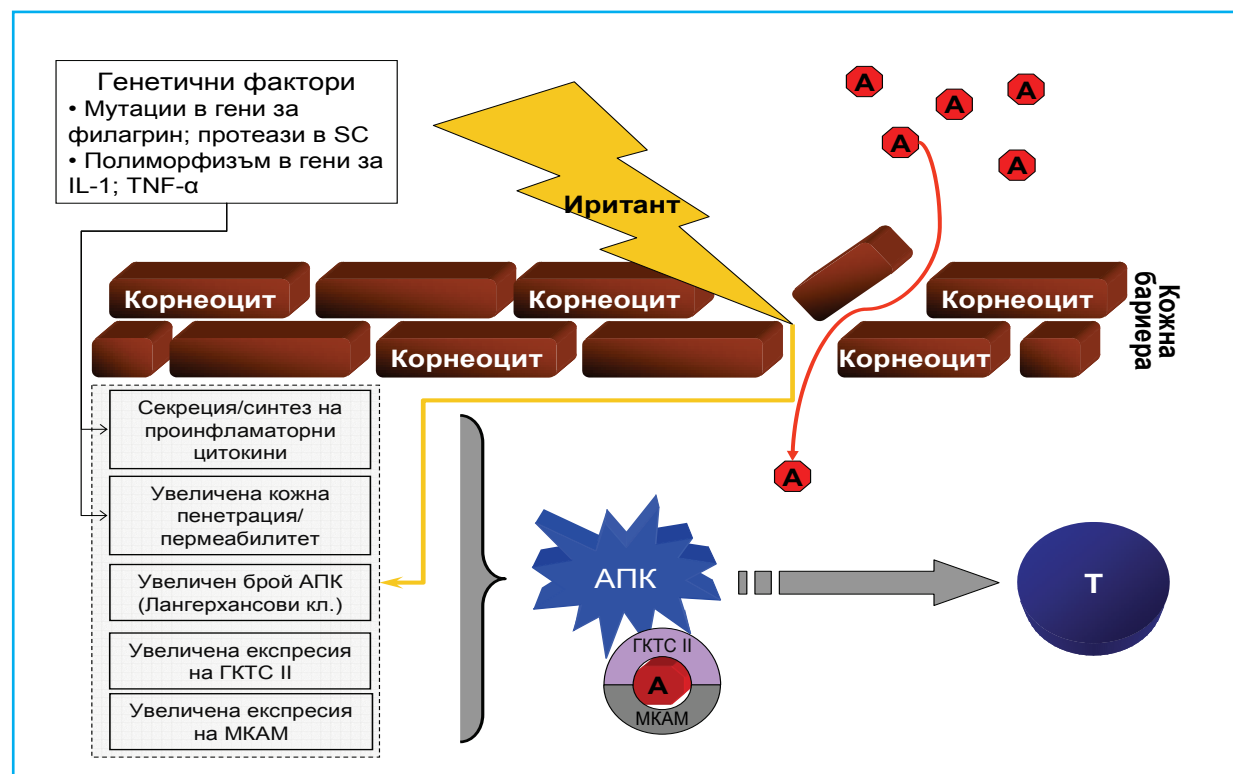
Фигура 1. Влияние на различни фактори при възникване на иритацията на кожата посредством увреждането на епидермалната бариера

върху кожа с разрушена епидермална бариера посредством предходно третиране с ацетон, довежда до развитие на тежки, булозни епикутанни реакции [19]. Отворената апликация на алергените за 24 часа също индуцира положителни алергични реакции, а на хистологично ниво се установява увеличена гъстота на разпределение на Лангерхансовите клетки и епидермална пролиферация. Следователно разрушаването на епидермалната бариера улеснява и увеличава имунологичния отговор към контактни алергени при свръхчувствителни пациенти (фиг. 2). Novak и съавт. [20] доказват, че мутациите във филагрина (R501X и 2282del4), отговорни за нарушената бариерна функция на кожата, се асоциират и с повишена честота на контактната свръхчувствителност към никел. Такава зависимост не се демонстрира за други алергени, проследявани в срезовото проучване, вероятно поради недостатъчния обем на извадката или поради разликите в химичната структура и алергенните свойства на хаптените.

Базирайки се на връзката на филагриновите мутации и контактната свръхчувствителност, логично е да се предположи, че контакт-

ната алергия е по-честа при пациенти с atopичен дерматит. Данните за контактната сенсibilизация сред пациенти с atopичен дерматит са противоречиви. Експериментални проучвания демонстрират значително послаба сенсibilизация и алергичен отговор към алергена ДНХБ при atopици спрямо здрави контроли [21]. Според авторите този феномен се дължи на имунологичните отклонения при atopичния дерматит, които представляват неблагоприятен терен за развитие на забавен тип контактна свръхчувствителност. Клинично проучване не открива статистически значима разлика в контактната сенсibilизация между atopици и здрави [22]. От друга страна, съществуват резултати, които показват по-голяма честота на контактна свръхчувствителност сред пациенти с atopичен дерматит [20, 23, 24]. Ролята на нарушената бариерна функция на кожата като част от atopичната диатеза за възникване на АКД е обект на бъдещи проучвания.

В заключение, нарушенията в бариерната функция на кожата са от съществено значение при възникването и осъществяването на иритацията и контактната свръхчувстви-



Фигура 2. Схематично представяне на връзката между увреждането на епидермалната бариера, кожна иритация и контактната свръхчувствителност. Използвани схематични означения и съкращения: А – контактен алерген; ГКТС II – главен комплекс на тъканна съвместимост-клас II; АПК – антиген-представяща клетка; Т-лимфоцит; SC – stratum corneum; МКАМ – междуклетъчни адхезионни молекули

мелност на кожата. Съществуват различни типове гразнене на кожата, в зависимост от свойствата на иританта, фактори от страна на индивида (генетични различия, чувствителност, съпътстващи дерматози) и фактори на заобикалящата среда (температура, влажност, циркадни ритми). Повишената реактивност на организма спрямо даден иритант не означава задължително увеличена чувствителност към действие на гразнителите от друго естество. Иритантите и алергените действат синергично и/или адитивно при възникването на контактната свръхчувствителност, както и при осъществяването на клиничния отговор при алергичния контактен дерматит.

Книзопус

1. Elias, P. M., Choi, E. H.: Interactions among stratum corneum defensive functions. *Exp Dermatol.*, 2005; 14: 719–726.
2. Darlenski, R., Sassning, S., Tsankov, N., Fluhr, J. W. Non-invasive in vivo methods for investigation of the skin barrier physical properties. *Eur J Pharm Biopharm.*, 2009; 72: 295–303.
3. Smith, H. R., Rowson, M., Basketter, D. A., McFadden, J. P. Intra-individual variation of irritant threshold and relationship to transepidermal water loss measurement of skin irritation. *Contact Dermatitis*, 2004; 51: 26–29.
4. Tupker, R. A. Prediction of irritancy in the human skin irritancy model and occupational setting. *Contact Dermatitis*, 2003; 49: 61–69.
5. Freeman, S., Maibach, H. Study of irritant contact dermatitis produced by repeat patch test with sodium lauryl sulfate and assessed by visual methods, transepidermal water loss, and laser doppler velocimetry. *J Am Acad Dermatol.*, 1988; 19: 496–502.
6. Tupker, R. A., Pinnagoda, J., Coenraads, P. J., Nater, J. P. The influence of repeated exposure to surfactants on the human skin as determined by transepidermal water loss and visual scoring. *Contact Dermatitis*, 1989; 20: 108–114.
7. Fluhr, J. W., Kuss, O., Diepgen, T., Lazzerini, S., Pelosi, A., Gloor, M., Berardesca, E. Testing for irritation with a multifactorial approach: Comparison of eight non-invasive measuring techniques on five different irritation types. *Br J Dermatol*, 2001; 145: 696–703.
8. Aramaki, J., Effendy, I., Happle, R., Kawana, S., Löffler, C., Löffler, H. Which bioengineering assay is appropriate for irritant patch testing with sodium lauryl sulfate? *Contact Dermatitis*, 2001; 45: 286–290.
9. Löffler, H., Effendy, I. Skin susceptibility of atopic individuals. *Contact Dermatitis*, 1999; 40: 239–242.
10. Tupker, R. A., Coenraads, P. J., Fidler, V., De Jong, M. C., Van der Meer, J. B., De Monchy, J. G. Irritant susceptibility and weal and flare reactions to bioactive agents in atopic dermatitis. Ii. Influence of season. *Br J Dermatol.*, 1995; 133: 365–370.
11. De Jongh, C. M., Khrenova, L., Verberk, M. M., Calkoen, F., van Dijk, F. J., Voss H., John S. M., Kezic, S. Loss-of-function polymorphisms in the filaggrin gene are associated with an increased susceptibility to chronic irritant contact dermatitis: A case-control study. *Br J Dermatol.*, 2008; 159: 621–627.
12. Molin, S., Vollmer, S., Weiss, E. H., Ruzicka, T., Prinz, J. C. Filaggrin mutations may confer susceptibility to chronic hand eczema characterized by combined allergic and irritant contact dermatitis. *Br J Dermatol.*, 2009.
13. O'Regan, G. M., Sandilands, A., McLean, W. H., Irvine, A. D. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.*, 2009; 124: R2–R6.
14. Elias, P. M., Schmuth, M. Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.*, 2009; 9: 437–446.
15. Proksch, E., Folster-Holst, R., Brautigam, M., Sepehrmanesh, M., Pfeiffer, S., Jensen, J. M. Role of the epidermal barrier in atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.*, 2009.
16. Huang, H. C., Chang, T. M. Ceramide 1 and ceramide 3 act synergistically on skin hydration and the transepidermal water loss of sodium lauryl sulfate-irritated skin. *Int J Dermatol.*, 2008; 47: 812–819.
17. Fluhr, J. W., Darlenski, R., Surber, C. Glycerol and the skin: Holistic approach to its origin and functions. *Br J Dermatol.*, 2008; 159: 23–34.
18. Ong, P. Y.: Emerging drugs for atopic dermatitis. *Expert Opin Emerg Drugs.*, 2009; 14: 165–179.
19. Proksch, E., Brasch J. Influence of epidermal permeability barrier disruption and langerhans' cell density on allergic contact dermatitis. *Acta Derm Venereol.*, 1997; 77: 102–104.
20. Novak, N., Baurecht, H., Schafer, T., Rodriguez, E., Wagenpfeil, S., Klopp, N., Heinrich, J., Behrendt, H., Ring, J., Wichmann, E., Illig, T., Weidinger, S. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and allergic contact sensitization to nickel. *J Invest Dermatol.*, 2008; 128: 1430–1435.
21. Rees, J., Friedmann, P. S., Matthews, J. N. Contact sensitivity to dinitrochlorobenzene is impaired in atopic subjects. Controversy revisited. *Arch Dermatol.*, 1990; 126: 1173–1175.
22. Spiewak, R. Atopy and contact hypersensitivity: A reassessment of the relationship using objective measures. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 2005; 95: 61–65.
23. Klas, P. A., Corey, G., Storrs, F. J., Chan, S. C., Hanifin, J. M. Allergic and irritant patch test reactions and atopic disease. *Contact Dermatitis*, 1996; 34: 121–124.
24. Wolf, R., Orion, E., Matz, H., Lipozencic, J. Still elusive relationship between atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. *Acta Dermatovenereol Croat.*, 2003; 11: 247–250.