

С.В. Дмитренко

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Патоморфологічний аналіз ефективності застосування ступінчастої схеми лікування іхтіозу з використанням ретиноїдів

Мета роботи — встановити патоморфологічні особливості перебігу вульгарного іхтіозу, сухої та бульозної форми іхтіозіформної еритродермії під час використання ступінчастої схеми лікування із застосуванням ретиноїдів для аргументації принципів та контролю лікування.

Матеріали та методи. Вивчено 12 біоптатів шкіри хворих на різні типи іхтіозу. Вік обстежених хворих коливався від 19 до 69 років (у середньому $(32,6 \pm 3,87)$ року). Проводилося загальноклінічне обстеження та патоморфологічне дослідження.

Результати та обговорення. В групі хворих на вульгарний іхтіоз (ВІ) роговий шар епідермісу був представлений роговими лусочками, які щільно прилягали одна до одної, що відповідало компактному гіперкератозу. Водночас у окремих пацієнтів його підвищена крихкість призводила до того, що в процесі обробки рогові маси частково обламувалися, зберігаючись лише у своїй нижній і середній частинах.

Висновки. Патоморфологічний аналіз біоптатів шкіри хворих на іхтіоз дав змогу розрізнити дві основні форми перебігу іхтіозу залежно від виразності патоморфологічних змін: легку і тяжку. До легкої форми, за нашими даними, можна зарахувати ВІ та небульозну іхтіозіформну еритродермію, до тяжкої — бульозну іхтіозіформну еритродермію.

Для легкої форми іхтіозу характерні такі патогномонічні гістологічні ознаки: значне стоншення росткового епідермісу за рахунок зменшення кількості зернистих кератиноцитів або відсутності зернистого шару, помірний гіперкератоз без порушення структури рогового шару, вогнищевий акантоз при ВІ та поширений — при сухій формі іхтіозіформної еритродермії.

Для тяжкої форми іхтіозу характерні такі основні патогістологічні ознаки: поєднання гіперкератозу з акантолізмом та патогномонічною зернистою дегенерацією клітин епідермісу (акантокератоліз) з утворенням базофільних та еозинофільних тілець в остистому та зернистому шарах, вакуольна дегенерація всіх шарів епідермісу, вогнищевий спонгіоз, паракератоз, акантоз, папіломатоз; гістохімічно: вогнищева альціанофілія рогового шару та колагенових волокон дерми.

Ступінчаста схема лікування іхтіозу з використанням ретиноїдів сприяла стабілізації та покращенню патоморфологічних змін шкіри і може бути запропонована для диференційованої терапії різних форм іхтіозу.

Ключові слова

Іхтіоз, патоморфологічні зміни шкіри, лікування, ретиноїди.

Доволі значна частота іхтіозіформних кератодермій, їх тяжкий перебіг, що нерідко призводить до інвалідності з дитинства, визначають проблему своєчасності і правильності діагностики цих захворювань. У вітчизняній і зарубіжній літературі є лише поодинокі роботи, присвячені вивченню морфологічних змін при кератодерміях, зокрема при іхтіозі [2, 4, 9, 10, 12]. До сьогодні немає системного підходу щодо морфологічної діагностики цієї групи захворювань, не вирішено роль проліфераційної активності клітин

епідермісу в розвитку спадкових дерматозів, не розроблено патогномонічних критеріїв, характерних саме для іхтіозу. Морфологічна верифікація патологічного процесу, що виникає у шкірі при іхтіозі, є одним з тих об'єктивних методів, на яких ґрунтується доказова медицина [6]. Ось чому вивчення, а особливо верифікація специфічних патоморфологічних критеріїв, що дають змогу визначити стан епідермісу при тій чи іншій формі іхтіозу, на сьогодні є особливо актуальним.

Таблиця 1. Товщина рогового шару та епідермісу у хворих на вульгарний іхтіоз та іхтіозіформну еритродермію, мм

Нозологія	Роговий шар		Епідерміс		p
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Вульгарний іхтіоз	0,175 ± 0,011	0,101 ± 0,01	0,046 ± 0,004	0,057 ± 0,003	< 0,05
Іхтіозіформна еритродермія, небульозна форма	0,095 ± 0,007	0,07 ± 0,006	0,238 ± 0,033	0,192 ± 0,006	< 0,05; < 0,1
Іхтіозіформна еритродермія, бульозна форма	0,272 ± 0,017	0,206 ± 0,017	0,317 ± 0,018	0,278 ± 0,015	< 0,05
p	< 0,001	< 0,01	< 0,001	< 0,001	

Мета роботи — встановити патоморфологічні особливості перебігу вульгарного іхтіозу, сухої та бульозної форми іхтіозіформної еритродермії під час використання ступінчастої схеми лікування із застосуванням ретиноїдів для аргументації принципів та контролю лікування.

Матеріали та методи

Вивчено 12 біоптатів шкіри хворих на різні типи іхтіозу. Вік обстежених хворих становив від 19 до 69 років (у середньому (32,6 ± 3,87) року).

Проводилося загальноклінічне обстеження та патоморфологічне дослідження. Біоптати шкіри отримували під місцевою анестезією з ураженої ділянки шкіри правого плеча. Препарати готували за стандартною методикою, гістологічні зрізи товщиною 5–7 мкм фарбували гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за ван Гізоном, основним коричневим за Шубичем, комбінацією основного коричневого та міцного зеленого барвника, ШИК-реакції з альціановим синім, толудіновим синім для визначення глікопротеїнів, резорцин-фуксином за Вейгертом для виявлення еластичних волокон [1, 3, 8].

Мікроскопію і фотографування гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа OLIMPUS BX 41 при збільшеннях у 40, 100, 200 і 400 разів. Отримували та обробляли знімки, проводили морфометрію та статистичну обробку за допомогою програми Quick PHOTO MICRO 2.3. Вміст клітинних елементів визначали з розрахунку на одиницю умовної площі (1 мм²). Під час виконання морфометричних досліджень керувалися основними засадами, викладеними в посібнику Г.Г. Автандилова (2002).

Результати та обговорення

У групі хворих на вульгарний іхтіоз (ВІ) роговий шар епідермісу був представлений роговими

лусочками, які щільно прилягали одна до одної, що відповідало компактному гіперкератозу. Водночас у окремих пацієнтів його підвищена крихкість призводила до того, що в процесі обробки рогові маси частково обламувалися, зберігаючись лише у нижній і середній частинах, у зв'язку з чим не завжди можна було з достовірністю визначити його товщину, яка становила від 0,1 до 0,22 мм (в середньому (0,175 ± 0,011) мм) (табл. 1).

За результатами морфометричного дослідження встановлено, що товщина епідермісу без рогового шару у хворих на ВІ становила в середньому (0,046 ± 0,004) мм (див. табл. 1). Таке різке потоншення епідермального шару ураженої шкіри є виявом порушеної регенерації зернистого шару — постійного компонента іхтіозу.

У разі фарбування кислим розчином основного коричневого спостерігали слабку вогнищеву реакцію та практично повну відсутність кера-тогіалінових гранул, що свідчило про їх незрілість та підтверджувало неспроможність поодиноких клітин зернистого шару утворювати кера-тогіалін (рис. 1).

Поряд зі стоншенням епідермісу, зумовленим зменшенням кількості рядів остистого та зернистого шарів, у 78 % хворих на ВІ виявлено зникнення зернистого шару.

Виявлено подовження епідермальних виростів, які проникали місцями на значну глибину у власне шкіру, що супроводжувалося відповідним збільшенням сосочків дерми, інколи з формуванням гребінців.

Акантоз був доволі рівномірним (рис. 2), тобто акантотичні вирости мали приблизно однакову довжину і ширину, та переважав у хворих (93 %) на небульозну іхтіозіформну еритродермію (сухий тип), проте у пацієнтів з ВІ акантоз мав вогнищевий характер та зустрічався у 34 % випадків.

У 22 % хворих цієї групи спостерігався помірний гіперкератоз без порушення структу-

ри рогового шару, утворення рогових кірок та пробок в устях волосяних фолікулів. Також виявлено поліморфне ураження зернистого шару у вигляді стоншення або його відсутності, що поєднувалося зі стоншенням остистого та мальпігієвого шару. Зернистий шар був представлений поодинокими клітинами, в цитоплазмі яких виявлялися вакуолі різного діаметра, кератогіалінові гранули були нечисленними, дрібнозернистої структури.

Остистий шар був різко вакуолізований, особливо в перинуклеарній зоні. Його ядра округлі або злегка овальної форми з нерівною поверхнею, ядерна мембрана у більшості клітин мала «гофрований» вигляд з крайовою маргінацією хроматину. В кератиноцитах остистого шару практично завжди виявлялися різні види білкової паренхіматозної дистрофії від зернистої до вакуольної. Кератиноцити базального шару були місцями з гіперхромними подовженими ядрами. В базальному, а іноді й у нижніх рядах остистого шару зустрічалися поодинокі фігури мітозу.

У хворих на ВІ дермо-епідермальна межа чітко визначалася по всій довжині біоптатів, базальна мембрана на окремих ділянках мала потовщений і нерівномірний вигляд, забарвлювалася реактивом Шиффа. Більш бліде фарбування, що свідчить про зменшення ШИК-позитивних речовин типу нейтральних мукополісахаридів, зазвичай виявлялося в місцях найвираженішого набряку, над сосочками дерми. Тут базальна мембрана мала нечіткі контури і мала розмитий вигляд. Такі зміни базальної мембрани, можливо, сприяють підвищенню її проникності.

У хворих на небульозну іхтіозіформну еритродермію (НІЕ) базальна мембрана дермо-епідермального з'єднання по всій довжині була нерівномірно потовщена, розпушена, місцями з осередковим накопиченням нейтральних мукополісахаридів і несультатованих глікозаміногліканів.

В обох досліджуваних групах у дермі спостерігався незначний набряк, колагенові волокна мали типову будову, розташовувалися паралельно і перпендикулярно до поверхні шкіри. Судини поверхневого сплетення, як правило, були з широким просвітом, нерівною поверхнею ендотеліоцитів з помірним набряком. Навколо судин розташовувалися поодинокі лімфоцити і гістіоцити.

Сосочковий шар дерми дещо потовщений за рахунок набряку і набухання колагенових волокон. У ділянках, що межують з епідермісом, і навколо судин мікрогемоциркуляторного русла (МГЦР) під час фарбування толуїдиновим синім виявляється осередкова нерізко виражена метахромазія.

У 82 % хворих на ВІ та 73 % пацієнтів з НІЕ виявлено також зменшення кількості волосяних фолікулів та сальних залоз, атрофію потових залоз, подовження епідермальних виростів, зниження мітотичної активності базальних епітеліоцитів, незначні периваскулярні лімфоцитарні інфільтрати сосочкового шару дерми. Серед клітин лімфоїдного ряду навколо судин подекуди виявлялися поодинокі тканинні базофіли.

Після проведеного ступінчастого лікування ретиноїдами гістологічна картина покращувалася за рахунок появи зернистого шару, стоншення рогового шару та потовщення росткової частини епідермісу з $(0,046 \pm 0,004)$ до $(0,057 \pm 0,003)$ мм у хворих на ВІ та з $(0,238 \pm 0,033)$ до $(0,192 \pm 0,006)$ мм із сухим типом НІЕ (див. табл. 1).

Після ступінчастої терапії з використанням ретиноїдів у групах пацієнтів спостерігалось зменшення вакуолізації клітин базального та остистого шарів, збільшення кількості клітин зернистого шару і поява в їхній цитоплазмі нечисленних кератогіалінових гранул (рис. 3), що добре було помітно як у разі використання гематоксиліну та еозину, так і забарвлення кислим розчином основного коричневого. Рогові лусочки щільно прилягали одна до одної та мали гомогенну структуру.

Периваскулярні лімфо-гістіоцитарні інфільтрати і тканинні базофіли (ТБ) практично не зустрічалися в субепітеліальних відділах дерми при ВІ.

Кількісний їх склад до лікування і після застосування ретиноїдів був статистично недовірним ($p > 0,05$), проте при НІЕ щільність суттєво зменшувалася ($p < 0,05$) порівняно з групою хворих до лікування (табл. 2).

Під час вивчення препаратів, забарвлених основним коричневим, серед клітин дермальних інфільтратів у хворих на НІЕ виявляли поодинокі ТБ, окремі з них перебували в дегранульованому стані. Середня кількість ТБ у шкірі хворих на НІЕ до лікування становила $(460 \pm 77,74)$ на 1 мм^2 .

У всіх хворих на НІЕ зменшення кількості тучних клітин у гістологічних препаратах супроводжувалося клінічним поліпшенням дерматоскопічної картини.

Таким чином, у хворих на ВІ та НІЕ патогістологічні зміни епідермісу і дерми характеризувалися значним стоншенням росткового епідермісу за рахунок зменшення кількості зернистих кератиноцитів або зникнення зернистого шару та помірним гіперкератозом, без порушення структури рогового шару, вогнищевим акантозом при вульгарному іхтіозі та поширеним при сухій формі іхтіозіформної еритродермії. Ви-

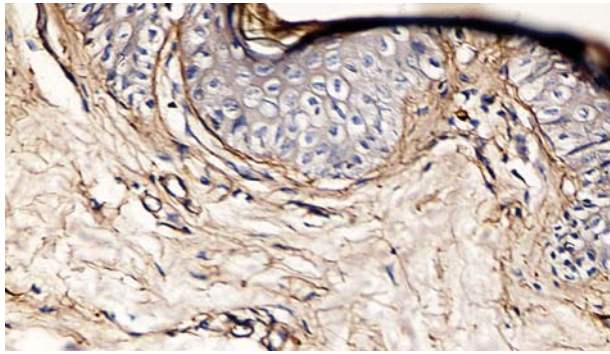


Рис. 1. Зникнення зернистого шару та кератогіалінових гранул, вакуолізація епітеліоцитів остистого шару у хворого на Ві Основний коричневий, $\times 200$

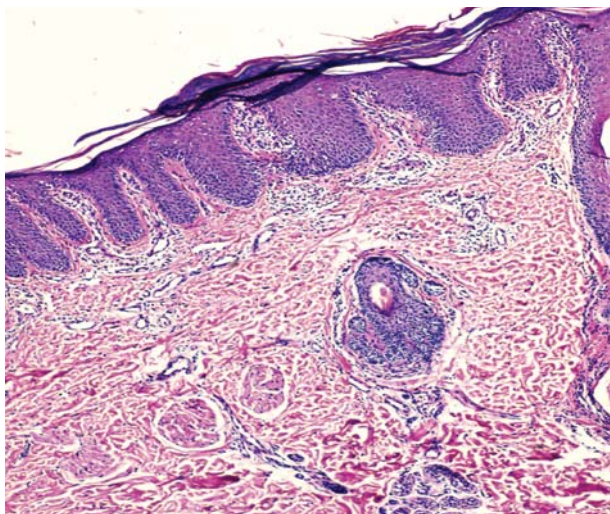


Рис. 2. Рівномірний акантоз у хворої на небульозну іхтіозіформну еритродермію Гематоксилін та еозин, $\times 200$

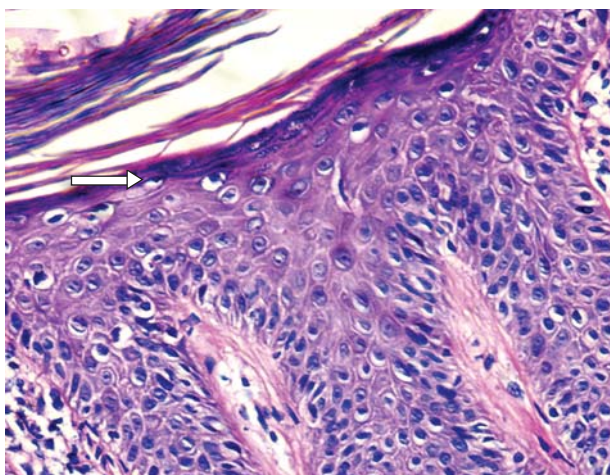


Рис. 3. Поява зернистого шару (стрілка) у хворого на небульозну іхтіозіформну еритродермію після ступінчастого лікування ретиноїдами. Акантоз, периваскулярна лімфоцитарна інфільтрація субепідермальних відділів легкого ступеня Гематоксилін та еозин, $\times 400$

являлися схильність рогового шару занурюватися у волосяну лійку з утворенням рогових пробок, зменшення кількості волосяних фолікулів та потових залоз. Сальні залози в більшості випадків були атрофованими та склалися з малодиференційованих (камбіальних) клітин.

На відміну від пацієнтів з Ві та НІЕ у хворих на бульозну форму іхтіозіформної еритродермії (БІЕ) спостерігалася деструкція не лише рогового, а й зернистого та остистого шарів. Характерною була гранулярна деструкція епідермісу, яку більшість авторів називають епідермолітичним гіперкератозом [5, 10–12, 14]. Ці зміни виявлялися переважно в ділянках пухирців, проте їх можна було бачити і поза зв'язком з ними. Крім того, в клітинах зернистого шару і верхніх рядів остистого спостерігали перинуклеарний набряк, що займав усю цитоплазму клітини, деструкцію клітин епідермісу з явищами епідермолізу. Поряд зі збереженою будовою базального шару були розриви міжклітинних з'єднань в остистому шарі, що супроводжувалося появою базофільних включень у цитоплазмі, гранулярною дегенерацією, розширенням зернистого шару і збільшенням кількості кератогіаліноподібних та апоптозних тілець різних розміру та форми в цитоплазмі кератиноцитів, потовщенням рогового шару (компактний та сітчастий гіперкератоз) з елементами паракератозу (рис. 4), акантозом епідермісу з подовженням міжсосочкових виростів, папіломатозом дермальних сосочків.

У 97 % хворих на БІЕ значно потовщений роговий шар (компактний гіперкератоз) з елементами паракератозу (у 24 %), нерівномірний акантоз, незначний папіломатоз. Розширені лійки волосяних фолікулів заповнені орто- і паракератотичними клітинами. Волосяних фолікулів немає або вони дистрофічно змінені. Зернистий шар місцями потовщений до 6–7 рядів клітин, проте практично не містить кератинових гранул у верхніх відділах, що підтверджується при забарвленні основним коричневим, на десквамованих ділянках стоншений або відсутній. Кератинові гранули мають вигляд еозинофільних і базофільних тілець. Вогнищева вакуольна дистрофія клітин базального та остистого шарів, осередковий спонгіоз. У паракератотичних ділянках епідермісу місцями знайдено мікроезикули, заповнені серозним вмістом. У дермі різко виражений набряк, переважно у верхній її частині, розширення і підвищена проліферація кровоносних судин, вогнищево — лімфогістіоцитарні інфільтрати з вираженим екзоцитозом лімфоцитів.

Таблиця 2. Щільність розташування тканинних базофілів дерми (з розрахунку на 1 мм²)

Нозологія	Тканинні базофіли		p
	До лікування	Після лікування	
Вульгарний іхтіоз	220 ± 49,98	230 ± 49,55	< 0,1
Іхтіозіформна еритродермія, небульозна форма	460 ± 77,74	260 ± 52,06	< 0,05
Іхтіозіформна еритродермія, бульозна форма	530 ± 66,74	330 ± 53,85	< 0,05
p	< 0,001	< 0,05	

За даними морфометричного дослідження, товщина рогового шару до лікування в середньому становила (0,272 ± 0,017) мм, товщина епідермісу — (0,317 ± 0,018) мм, що статистично достовірно (p < 0,01) перевищувало показники у групах ВІ та НІЕ (див. табл. 1).

Гіпертрофований роговий шар давав яскраву ШИК-позитивну реакцію, що свідчило про накопичення в ньому нейтральних мукополісахаридів у більшості випадків, проте у 62 % хворих на БІЕ спостерігалися прошарки темно-синього кольору, що асоціювалося з накопиченням у ньому поряд з нейтральними кислих глікопротеїнів.

На відміну від пацієнтів з БІЕ у 97 і 80 % хворих на ВІ та НІЕ відповідно роговий шар давав помірну ШИК-позитивну реакцію, і його колір не змінювався після гідролізу амілазою слини, що вказувало на підвищений вміст у ньому нейтральних глікопротеїнів. На нашу думку, одна з причин сповільненого відлущування лусочок у хворих на іхтіоз може бути пов'язана з підвищеним вмістом мукополісахаридів у роговому шарі. Крім того, в цитоплазмі остистих клітин також виявлялися в помірній кількості кислі мукоглікопротеїди. У 30 % пацієнтів з БІЕ в роговому шарі зберігалися ядра клітин.

Отже, при всіх формах іхтіозу спостерігалися порушення процесу зроговіння, що виявлялося зникненням/деструкцією зернистого шару, пара- і гіперкератозом. Клітини епідермісу дистрофічно змінювалися. Ураження дерми виражалися в дезорганізації сполучнотканинних волокон і появі лімфогістіоцитарної інфільтрації за ходом кровоносних судин, а також появі навколо судин метакроматичних ділянок.

Таким чином, процес зроговіння різних ділянок шкіри характеризується не лише дезінтеграцією епітеліальних клітин і перетворенням їх у рогові лусочки, а й певними гістохімічними змінами, які є відображенням метаболічних процесів в епідермісі.

У міжклітинних щілинах виявлено скупчення рідини (спонгіоз) та зернистих еозинофіль-

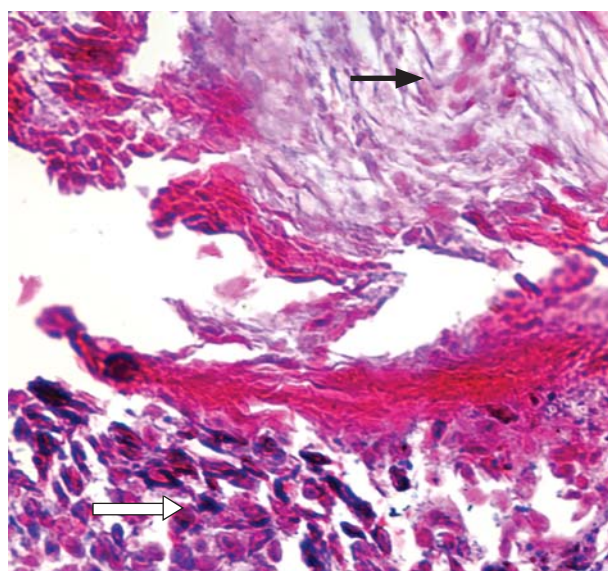


Рис. 4. Епідермолітичний гіперкератоз у хворого на бульозну форму іхтіозіформної еритродермії. Елементи паракератозу (чорна стрілка), велика кількість кератогіаліноподібних та апоптозних тілець різних розмірів та форми в цитоплазмі кератиноцитів (біла стрілка). Гематоксилін та еозин, × 400

них мас, що розсували епітеліальні клітини і розтягували міжклітинні містки з розривом міжклітинних зв'язків. Клітини остистого шару набували великих розмірів, ядра їх округлювалися, гомогенізувалися, ставали набряклими, інтенсивніше забарвлювалися, ставали гіпер- та гіпсохромними, місцями оточеними вузькою зоною просвітління. Гомогенна протоплазма різко виявлялася у вигляді чіткого обідка по периферії клітини. Все це свідчило про формування акантолітичних клітин у хворих на БІЕ.

У протоплазмі клітин мальпігійового шару з'являлися вакуолі, що розташовувалися біля або навколо ядра і відтісняли його до периферії. Ядро також змінювалося, деформувалося, піддавалося зморщенню або пікнозу. Внутрішньоклітинний набряк призводив до повного розпаду речовини клітини. Окремі клітини мальпігіє-

вого шару піддавалися дегенерації, набрякали і набували вигляду куль або балонів.

Під час патогістологічного вивчення морфологічних змін, що виникають у дермі, колагенові волокна були набряклими, розпушеними, в половині випадків на окремих ділянках середньої та нижньої третини дерми спостерігалися потовщення та їх гомогенізація, а також яскравіше забарвлення за ван Гізоном. У ретикулярному шарі дерми одночасно з посиленням застою і набряку верхньої його третини та розширенням судин посилювався ступінь мукоїдного набухання, що виявлялося більше вираженим набряком колагенових волокон і появою в них значної кількості кислих мукополісахаридів.

Під час забарвлення препаратів ШИК-альціановим синім (рН = 2,5) базальна мембрана у 79 % хворих на БЕ була потовщеною і розпушеною, забарвлювалася в інтенсивний малиновий колір, а після забарвлення за Ван Гізоном набувала жовтуватого відтінку. На нашу думку, збільшення ШИК-позитивної субстанції в базальній мембрані пов'язане з порушенням обміну речовин сполучної тканини. Збільшення кількості цих груп у сполучній тканині хворих на іхтіоз можна пов'язати з їхнім звільненням унаслідок розриву міжмолекулярних зв'язків, що виникає при дезорганізації сполучної тканини. Проміжна речовина сполучної тканини сітчастого шару дерми давала помірну ШИК-позитивну реакцію при всіх формах іхтіозу, але також зустрічалися вогнища, які інтенсивно забарвлювалися в синій колір у випадках комбінованої ШИК-реакції з альціановим синім.

Проте у хворих на БЕ спостерігався більший набряк порівняно з ВІ та НІЕ, посилювалася гіпоксія, що супроводжувалося появою кислих глікопротеїнів, підвищеною проникністю судинної стінки, порушенням функціональної активності клітин дерми. Ознаки зниження оксигенації сполучнотканинного диферону шкіри спостерігали також D. Taviani та співавт. [15], які виявили редукцію експресії фібронектину унаслідок інгібіції споживання кисню сполучнотканинними елементами дерми.

Навколо судин утворювалися вогнищеві інфільтрати з лімфоїдних елементів, фібробластів і ТБ (тучних клітин). ТБ здебільшого були в стані підвищеної функціональної активності, тобто містили в цитоплазмі велику кількість зрілих гранул. Про функціональну активність ТБ також свідчила виражена метахромазія, яка не зникла після оброблення гіалуронідазою, що підтверджувало наявність у них кислих мукополісахаридів типу гепарину і гістаміну.

Під час вивчення гістологічних препаратів, забарвлених основним коричневим, у складі

клітинних інфільтратів дерми виявляли тканинні ТБ. Вони були овальної форми, неправильних обрисів, з рясною зернистістю в цитоплазмі. Частина з них перебувала в стані дегрануляції: мікроскопічно виявлялися клітинні фрагменти різної величини, а в дермі вільно знаходилися базофільно забарвлені гранули.

Середня кількість ТБ у шкірі до лікування варіювала від 3 до 9 на 0,01 мм² або від 300 до 900 на 1 мм² та в середньому становила $530 \pm 66,74$ (див. табл. 2). З них до 20 % були в стані дегрануляції. За результатами морфометричного дослідження встановлено, що кількість ТБ у шкірі хворих на БЕ була статистично значущо вищою ($p < 0,001$), ніж у групі з ВІ та НІЕ — відповідно $220 \pm 49,98$ та $460 \pm 77,74$. У шкірі хворих на ВІ і НІЕ дегранульовані ТБ виявлено лише у 42 та 60 % випадків, тоді як у шкірі пацієнтів з БЕ до лікування ТБ в стані дегрануляції виявлялися в більшості полів зору в усіх біоптатах. Цей факт підтверджує активну участь тучних клітин у патогенезі та формуванні запалення саме при БЕ, вираженість якого поряд з іншими факторами визначає ступінь тяжкості клінічних виявів.

Після проведеного ступінчастого лікування з використанням ретиноїдів морфологічне дослідження демонструвало певну нормалізацію гістологічної і гістохімічної структури шкіри, що виявлялося накопиченням та упорядкуванням зерен кератогіаліну в зернистому шарі. Лусочки рогового шару мали чіткішу структуру, розташовувалися щільно і більш упорядковано, ніж до лікування. Кількість рядів остистого шару в більшості препаратів не перевищувала 7. Однак в окремих хворих з неповним регресом гіперкератозу зберігалася помірно виражене потовщення остистого шару (не більш як 9–10 рядів). Під час вивчення рогового шару в трьох випадках виявлено сліди ядер у рогових лусочках. У всіх препаратах гіперкератоз мав компактний або сітчастий характер, іноді змінювався в межах одного препарату. Роговий шар тоншав і давав слабку ШИК-позитивну реакцію, що можна пов'язати зі зменшенням мукополісахаридів. Майже не зберігалися ядерні клітини в роговому шарі. Дистрофічні зміни в епідермісі зменшувалися, не зустрічалися клітини з перинуклеарним набряком.

Дермо-епідермальна межа чітко визначалася на всій довжині біоптатів. У сосочковому шарі дерми виявляли мізерні лімфогістіоцитарні інфільтрати. Ендотелій судин дерми був менше набряклим, просвіти капілярів не розширені. У волосяних фолікулах збільшувалися ряди клітин. У центрі збільшених сальних залоз нако-

пичувався секрет, багато клітин гинули, зберігалися тільки зовнішні, прилеглі до дерми, сплюснені ядерні клітини. Кінцеві відділи потових залоз склалися з невеликої кількості клубочків з широкими вивідними протоками. Звичайного забарвлення набували і колагенові волокна дерми. Відновлювалося відділення секрету сальних залоз. У 39 % випадків залишався вогнищевий набряк сосочкового шару дерми, набухання колагенових волокон. Еластичні волокна шкіри зазнавали незначних змін, що виражалося у вогнищевому ослабленні забарвлення. Кровоносні та лімфатичні капіляри дерми були дещо розширеними, з помірно набряклим ендотелієм.

У 76 % пацієнтів зберігався помірний акантоз із нерівномірними епітеліальними відростками, вогнищевий гіперкератоз. Зернистий шар складався із 3–4 рядів клітин з помірною зернистістю. У 89 % хворих на БІЕ зникав екзоцитоз CD4⁺ в епідерміс, що підтверджувалося даними імуногістохімічного дослідження. У 30 % пацієнтів виявлявся нерівномірний помірний міжклітинний набряк. Нормалізувалася проліфераційна активність клітин мальпігійового шару, що є аргументом на користь антипроліфераційної дії ретиноїдів.

Отже, проведені в динаміці патогістологічні дослідження встановили нормалізуючий вплив ретинолу на морфологічну картину шкіри. Після лікування товщина епідермісу та рогового шару зменшується, зникає паракератоз, у більшості хворих зернистий шар та поодинокі зернисті епітеліоцити виявляються на всій довжині мікропрепаратів, визначається помірний ортокератотичний гіперкератоз.

У патогенезі ВІ важливу роль відіграє зменшення кількості кератогіалінових гранул, яке опосередковано свідчить про зниження або відсутність експресії філагрину, що призводить до підвищення проникності епідермісу і трансепідермальної втрати води, зумовлюючи підвищену сухість та лущення шкіри у хворих на вульгарний іхтіоз. Оскільки сальні залози в ураженій шкірі складаються переважно з камбіальних клітин, можна припустити, що причиною сухості шкіри при іхтіозі є недостатня функція саловиділення або її відсутність.

Патогістологічною особливістю ВІ було зниження або відсутність зернистого шару з недостатністю кератогіалінових гранул, що опосередковано свідчить про зменшення або відсутність філагрину.

У всіх хворих виявлено зміну гранул кератогіаліну в зернистому шарі. Їх не було в більшості випадків при ВІ та НІЕ, проте при БІЕ ідентифікувалися у вигляді базофільних та еозино-

фільних дисоційованих тілець з нечіткими контурами. Передбачається, що зміна кератогіалінових гранул є вторинною стосовно дефекту в системі тонофіламентів [16].

Результати дослідження свідчать, що бульозна іхтіозіформна еритродермія відрізняється від вульгарного іхтіозу та сухого типу іхтіозіформної еритродермії поєднанням гіперкератозу з акантолізом та наявністю патогномонічної зернистої дегенерації клітин мальпігійового шару епідермісу (акантокератоліз).

За даними Е.К. Захарової та співавт. [5], порушення агрегації тонофіламентів у супрабазальному шарі епідермісу при БІЕ викликає широкий діапазон відхилень від нормального стану аж до повної деструкції або відсутності клітинних компонентів. Кілька клінічних фенотипів, морфологічну основу яких становить епідермолітичний гіперкератоз, свідчать на користь етіологічної (генетичної) гетерогенності іхтіозу, однак виявлені відхилення більшою чи меншою мірою характерні для всіх досліджених випадків. Цілком імовірно, що вони вторинні щодо дефекту в системі тонофіламентів та є групоспецифічними ознаками. Ці зміни загалом можна визначити як транслокацію внутрішньоклітинних елементів (зміщення ядра і органел унаслідок набряку), ремоделювання процесів (гомогенізація та овоїдні гранули кератогіаліну, нездатність взаємодіяти з тонофіламентами), пошкодження механізмів репарації (ділянки лізису в клітинах).

За результатами гістохімічних досліджень гіперкератоз розцінюється як затримка відторгнення рогових клітин унаслідок підвищення адгезивності рогового шару [2], з чим узгоджуються наші дані. Десквамація є функцією рогового шару, яка передусім уражена при ВІ [13].

Виявлені зміни дерми є виявом дезорганізації сполучної тканини і відображенням розвитку білкової мезенхімальної дистрофії, яка варіювала за інтенсивністю. Поряд з дезорганізацією колагенових волокон спостерігалася осередкова фрагментація і лізис еластичних волокон дерми.

Атрофія сальних залоз супроводжує іхтіоз, що призводить до порушення обміну ретиноїдів і є одним з патогенетичних моментів цього захворювання. Після лікування ретиноїдами в пацієнтів відновлювалася структура шкіри та її додатків (особливо сальних залоз, зернистого і рогового шарів). Таким чином, ще раз підтверджується фармакологічне значення ретиноїдів при іхтіозі.

Отже, виявлені патоморфологічні зміни шкіри при іхтіозі свідчать про порушення функціону-

вання епідермісу у вигляді десинхронізації процесів проліферації, диференціювання, дозрівання, формування епідермального бар'єра, а потім десквамації кератиноцитів. Збій у будь-якому з цих процесів призводить до порушення функціонування епідермісу і фенотипово найчастіше проявляється іхтіозіформною зміною шкіри.

Розроблена патогенетично обґрунтована комплексна ступінчаста схема диференційованої терапії при іхтіозі, що включає застосування ретиноїдів, призвела до стабілізації стану в 76 % пацієнтів з тяжкою формою захворювання. Механізм дії ретиноїдів при іхтіозіформних дерматозах, імовірно, пов'язаний зі стимулюванням проліферації, підвищенням активності неспецифічних естераз на перших етапах з подальшою стабілізацією проліфераційної активності, що підтверджують дані наших досліджень. При тяжкій формі (бульозній) іхтіозу ретиноїди викликають тимчасове погіршення стану (провокують утворення пухирів), проте згодом завдяки нормалізації диференціювання та проліферації кератиноцитів він поліпшується.

Висновки

Патоморфологічний аналіз біоптатів шкіри хворих на іхтіоз дав змогу розрізнити дві основні форми перебігу іхтіозу залежно від виразності патоморфологічних змін: легку і тяжку. Легкими формами є вульгарний іхтіоз (ВІ) та небульозна іхтіозіформна еритродермія (НІЕ), тяжкою — бульозна іхтіозіформна еритродермія (БІЕ).

Список літератури

1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии.— М.: Медицина, 2002.— 240 с.
2. Александрова А.К., Смольяникова В.А., Суколин Г.И. Вульгарный ихтиоз: современный взгляд на проблему // Вестн. дерматол. и венерол.— 2007.— № 2.— С. 13—17.
3. Голофеевский В.Ю., Щербак С.Г. Сочетанная окраска гистологических срезов основным коричневым и прочным зеленым // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии.— 1987.— № 4.— С. 101.
4. Захарова Е.К. Ультраструктурные нарушения эпидермиса при дерматозах с симптомокомплексом эпидермолитического гиперкератоза // Вестн. дерматол. и венерол.— 1998.— № 6.— С. 4—6.
5. Захарова Е.К., Гетлинг З.М., Вавилов А.М., Мордовцев В.Н. Симптомокомплекс эпидермолитического гиперкератоза при буллезной врожденной ихтиозиформной эритродермии и иглистом ихтиозе // Вестн. дерматол. и венерол.— 2000.— № 5.— С. 11—17.
6. Катунина О.Р. Патоморфологические исследования в диагностике заболеваний кожи // Вестн. дерматол. и венерол.— 2009.— № 4.— С. 74—79.
7. Куклин Ихтиоз В.Т. (клинико-генеалогические, морфологические, дерматоглифические, функциональные исследования, лечение и реабилитация больных): Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— М., 1987.— С. 3—27.
8. Сапожников А.Г., Доросевич А.Е. Гистологическая и микроскопическая техника.— Смоленск: САУ, 2000.— 476 с.

Для легкої форми іхтіозу характерні такі патогномонічні гістологічні ознаки: значне стоншення росткового епідермісу за рахунок зменшення кількості зернистих кератиноцитів або зникнення зернистого шару, помірний гіперкератоз без порушення структури рогового шару, вогнищевий акантоз при вульгарному іхтіозі та поширений при сухій формі іхтіозіформної еритродермії.

Для тяжкої форми іхтіозу характерні такі основні патогістологічні ознаки: поєднання гіперкератозу з акантолізом та патогномонічною зернистою дегенерацією клітин епідермісу (акантокератоліз) з утворенням базофільних та еозинофільних тілець в остистому та зернистому шарах, вакуольна дегенерація всіх шарів епідермісу, вогнищевий спонгіоз, паракератоз, акантоз, папіломатоз; гістохімічно: вогнищева альціанофілія рогового шару та колагенових волокон дерми.

Ступінчаста схема лікування іхтіозу з використанням ретиноїдів сприяла стабілізації та поліпшенню картини патоморфологічних змін шкіри і може бути запропонована для диференційованої терапії при різних формах іхтіозу.

Подальше поглиблене вивчення патоморфологічних змін шкіри при іхтіозі з використанням сучасних гісто- та імуногістохімічних методів буде сприяти поглибленню знань про патогенетичні ланки іхтіозіформних еритродермій, дасть змогу об'єктивно їх оцінювати та на підставі отриманих результатів застосовувати аргументований підхід до лікування.

9. Цветкова Г.М. Патоморфология болезней кожи.— М.: Медицина, 2003.— 496 с.
10. Fleckman P., Brumbaugh S. Absence of the granular layer and keratohyalin define a morphologically distinct subset of individuals with ichthyosis vulgaris // Exp. Dermatol.— 2002.— N 11.— P. 327—336.
11. Kumar P. et al. Systematized linear epidermolytic hyperkeratosis // Dermatol. Online J.— 2014— Vol. 20, N 1.— P. 21248.
12. Ross R. et al. Histopathologic characterization of epidermolytic hyperkeratosis: A systematic review of histology from the National Registry for Ichthyosis and Related Skin Disorders // J. Am. Acad. Dermatol.— 2008.— Vol. 59, N 1.— P. 86—90.
13. Schmuth M. et al. Ichthyosis update: towards a function-driven model of pathogenesis of the disorders of cornification and the role of corneocyte proteins in these disorders // Adv. Dermatol.— 2007.— Vol. 23.— P. 231—256.
14. Sybert V.P. et al. Cyclic ichthyosis with epidermolytic hyperkeratosis: A phenotype conferred by mutations in the 2B domain of keratin K1 // Am. J. Hum. Genet. Mar.— 1999.— Vol. 64, N 3.— P. 732—738.
15. Tavian D. et al. Fibroblast apoptosis in a patient affected by lamellar ichthyosis // J. Cutan. Pathol.— 2009.— Vol. 36, N 4.— P. 17—24.
16. Yamamoto I. et al. Altered distribution of keratinisation markers in epidermolytic hyperkeratosis // Arch. Dermatol. Res.— 1995.— N 8.— P. 705—711.
17. Zeng Y.P. et al. A recurrent missense mutation of keratin 1 gene in a Chinese family with epidermolytic hyperkeratosis (severe palmoplantar hyperkeratosis, type 1) // Int. J. Dermatol.— 2012.— Vol. 51, N 2.— P. 182—185.

С.В. Дмитренко

Винницький національний медичний університет імені Н.І. Пирогова

Патоморфологический анализ эффективности использования ступенчатой схемы лечения ихтиоза с применением ретиноидов

Цель работы — установить патоморфологические особенности течения вульгарного ихтиоза, сухой и буллезной формы ихтиозиформной эритродермии при использовании ступенчатой схемы лечения с применением ретиноидов для аргументации принципов и контроля лечения.

Материалы и методы. Изучены 12 биоптатов кожи больных на различные типы ихтиоза. Возраст обследованных больных колебался от 19 до 69 лет. (в среднем $(32,6 \pm 3,87)$ года). Проводилось общеклиническое обследование и патоморфологическое исследования.

Результаты и обсуждение. В группе больных с вульгарным ихтиозом (ВИ) роговой слой эпидермиса был представлен роговыми чешуйками, к оторые были плотно прилегающими друг к другу, что соответствовало компактно-му гиперкератозу. В то же время в отдельных пациентов его повышенная хрупкость приводила к тому, что в процессе обработки роговые массы частично обламывались, сохраняясь только в своей нижней и средней части.

Выводы. Патоморфологический анализ биоптатов кожи больных на ихтиоз позволил отделить две основные формы течения ихтиоза в зависимости от выраженности патоморфологических изменений: легкую и тяжелую. К легкой форме, по нашим данным можно отнести небуллезную ихтиозиформную эритродермию, к тяжелой — буллезную ихтиозиформную эритродермию.

Для легкой формы ихтиоза характерны следующие патогномичные гистологические признаки: значительное истончение росткового эпидермиса за счет уменьшения количества зернистых кератиноцитов или исчезновения зернистого слоя, умеренный гиперкератоз без нарушения структуры рогового слоя, очаговый акантоз при ВИ и распространенный — при сухой форме ихтиозиформной эритродермии.

Для тяжелой формы ихтиоза характерны следующие основные патогистологические признаки: сочетание гиперкератоза с акантолизом и патогномичной зернистой дегенерацией клеток эпидермиса (акантокератолиз) с образованием базофильных и эозинофильных телец в остистом и зернистом слоях, вакуольная дегенерация всех слоев эпидермиса, очаговый спонгиоз, паракератоз, акантоз, папилломатоз; гистохимически: очаговая альцианофилия рогового слоя и коллагеновых волокон дермы.

Ступенчатая схема лечения ихтиоза с использованием ретиноидов способствовала стабилизации и улучшению патоморфологических изменений кожи и может быть предложена для дифференцированной терапии различных форм ихтиоза.

Ключевые слова: ихтиоз, патоморфологические изменения кожи, лечение, ретиноиды.

S.V. Dmitrenko

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

Pathomorphological analysis of efficacy of ichthyosis step-care scheme with retinoids

Purpose — to establish pathomorphological peculiarities of ichthyosis vulgaris, dry and bullous forms of ichthyosiform erythroderma applying stepwise treatment regimen with the use of retinoids for reasoning principles and control of treatment.

Materials and methods. Skin biopsies of 12 patients with various types of ichthyosis were studied. The age of patients ranged from 19 to 69 years and averaged (32.6 ± 3.87) years. General clinical examination and pathological study were performed.

Results and discussion. In patients with ichthyosis vulgaris, the horny layer of the epidermis was presented by horny scales that were closely fitting to each other, which corresponded to compact hyperkeratosis. At the same time, in some patients its increased fragility led to horny masses' partial chipping-off during the treatment process. It was only preserved in the lower and middle parts, and therefore not always possible to reliably judge its thickness, which ranged from 0.1 to 0.22 mm and averaged (0.175 ± 0.011) mm.

Conclusions. Pathological analysis of skin biopsies of patients with ichthyosis made it possible to distinguish two main forms of ichthyosis course depending on the severity of pathological changes: mild and severe. Ichthyosis vulgaris and non-bullous ichthyosiform erythroderma can be referred to mild forms, bullous ihtioziform erythroderma — to severe forms.

Mild ichthyosis is characterized by the following main histopathological features: a significant thinning of the epidermis sprout resulting from reduction of the amount of granular keratinocytes or disappearance of granular layer, moderate hyperkeratosis without impairment of the structure of the stratum corneum, focal acanthosis with ichthyosis vulgar, common in dry form of ichthyosiform erythroderma.

Severe form of ichthyosis is characterized by the following main histopathological features: a combination of hyperkeratosis with acantholysis and pathognomonic granular degeneration of cells of the epidermis (akantokeratoliz) with the formation of basophilic and eosinophilic cells in the spinous and granular layers, vacuolar degeneration of all layers of the epidermis, focal spongiosis, parakeratosis, acanthosis, papillomatosis; and histochemical features: focal altsianofiliya of horny layer and collagen fibers of the dermis.

Ichthyosis step-care scheme with retinoids contributes to the stabilization and improvement of pathological changes of the skin and can be recommended for differentiated treatment of various forms of ichthyosis.

Key words: ichthyosis, pathomorphological changes in the skin, treatment, retinoids.

Дані про автора:

Дмитренко Світлана Володимирівна, к. мед. н., доцент кафедри шкірних та венеричних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова
21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56
E-mail: Svetlana7783@yandex.ru