

К.В. Романенко

ПАТОМОРФОЗ ШКІРИ ХВОРИХ НА МОРФЕА ПІСЛЯ ВУЗЬКОСМУГОВОЇ ФОТОТЕРАПІЇ

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, Україна

Реферат. Вузькосмугова фототерапія стимулює збільшення синтезу матричної металопротеїнази – MMP1 (ферменту деструкції колагену). З індукцією колагенази пов'язаний терапевтичний ефект вузькосмугової фототерапії morphea. Після проведеної вузькосмугової фототерапії не вдається досягти повного відновлення структурних компонентів шкіри і незалежно від того чи іншого клінічного ефекту зберігаються залишкові явища патологічних змін шкіри, що не дозволяють казати про наявність морфологічної ремісії, а збережені структурні порушення можуть відігравати роль тригерного механізму.

Ключові слова: morphea, морфологія, вузькосмугова фототерапія.

Morphea (OC) залишається однією з актуальних проблем медицини [3]. Відмічається зростання захворюваності на неї [6]. Проводиться порівняльна оцінка особливостей морфологічного перебігу і патогенезу уражень шкіри на різні її форми – бляшко-ву (БС), атрофодермію Пазіні-П'єрїні (АД), склероатрофічний ліхен (СЛ).

До цього часу недостатньо вивчено патогенез хвороби, не розроблено надійні методи лікування і профілактики [8]. Ультрафіолетова (UV-A) світлотерапія залишається однією з найбільш поширених в комплексному лікуванні хворих на OC [1]. Поява поодиноких свідчень про ефективність вузькосмугової (UV-B) фототерапії при OC відкриває певні добрі перспективи для розробки нового напрямку в лікуванні OC [7]. Механізм дії UV-B-випромінювання для лікування OC до кінця не з'ясовано. В Україні цей метод лікування не розроблений [5].

Мета дослідження – оптимізація лікувально-профілактичної тактики ведення хворих на різні форми OC шляхом використання вузькосмугової фототерапії.

Матеріал та методи

Комплексно морфологічно вивчено 62 біоптати ураженої шкіри 62 хворих на OC (50 жінок і 12 чоловіків у віці від 38 до 65 років), серед яких 33 – на БС (11 – у стадії еритеми й набряку, 22 – у стадії ущільнення), 22 – на СЛ, 7 – на АД. При цьому до та після вузькосмугової фототерапії було вивчено 48 біоптатів (відповідно, 11, 13, 18 і 6 спостережень). У якості контролю досліджено шкіру 15 осіб, узятую під час ортопедичних реконструктивних ортопедичних операцій. Діагностичну біопсію шкіри проводили після інформованої згоди хворих шляхом висічення дерматобіоптатів скальпелем під місце-

вою анестезією 2% розчином лідокаїну в зоні гомологічних осередків ураження до та після лікування. Після дегідратації шматочки заливали у парафін за стандартною методикою. На ротаційному мікротомі виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 5 мкм, які потім зафарбовували гематоксиліном та еозином, за ван Гізеном і Вергефом, ставили PAS-реакцію з обробкою контрольних зрізів амілазою. Частини зрізів на адгезивному предметному склі після депарафінізації для відновлення антигенних властивостей тканини проводили теплову індукцію епітопного звороту. З метою встановлення експресії матричної металопротеїнази використовували МАТ до MMP1 (клон АВ6, LabVision).

Для проведення вузькосмугової фототерапії (NB UVB) ми використовували панель з німецькими лампами GH-8-ST з силою опромінення 8,78 мВт/см², максимальною разовою дозою – 3,3 Дж/см² та довжиною хвилі 311 нм. На курс пацієнти отримували від 15 до 30 процедур (медіана 25). Максимальні дози опромінення варіювали залежно від фототипу шкіри від 2,31 до 2,96 Дж/см² (медіана 2,60), курсові дози від 14,79 до 42,67 Дж/см² (медіана 28,40). Серед 62 пролікованих хворих на OC клінічне одужання досягнуте у 5 (8,1%), значне поліпшення – у 29 (46,8%), поліпшення – у 22 (35,5%), відсутність ефекту – у 6 (9,6%). Неуспіх констатований у хворих на БС з виразним ущільненням шкіри та підшкірної клітковини.

Результати та обговорення

У нашому морфологічному матеріалі гістологічні зміни в біоптатах шкіри до лікування в цілому відповідали описаним в літературі [2, 4, 9]. Так, у стадії еритеми й набряку БС епідерміс зазнавав незначних змін або залишався нормальним. Спостерегалось стоншення й розпушення рогового шару, убога зернистість у клітинах зернистого шару, вакуольна дистрофія й розширення міжклітинних щілин у клітинах базального й шипоподібного шарів, а також виразний набряк базальної мембрани.

Основні патогістологічні «знахідки» виявлено у дермі, зокрема констатовано переважне ураження сітчастого її шару – стовщення колагенових волокон, виражений інфільтрат, що складається в основному з лімфоцитів і локалізується між колагеновими волокнами й периваскулярно. Більш виражений запальний інфільтрат, на відміну від дерми, визначали в гіподермі з локалізацією навколо потових залоз. Крім того, відзначено заміщення жирової тканини волокнами за рахунок молодих фракцій колагену. У

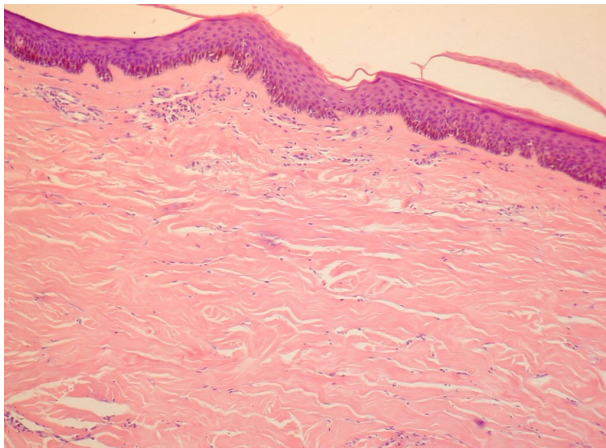


Рис. 1. БС, стадія ущільнення, до лікування. Лімфогістіоцитарна інфільтрація сосочкового шару дерми, стовщення гістоархітектоніки сітчастого шару дерми, склероз та гіаліноз пучків волокон. Забарвлення гематоксиліном і еозином, x100

цей період спостерігали також значні зміни з боку судин: капіляри, артеріоли, вени дерми розширені, ендотелій набряклий, у глибоких шарах дерми подекуди васкуліти з ознаками фібриноїдного набрякання судинних стінок і тромбозом. Колагенові пучки дерми через набряк виглядали набряклими й гомогенізованими. Більш виражені зміни колагенових волокон зафіксовано у сосочковому шарі, аніж у сітчастому, де виявлено їх незначне розволокнення. Окрім того, у сосочковому шарі мала місце незначна периваскулярна інфільтрація за рахунок мононуклеарів і макрофагів. Еластичні волокна як сосочкового, так і ретикулярного шару мали звичайний вигляд, лише де-ніде були роз'єднані внаслідок набряку.

Слушно зауважити, що на початку стадії ущільнення значно прогресували судинні зміни. Епідерміс був дещо стоншений, атрофований, у роговому шарі почастішали виявлялися незначний гіперкератоз, траплялися осередки паракератозу, майже всі клітини мальпігійового шару зазнавали вакуольної дистрофії, подекуди мав місце перичелюлярний набряк. Вміст меланіну в одних препаратах був підвищений, а в інших – знижений. Межа між епідермісом і дермою нечітка, представлена у вигляді прямої лінії з чіткими контурами, місцями її зовсім не існувало. У сосочковому шарі стійка проліферація ендотелію судин і гістіолімфоцитарних елементів (не тільки периваскулярно, але й поза зв'язком з судинами). Серед клітинного інфільтрату зустрічалися також незрілі плазматичні й гладкі клітини. Відзначалась виражена базофілія й гомогенізація колагенових волокон, сітчастий шар дерми був значно збіднений клітинами, стовщений, колагенові волокна набрякли, гомогенізовані, пофарбовані базофільно, але зміни менш істотні, ніж у верхніх шарах дерми. Стінки судин зазвичай стовщені й гомогенізовані, навколо судин і волосяних фолікулів траплялися муфтоподібно розташовані лімфогістіоцитарні інфільтрати. Помітне стовщення й розпушення базальної мембрани сальних і потових залоз і різка гідропічна дистрофія

м'язів, призначення яких піднімати волосся. Базальна мембрана сальних і потових залоз збережена.

Стадія сформованого склерозу супроводжувалась вираженою атрофією епідермісу зі стовщенням і гіалінізацією базальної мембрани, причому кількість шарів епідермісу зазвичай зберігається, і лише у випадках тривалого перебігу захворювання зменшується. Капілярна мережа сосочків і ретикулярного шару дерми значно скорочена, а збережені судини мають різко стовщену й гіалізовану базальну мембрану та склерозовані стінки. Сосочковий шар на цьому етапі захворювання майже повністю відсутній і його межа з ретикулярним шаром важко визначається, значно зменшується клітинна інфільтрація – у верхніх шарах дерми зберігається незначна кількість фібробластів, а в основному інфільтрати локалізуються навколо судин у вигляді невеликих скупчень лімфоїдних елементів. Колагенові пучки в сітчастому шарі різко стовщені й компактно розташовані і відзначається більш виражене їх еозинофільне забарвлення, ніж у нормальній шкірі, колагенові волокна гомогенізовані (рис. 1). Еластичні волокна у верхніх відділах дерми стоншені, а в нижніх мали грубий вигляд, розріджені й фрагментовані, а в сосочковому шарі зникають майже повністю. Екринні залози атрофовані, оточуюча їх у нормі жирова тканина відсутня. Потові залози розташовані більш поверхово в результаті заміщення жирової тканини гіподерми товстими пучками гомогенізованих, склеротичних і гіалізованих волокон.

Стадії атрофії було притаманне виражене стоншення епідермісу (навіть до 2-3 рядів клітин) і дерми. Збережені судини перебували у стані атрезії, стінки склерозовані, просвіти мали шпариноподібну форму. Колагенові волокна були в стані склерозу й гіалінозу, еластичні – стовщені й фрагментовані. Подекуди зустрічалися клітини фібробластичного ряду, волоссяні фолікули й сальні залози були відсутні, потові – атрофовані.

У свіжих осередках АД відзначалося потоншення епідермісу, відсутність глікогену в його клітинах, деяке стовщення пучків колагенових волокон, зниження фукусинофільності колагену, проліферація ендотелію судин і помірна периваскулярна або дифузна лімфогістіоцитарна інфільтрація. В уже сформованих (більш застарілих) елементах мало місце щільне розташування й гіаліноз пучків колагену, здебільшого в глибоких відділах дерми, запальна інфільтрація не значилась. Констатоване виразне огрубіння і осередкова деструкція еластичного каркасу дерми.

При СЛ, як правило, ми спостерігали гіперкератоз із кератотичними пробками, виражений набряк і гомогенізацію колагену у верхній частині дерми, запальний інфільтрат у середній частині дерми. Гіперкератоз іноді був настільки виражений, що роговий шар значно зтовщувався, аніж атрофічний мальпігійовий. Епідермальні відростки були відсутні, під епідермісом відзначалась широка зона набряку, у межах якої колагенові волокна були набрякли, гомогенізовані, зафарбовані еозином, а еластичні во-

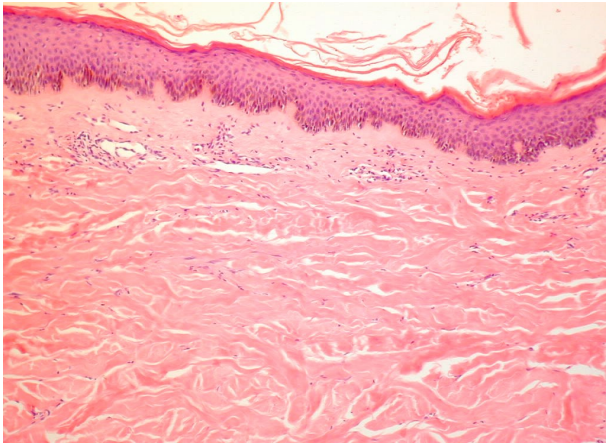
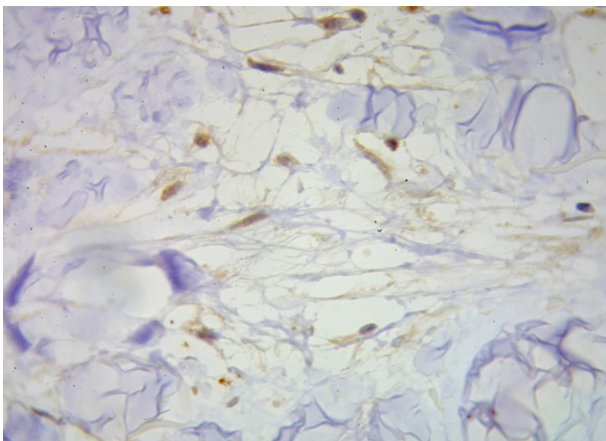


Рис. 2. БС, стадія ущільнення, після вузькосмугової фототерапії. Формування сосочків дерми, слабка їх клітинна інфільтрація, відбудовування пучків колагенових волокон. Забарвлення гематоксилином і еозином, x100

локна – розріджені, або навіть повністю були відсутні. В середній частині дерми, під зоною набряку розташовувався інфільтрат, переважно навколо судин, іноді він набував смугоподібної форми і, зазвичай, складався з лімфоцитів. У за давнених висипаннях його могло й не бути.

Таким чином, поряд із індивідуальними патогістологічними особливостями БС, АД і СЛ мають місце і подібні риси: набряк і гомогенізація колагену дерми й стінок дрібних судин, різного ступеня вираженості лімфогістіоцитарна інфільтрація, результат в атрофію, що свідчить про подібний патоморфоз цих варіантів ОС.

Патоморфоз ураженої шкіри хворих на ОС після вузькосмугової фототерапії вивчено у 48 хворих. Встановлено, що за такого патоморфозу відбувається трансформація тканинної структури шкіри. Характер структурних змін при її оцінці був практично однотиповим у всіх групах хворих. Так, не значилася виразна фібриноїдна дегенерація й фрагментація колагенових волокон дерми. Констатовано відбудовування пучків колагенових волокон, відновлення фуксинофілії в окремих пучках (рис. 2). Рееструвалося поліпшення васкуляризації сосочкового й сітчастого шару дерми, зниження густоти і поширено-



сті периваскулярного інфільтрату лімфогістіоцитарного складу і деструкції еластичних волокон. Однак, наявність після вузькосмугової фототерапії залишкових явищ патологічних змін шкіри не дозволяють казати про досягнення морфологічної ремісії незалежно від того чи іншого клінічного результату.

Для з'ясування механізму дії вузькосмугової фототерапії у 16 хворих жінок з ОС у віці від 38 до 65 років (медіана 40,5 років) проведено імуногістохімічне дослідження шкіри з МАТ до MMP1. При імуногістохімічному дослідженні біоптатів шкіри у всіх хворих до та після ізольованої вузькосмугової фототерапії констатоване значне підвищення синтезу MMP1 у порівнянні з її вмістом в ураженій шкірі до лікування (рис. 3-4), тобто вплив вузькосмугової фототерапії стимулює значне збільшення синтезу матричної металопротеїнази – MMP1 (ферменту деструкції колагену). З індукцією колагенази, імовірно, пов'язаний терапевтичний ефект вузькосмугової фототерапії при ОС (БС, АД, СЛ).

Таким чином, вузькосмугова фототерапія (311 нм) стимулює збільшення синтезу матричної металопротеїнази – MMP1 (ферменту деструкції колагену). З індукцією колагенази пов'язаний терапевтичний ефект вузькосмугової фототерапії при *Morphea*. Після проведеної вузькосмугової фототерапії не вдається досягти повного відновлення структурних компонентів шкіри і, незалежно від того чи іншого клінічного ефекту, зберігаються залишкові явища патологічних змін шкіри, що не дозволяють казати про наявність морфологічної ремісії, а збережені структурні порушення можуть відігравати роль тригерного механізму.

K.V. Romanenko

Cutis Pathomorphosis of Patients with Morphea Following Narrowband UV-B Phototherapy

Narrowband UV-B phototherapy stimulates an increase in matrix metalloprotein (MMP1) synthesis (collagen destruction enzyme). In case of localized scleroderma, therapeutic effect of narrowband UV-B phototherapy is

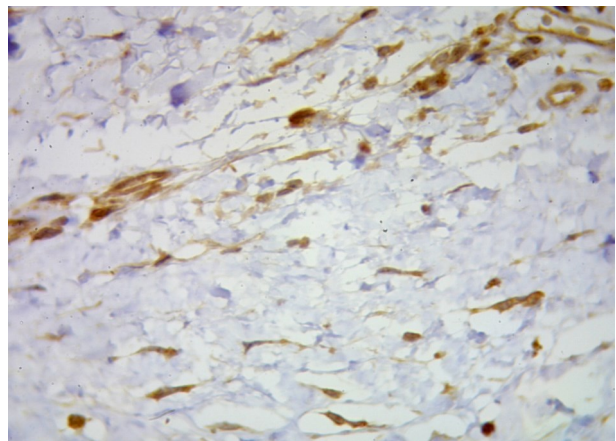


Рис. 3-4. БС. Зліва – до лікування (незначна кількість MMP1), справа – після 30 процедур вузькосмугової фототерапії (посилення імунопозитивності на MMP1 в фібробластах дерми). Імуногістохімічне забарвлення з МАТ до MMP1, x400.

connected with collagenase induction. After the employed narrowband UV-B phototherapy, one fails to achieve a complete restoration of the skin structural components. Irrespective of any clinical effect, the residual effects of the skin pathologic changes still persist. They are not indicative of morphologic remission, and the remaining structural changes can play the role of a trigger mechanism. (Arch. Clin. Exp. Med. – 2014. – Vol. 23, No. 1. – P. 54-57)

Key words: morphea, morphology, narrowband UV-B phototherapy.

К.В. Романенко

Патоморфоз кожи больных *morphea* после узкополосной фототерапии

Узкополосная фототерапия стимулирует увеличение синтеза матричной металлопротеиназы – ММР1 (фермента деструкции коллагена). С индукцией коллагеназы связан терапевтический эффект узкополосной фототерапии *morphea*. После проведенной узкополосной фототерапии не удается достичь полного восстановления структурных компонентов кожи и независимо от того или иного клинического эффекта сохраняются остаточные явления патологических изменений кожи, которые не позволяют говорить о наличии морфологической ремиссии, а оставшиеся структурные нарушения могут играть роль триггерного механизма. (Арх. клин. эксп. мед. – 2014. – Т. 23, № 1. – С. 54-57)

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Волнухин В.А. Особенности нарушений Т-клеточных иммунных процессов в коже больных ограниченной склеродермией и их динамика в процессе УФА-1 терапии / В.А. Волнухин, Н.Л. Мурадян, О.Р. Катунина // Вестн. дерматол. венерол. – 2009. – № 6. – С. 74-80.
2. Гистопатология и клиническая характеристика дерматозов / Г.С. Цераидис, В.П. Федотов, А.Д. Дюдюн, В.А. Туманский. – Днепропетровск: Свидлер, 2004. – 536 с.
3. Мавров И.И. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии / И.И. Мавров, Л.А. Болотная, И.М. Сербина. – Харьков: Факт, 2007. – 792 с.
4. Патоморфология болезней кожи / Г.М. Цветкова, В.В. Мордовцева, А.М. Вавилов, В.Н. Мордовцев. – М.: Медицина, 2003. – 496 с.
5. Романенко К.В. Оптимізація комплексної патогенетичної терапії хворих на різні форми склеродермії з урахуванням клініко-морфологічних, імунних та судинних порушень: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук: спец. 14.01.20 «Шкірні та венеричні хвороби» / К.В. Романенко. – Харків, 2013. – 31 с.
6. Савенкова В.В. Морфофункциональные особенности кожи при очаговой распространенной склеродермии / В.В. Савенкова // Дерматовенерол. косметол. сексопатол. – 2008. – № 1-2. – С. 93-96.
7. Kreuter A. Localized scleroderma / A. Kreuter // Dermatol. Ther. – 2012. – Vol. 25, № 2. – P. 135-147.
8. Sousa E. Systemic sclerosis, a rare case / E. Sousa, P. Valente, M. Santos // Acta Reumatol. Port. – 2011. – Vol. 36, № 4. – P. 408-412.
9. Torres J.E. Histopathologic differentiation between localized and systemic scleroderma / J.E. Torres, J.L. Sanchez // J. Am. Acad. Dermatol. – 1998. – Vol. 20. – P. 242-245.

Надійшла до редакції: 30.01.2014