

- питання. - 2007. - № 4. - С. 26-30.
- Родин А.Ю. Перспективы соматических исследований в дерматологической практике / А.Ю. Родин, Н.А. Проскурякова // Мат. конф. "Инфекции, передаваемые половым путем и репродуктивное здоровье населения. Современные методы диагностики и лечения дерматозов". - Казань: Изд-во КГМУ, 2013. - С. 127-129.
- Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы / А.В. Самцов. - Монография М.:ООО "ЮТКОМ", 2009. - 288 с.
- Хендогина Я.О. Физический статус и заболевания кожи учащихся в зависимости от возрастного периода и типателосложения : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Я.О. Хендогина. - Красноярск, 2008. - 24 с.
- Шапаренко П.П. Антропометрия / П.П. Шапаренко. - Вінниця, 2000. - 71 с.
- Bergfeld W.F. The pathophysiology of acne vulgaris in children and adolescents / W.F. Bergfeld // Cutis. - 2004. - V. 74. - P. 92-97.
- Callender V.D. Considerations for treating acne in ethnic skin / V.D. Callender // Cutis. - 2005. - V. 76, № 2. - P. 19-23.
- Carter J. Somatotyping - development and applications / J. Carter, B. Heath. - Cambridge University Press, 1990. - 504 p.
- The familial risk of acne vulgaris in Chinese Hans - a case-control study / S.X. Xu, H.L. Wang, X. Fan [et al.] // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. - 2007. - V. 21, № 5. - P. 602-605.
- Toombs E.L. Cosmetics in the treatment of acne vulgaris / E.L. Toombs // Dermatol. Clin. - 2005. - V. 23, № 3. - P. 575-581.

Макарчук І. Н.

ОТЛИЧИЯ ТОТАЛЬНЫХ И ПРОДОЛЬНЫХ РАЗМЕРОВ ТЕЛА МЕЖДУ ЗДОРОВЫМИ И БОЛЬНЫМИ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЮНОШАМИ И ДЕВУШКАМИ С УЧЕТОМ И БЕЗ УЧЕТА СОМАТОТИПА

Резюме. В статье описаны различия тотальных и продольных размеров тела между общими группами здоровых и больных угревой болезнью юношей или девушек с учетом и без учета соматотипа. Доказано, что в большинстве случаев исследуемые размеры имеют большие значения у больных угревой болезнью юношей и девушек. Установлены проявления полового диморфизма тотальных и продольных размеров тела для всех параметров - большие размеры у здоровых и больных угревой болезнью юношей.

Ключевые слова: тотальные размеры тела, продольные размеры тела, соматотип, юноши, девушки, угревая болезнь.

Макарчук І. М.

DIFFERENCES OF TOTAL AND LONGITUDINAL BODY SIZE BETWEEN HEALTHY AND PATIENTS WITH ACNE BOYS AND GIRLS WITH AND WITHOUT THE SOMATOTYPE

Summary. This article describes the differences of total and longitudinal body size between the total group of healthy people and patients with acne boys or girls with and without the somatotype. It is proved that in most cases studied dimensions are more important in patients with acne boys and girls. Installed manifestations of sexual dimorphism of total and longitudinal body size for all parameters - larger in healthy and patients with acne boys.

Key words: total body size, longitudinal body size, somatotype, boys, girls, acne.

Стаття надійшла до редакції 21.02.2014 р.

Макарчук Ірина Миколаївна - асистент кафедри гістології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 097 722-80-96

© Дмитренко С.В.

УДК: 616.2:013.87

Дмитренко С.В.

Кафедра шкірних та венеричних хвороб, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця-18, 21018, Україна)

ІМУНОГІСТОХІМІЧНИЙ АНАЛІЗ КЛІТИННОГО ОНОВЛЕННЯ ТА ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ПРИ ІХТІОЗІ

Резюме. На основі аналізу біопсійного матеріалу з використанням імуногістохімічних методів вивчено клітинне оновлення епітеліоцитів та роль Т-лімфоцитів у формуванні імунного запалення у хворих з різними видами іхтіозу. Проаналізовано вміст CD4+ хелперних лімфоцитів, CD8+ супресорно-цитотоксичних лімфоцитів в ураженій шкірі хворих на іхтіоз. Встановлено, що розвиток імунного запалення в шкірі хворих на іхтіоз відбувається із залученням клітин CD4+ і CD8+ Т лімфоцитів, кількість яких достовірно підвищувалася. Порушення процесів епідермальної проліферації і диференціювання епітеліоцитів, а також дисрегуляція клітинних імунних реакцій в шкірі є одним з основних патогенетичних механізмів розвитку патоморфологічних змін епідермісу у хворих на іхтіоз.

Ключові слова: іхтіоз, клітинне оновлення, локальна імунна відповідь, патоморфологічні зміни.

Вступ

Актуальність вивчення іхтіозу обумовлена, з одного боку, його поширеністю, стійкістю перебігу, схильністю до прогресування, а з іншого боку, вогнища гіперкератозу - це виражений косметичний недолік, який в значній мірі впливає на психосоціальний статус пацієнта.

Механізми розвитку іхтіозу на сьогоднішній день залишаються все ще маловивченими. Відсутність цілісної концепції патогенезу іхтіозу ускладнює розробку ефективних і надійних методів лікування, унеможливорює прогнозування клінічного перебігу даного дерматозу. Існуючі на сьогоднішній день результати наукових дослід-

жень, спрямовані на вивчення механізмів розвитку іхтіозу, часто носять суперечливий характер, і єдиної думки про патогенетичну значущість виявлених відхилень у розвитку іхтіозу не сформувалося. Наукові факти останніх десятиліть свідчать про важливість імунних та регенераторних розладів в патогенезі іхтіозу [Schmuth, 2007]. Проліферація кератиноцитів та інших клітин дерми, механізми взаємодії між клітинами імунної системи і проліфераційною активністю епітеліоцитів на сьогодні вивчені недостатньо. Оскільки відсутні уявлення про патогенез іхтіозу на молекулярно-клітинному рівні, не існує і ефективного патогенетичного лікування даної патології.

Отже, метою нашого дослідження стало оцінити стан клітинного оновлення епітеліоцитів та місцевої імунної відповіді при різних типах іхтіозу до та після застосування ступінчастої терапії з використанням ретиноїдів.

Матеріали та методи

На базі Вінницького обласного патологоанатомічного бюро, патологогістологічної лабораторії кафедри патологічної анатомії ВНМУ вивчено 12 біоптатів шкіри хворих на різні типи іхтіозу. Вік обстежених хворих коливався від 19 до 69 років і складав в середньому $32,6 \pm 3,87$ років.

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 Гізеном, основним коричневим за Шубічем, комбінацією основного коричневого та міцного зеленого барвника, ШИК-реакції з альціановим синім, толуїдиновим синім для визначення глікопротеїнів, резорцин-фуксином за Вейгертом для виявлення еластичних волокон [Голофеевський, Щербак, 1987; Сапожников, Доросевич, 2000; Автандилов, 2002].

Проліфераційну активність клітин епідермісу оцінювали за допомогою мишачих моноклональних антитіл до ядерного антигену Ki-67 ("DAKO", клон MIB-1, Данія), як найчутливішого маркера проліферації за методом T. Scholzen [2002]. В препаратах при 400-кратному збільшенні мікроскопа визначали індекс проліферації (ядерна мітка Ki-67) у 5 випадково вибраних полях зору (?500 клітин) як частку у відсотках позитивно забарвлених ядер епітеліоцитів.

Вивчення кількості та розподілу в структурах шкіри основних субпопуляцій Т-клітин - CD4 +, (Т хелпери / індуктори), CD8 + (цитотоксичні / супресорні Т-лімфоцити) проводили за стрептавідин-біотинним методом ("DAKO", Данія, LSAB2 Systems, HRP). Для імунофенотипування використовували мишачі моноклональні антитіла проти CD4 (клон Clone 4B12), CD8 (клон C8/144B), виробництва фірми "DAKO", (Данія).

Мікроскопію і фотографування гістологічних препа-

ратів проводили за допомогою світлового мікроскопа OLIMPUS BX 41 при збільшеннях у 40, 100, 200 і 400 разів. Отримували і 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 (1мм²). При виконанні морфометричних досліджень керувалися основними засадами, викладеними в керівництві Г.Г. Автандилова [2002].

Результати. Обговорення

Роль проліфераційного компонента в механізмі формування гіперкератозу при іхтіозі залишається до кінця нез'ясованою. З метою вивчення інтенсивності утворення зроговілого епітелію і виразності відлущування рогового шару, що відображають мітотичну активність базальних і остистих клітин епідермісу нами був застосований імуногістохімічний метод з використанням маркера проліферації Ki-67, оскільки він виявляється у всі активні фази клітинного циклу (G₁, S, G₂, та M), але відсутній у фазі спокою (G₀) [Scholzen, 2002]. Йому надається перевага відносно PCNA, який бере участь у репарації ДНК, що може відбуватися в G₀-фазі клітинного циклу.

При вивченні взаємозв'язків між структурними змінами в шкірі та маркуванням епітелію Ki-67 була виявлена тісна кореляційна залежність ($r=0,82$, $p<0,001$).

У хворих на бульозну форму іхтіозиформної еритродермії (БІЕ) виявлялася підвищена проліферація епітеліоцитів за Ki-67 в базальному шарі (рис. 1), яка місцями виходила за його межі й реєструвалася також і в остистих епітеліоцитах, останнє не було характерним для пацієнтів з вульгарним іхтіозом (ВІ), у яких спостерігали слабку та помірну експресію Ki-67 ($0,807 \pm 0,056$, $p<0,001$ проти $0,412 \pm 0,035$ з вульгарним та $0,368 \pm 0,38$ з сухою формою іхтіозиформної еритродермії відповідно, $p<0,001$), що свідчило про суттєві порушення онов-

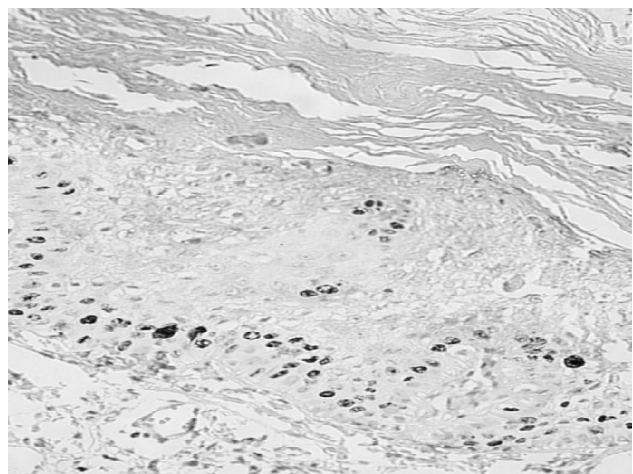


Рис. 1. Сильна експресія Ki-67 в епітеліоцитах базального та остистого шарів у хворого на БІЕ. ІГХ-маркування Ki-67, x400.

лення епітелію (табл. 1).

У хворих на ВІ та небульозну іхтіозіформну еритродермію (НІЕ) рееструвалася легка та помірна активність епітеліоцитів за Ki-67 переважно в базальному шарі (рис. 2), при цьому у пацієнтів з ВІ індекс проліферації був достовірно вищий $0,412 \pm 0,035$ ніж у недужих з НІЕ $0,368 \pm 0,38$ ($p < 0,05$).

Виявилось, що після проведення ступінчастого лікування з ретиноїдами проліфераційна активність базальних епітеліоцитів за Ki-67 достовірно зменшувалася у випадках з ВІ та у всіх випадках з БІЕ, ($0,401 \pm 0,038$, $p < 0,001$), у порівнянні з сухим типом НІЕ, при якому спостерігали також зниження проліфераційної активності базальних кератиноцитів, проте воно було недостатнім ($p < 0,1$).

В результаті проведеного імуногістохімічного аналізу щільності розташування лімфоцитів встановлено статистично достовірне підвищення кількості хелперних (CD4+) і супресорних цитотоксичних (CD8+) лімфоцитів в епідермісі і в дермі у хворих на іхтіоз (табл. 4). При вивченні їх розподілу в епідермальному і дермальному шарах шкіри виявлено, що лімфоцити, локалізовані в епідермісі, представлені переважно хелперно-індукованими (CD4+) клітинами, а лімфоцити, локалізовані в дермі, представлені як фракцією CD4+, так і CD8+ клітин. Особливістю розподілу CD4+ та CD8+ лімфоцитів у хворих на БІЕ було їх проникнення (екзоцитоз) в епідерміс (рис. 3, 4), що не спостерігалось у випадках з ВІ та НІЕ.

Як видно з таблиці 2, статистично достовірна ($p < 0,001$) перевага кількості CD4+ та CD8+ спостерігалася в групі хворих на БІЕ - $790 \pm 11,68$ $510 \pm 90,0$ в порівнянні з ВІ та НІЕ $230 \pm 36,66$ (CD4+) та $90 \pm 43,33$ (CD8+); $440 \pm 81,92$ (CD4+) і $310 \pm 85,18$ (CD8+) відповідно, останні були помірної щільності та розташовувалися переважно на межі епідермально-дермального з'єднання.

При аналізі біоптатів шкіри хворих, отриманих після проведеного ступінчастого лікування з використанням ретиноїдів спостерігали статистично значуще зменшення кількості субпопуляцій Т-лімфоцитів у хворих на БІЕ. У пацієнтів з БІЕ кількість CD4+ хелперних лімфоцитів достовірно ($p < 0,001$) знижувалося до $350 \pm 81,22$. Кількість CD8+ цитотоксичних лімфоцитів також достовірно знижувалося з $510 \pm 90,0$ до $250 \pm 52,17$ ($p < 0,05$). Проте статистичний аналіз динаміки вмісту Т-хелперів після ступінчастої терапії з використанням ретиноїдів не виявив достовірних відмінностей з вихідними показниками у хворих на ВІ та НІЕ дані показники були недостовірними ($p > 0,05$).

Отримані результати показують, що параметри імунітету залежать від ступеня активності хвороби. Про це свідчать статистично достовірно отримані показники рівня Т-лімфоцитів в групах з легкою формою перебігу іхтіозу, до якої ми віднесли групи хворих на ВІ та НІЕ де кількість CD4+ лімфоцитів складала $230 \pm 36,66$

Таблиця 1. Проліфераційна активність клітин епідермісу (за Ki-67) в обстежених осіб ($M \pm m$).

Нозологія	Індекс проліфераційної активності		p
	До лікування (n=10)	Після лікування (n=10)	
Вульгарний іхтіоз	$0,412 \pm 0,035$	$0,321 \pm 0,025$	$< 0,05$
Іхтіозіформна еритродермія небульозна форма	$0,368 \pm 0,38$	$0,261 \pm 0,023$	$< 0,1$
Іхтіозіформна еритродермія бульозна форма	$0,807 \pm 0,029$	$0,401 \pm 0,038$	$< 0,001$
p	$< 0,001$	$< 0,05$	

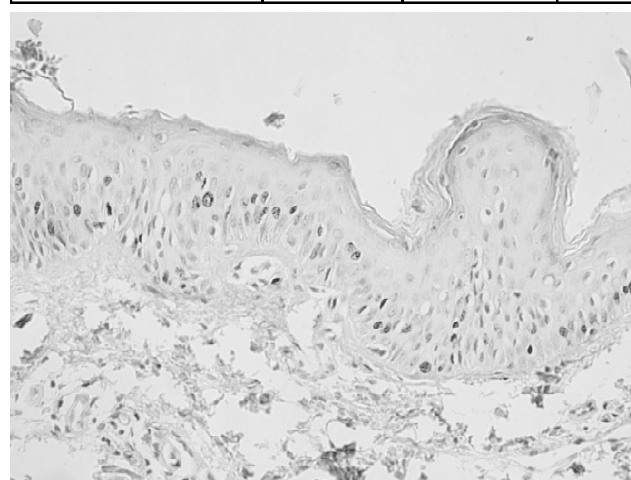


Рис. 2. Помірна експресія Ki67 в епітеліоцитах базального та остистого шарів у хворого на БІЕ. ІГХ-маркування Ki-67, x400.

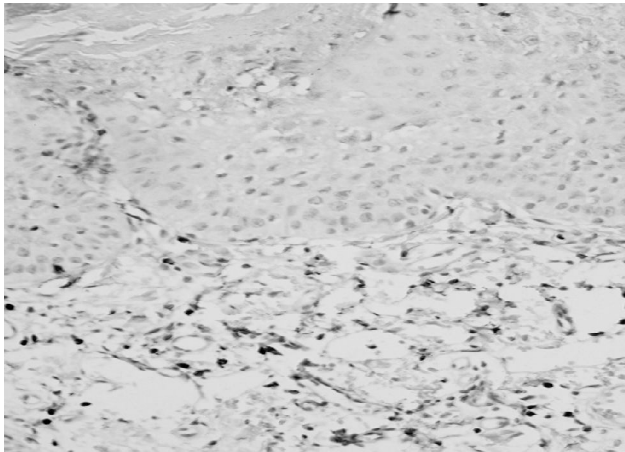
та $440 \pm 81,92$, проти $790 \pm 11,68$ ($p < 0,001$ та $p < 0,05$) при БІЕ відповідно.

При гістологічному дослідженні у хворих на ВІ та НІЕ патоморфологічні зміни епідермісу та дерми характеризувалися значним потоншенням росткового епідермісу, за рахунок зменшення кількості зернистих кератиноцитів або відсутнього зернистого шару та помірним гіперкератозом, без порушення структури рогового шару, вогнищевим акантозом при ВІ та розповсюдженим при сухій формі іхтіозіформної еритродермії. Відзначалася схильність рогового шару занурюватися у волосяну воронку з утворенням рогових пробок, зменшення кількості волосяних фолікулів та потових залоз. Сальні залози в більшості випадків були атрофовані та склалися з малодиференційованих (камбіальних) клітин.

На противагу ВІ та НІЕ у хворих на БІЕ відзначали деструкцію не тільки рогового, але й зернистого та остистого шарів. Характерною була гранулярна деструкція епідермісу, яку більшість авторів називають епідермолітичним гіперкератозом [Захарова и др., 2000; Sybert, 1999; Rustin Ross, 2008; Zeng, 2012; Kumar, 2012]. Ці зміни відзначалися в основному в ділянках пухирців, проте їх можна було бачити і поза зв'язку з ними. Крім того, в клітинах зернистого шару і верхніх рядів остис-

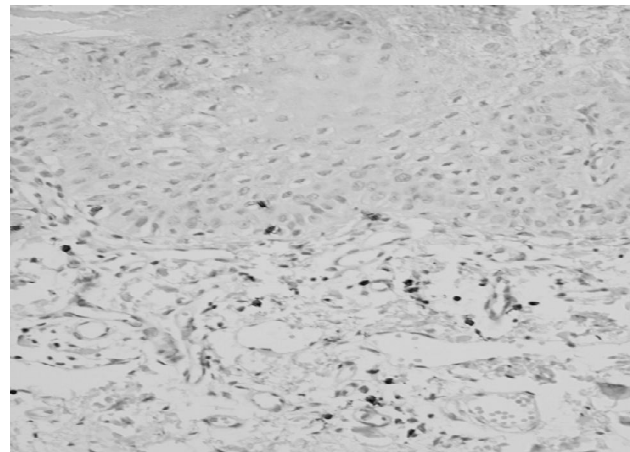
Таблиця 2. Щільність розташування лімфоцитів дерми та епідермісу (з розрахунку на 1 мм²).

Нозологія	Т-хелпери (CD4)		p	Т-супресори (CD8)		p
	До лікування	Після лікування		До лікування	Після лікування	
Вульгарний іхтіоз	230±36,66	210± 34,80	<0,1	90±43,33	70±42,35	<0,1
Іхтіозіформна еритродермія небульозна форма	440±81,92	380±61,10	<0,1	310±85,18	230±73,10	<0,1
Іхтіозіформна еритродермія бульозна форма	790±11,68	350±81,22	<0,001	510±90,0	250±52,17	<0,05
p	<0,001	<0,05		<0,001	<0,001	

**Рис. 3.** CD4+ лімфоцити в субепітеліальних відділах дерми з ексцитозом в епідерміс. БІЕ. ІГХ-маркування CD4, x400.

того спостерігали перинуклеарний набряк, що займав всю цитоплазму клітини, деструкцію клітин епідермісу з явищами епідермолізу. Поряд із збереженою будовою базального шару виявляли розриви міжклітинних з'єднань в остистому шарі, що супроводжувалося появою базофільних включень у цитоплазмі, гранулярною дегенерацією, розширенням зернистого шару і збільшенням кількості кератогіаліноподібних та апоптотичних тілець різного розміру і форми в цитоплазмі кератиноцитів, потовщенням рогового шару (компактний та сітчастий гіперкератоз) з елементами паракератозу, акантозом епідермісу з подовженням міжсосочкових виростів, папіломатозом дермальних сосочків.

Відповідно до сучасних уявлень, характерними рисами іхтіозу є порушення процесів епідермальної проліферації і диференціювання епітеліоцитів, а також дисрегуляція клітинних імунних реакцій в шкірі [Humbert, Agache, 1991; Schmuth et al., 2007]. До теперішнього часу не вирішено питання про провідну роль епідермальних або дермальних факторів у розвитку захворювання; на думку Г.М. Цветкової та співавт. (2003), основне значення відводиться генетичним чинникам. Вважається, що причиною ВІ є мутації гена філаггіну, що призводять до недостатності або відсутності продукції цього білка. [Julia A Segre, 2006]. Відсутність активності трансглутамінази 1 (ТГЗ-1) є однією з основних причин розвитку пластинчастого іхтіозу (НІЕ), викликаючи порушення адгезії рогових клітин і гіперкератоз [Akiyama, 2003; Jayesh Sheth, 2006]. Мутації в генах,

**Рис. 4.** Вогнищева периваскулярна інфільтрація дерми з ексцитозом CD8+ лімфоцитів в епідерміс. ІГХ-маркування CD8, x400.

що кодує кератин 1 і 10, проявляються картиною епідермолітичного гіперкератозу, а кератину 2 - бульозного іхтіозу [Yamamoto, 1995; Zeng, 2012].

У патогенезі ВІ важливу роль відіграє зменшення кількості кератогіалінових гранул, яке опосередковано свідчить про зниження або відсутність експресії філаггіну, а також що веде до підвищення проникності епідермісу і трансепідермальної втраті води, обумовлюючи підвищену сухість та лущення шкіри у хворих на вульгарний іхтіоз. Враховуючи, що сальні залози в ураженій шкірі складаються переважно з камбіальних клітин, ми припускаємо, що причиною сухості шкіри при іхтіозі є недостатня функція саловиділення або її відсутність.

В нашому дослідженні патогістологічною особливістю ВІ було зниження або відсутність зернистого шару з недостатністю кератогіалінових гранул, що опосередковано свідчить про зменшення або відсутність філаггіну.

У всіх хворих виявлено зміну гранул кератогіаліну в зернистому шарі. Вони були відсутні в більшості випадків при ВІ та НІЕ, проте при БІЕ ідентифікувалися у вигляді базофільних та еозинофільних дисоційованих тілець з нечіткими контурами. Передбачається, що зміна кератогіалінових гранул є вторинною стосовно дефекту в системі тонофіламентів [Yamamoto, 1995].

Результати нашого дослідження свідчать, що бульозна іхтіозіформна еритродермія відрізняється від вульгарного іхтіозу та сухого типу іхтіозіформної еритро-

дермії поєднанням гіперкератозу з акантолізом та наявністю патогномонічної зернистої дегенерації клітин мальпігієвого шару епідермісу (акантокератоліз).

За нашою думкою порушення регенерації епідермальних кератиноцитів є одним з центральних ланцюгів морфогенезу іхтіозу. Дисрегенераційні зсуви при іхтіозі були представлені підвищенням проліфераційної активності ДНК-синтезуючих клітин базального та остистого шарів, зниженням швидкості їх диференціації в процесі постійного оновлення епітеліального шару. Це - основа розвитку кількісного дисбалансу між сполучнотканинними та епітеліальними структурами шкіри і функціональної недостатності останніх. Визначення порушення координації між процесами проліферації та диференціювання епітеліоцитів при іхтіозі можуть бути корисними у прогнозуванні хвороби, визначенні її тяжкості та у лікувальному контролі.

В даний час немає єдиної думки про стан клітинної ланки імунітету при іхтіозі дані, отримані різними дослідниками дуже суперечливі. Одним з регуляторів апоптозу в шкірі є клітини - ефектори імунної системи, частіше Т лімфоцити. Взаємодія цитокінпродукуючих кератиноцитів та лімфоцитів за допомогою клітин Лангерганса забезпечує аферентну фазу імунної реакції (гуморальної чи клітинної) і бере участь у регуляції поділу клітин. Саме порушення цього механізму при іхтіозі залишається найбільш не з'ясованим і є перспективним щодо розробки нових потенційно нових методів медикаментозного впливу при терапії іхтіозу [Humbert, Agache, 1991]. Імунне запалення виникає і наростає в міру сенсibiliзації організму і, пов'язано з Т лімфоцитами в якості основних ефektorів реакції. В нашому дослідженні при вивченні імунного статусу хворих на іхтіоз відзначено важливу роль активації Т-клітинної ланки імунної системи при розвитку імунного запалення, що полягає в: підвищенні абсолютного вмісту хелперно-індукованих (CD4+) та цитотоксично/супресорних (CD8 +) Т-лімфоцитів. Крім того ми відмітили зменшення епідермального акантозу, яке в більшому ступені корелювало із зменшенням кількості епідермальних (CD4 +), ніж дермальних Т- лімфоцитів (CD4 +). Отже можливим є припущення, що зміни в епідермісі при БІЕ в осередках епідермолізу індукуються головним чином внутрішньоепідермальними Т-лімфоцитами. Перевага Т лімфоцитів в осередках іхтіозу, можна розглядати як відображення їх активної участі у механізмах пошкодження кератиноцитів при іхтіозі.

Отже виявлені патоморфологічні зміни шкіри при іхтіозі свідчать про порушення функціонування епідермісу у вигляді десинхронізації процесів проліферації, диференціювання, дозрівання, формування епідермального бар'єру, а потім десквамації кератиноцитів. Збій в будь-якому з перерахованих процесів призводить до порушення функціонування епідермісу і фенотипічно найчастіше проявляється іхтіозіформною зміною шкіри.

Розроблена нами патогенетично обґрунтована комплексна ступінчаста схема диференціальної терапії іхтіозу, що включає застосування ретиноїдів призвела до стабілізації захворювання у 76 % пацієнтів з тяжкою формою іхтіозу. Механізм дії ретиноїдів при іхтіозіформних дерматозах, ймовірно, пов'язаний зі стимуляцією проліферації, підвищенням активності неспецифічних естераз на перших етапах з наступною стабілізацією проліфераційної активності, що підтверджувалося нашими даними. При тяжкій формі (бульозній) іхтіозу ретиноїди викликають тимчасове погіршення (провокують утворення пухирців), проте згодом завдяки нормалізації диференціювання та проліферації кератиноцитів стан поліпшується.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Патоморфологічний аналіз біоптатів шкіри хворих на іхтіоз дозволив відокремити дві основні форми перебігу іхтіозу в залежності від виразності патоморфологічних змін: легку і тяжку. До легкої форми, за нашими даними можна віднести вульгарний іхтіоз (ВІ) та небульозну іхтіозіформну еритродермію (НІЕ), до тяжкої - бульозну іхтіозіформну еритродермію (БІЕ).

2. У хворих на тяжку форму (БІЕ) встановлена підвищена проліферація епітеліоцитів за Ki-67 в базальному шарі ($0,807 \pm 0,056$, $p < 0,001$), яка місцями виходила за його межі й реєструвалася також і в остистих епітеліоцитах, останнє не було характерним для пацієнтів з легкою формою (ВІ), у яких спостерігали слабку експресію Ki-67 ($0,412 \pm 0,035$ з вульгарним та $0,368 \pm 0,38$ з сухою формою іхтіозіформної еритродермії відповідно, $p < 0,001$), що свідчило про суттєві порушення оновлення епітелію.

3. Індекс проліфераційної активності епітеліоцитів може бути використаний для прогнозу перебігу та контролю лікування хворих з тяжкою формою іхтіозу.

Імуногістохімічний аналіз запальних інфільтратів встановив перевагу Т-хелпер-індукованих лімфоцитів з екзоцитозом в епідерміс серед клітинних елементів при БІЕ $790 \pm 11,68$, ($p < 0,001$) в порівнянні з ВІ та НІЕ, що підтверджує їх участь в індукції імунного запалення при БІЕ.

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

Поглиблене вивчення шляхів міжклітинних взаємодій в лімфоїдній тканині, асоційованої з шкірою та проліфераційної активності епітеліоцитів є перспективним у розумінні механізму формування запального процесу хворих на іхтіоз і дозволяє в подальшому спрямувати зусилля на розробку адекватних лікувально-профілактичних заходів для поліпшення результатів медикаментозної терапії хворих на іхтіоз.

Список літератури

- Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии / Г.Г. Автандилов // М.: Медицина, 2002. - 240 с.
- Голофеевский В.Ю. Сочетанная окраска гистологических срезов основным коричневым и прочным зеленым / В.Ю. Голофеевский, С.Г. Щербак // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1987. - № 4. - С. 101.
- Сапожников А.Г. Гистологическая и микроскопическая техника / А.Г. Сапожников, А.Е. Доросевич : Руководство. - Смоленск: САУ, 2000. - 476 с.
- Симптомокомплекс эпидермолитического гиперкератоза при буллезной врожденной ихтиозоформной эритродермии и иглистом ихтиозе / [Захарова Е.К., Гетлинг З.М., Вавилов А.М., Мордовцев В.Н.] // Вестник дерматологии и венерологии. - 2000. - № 5. - С. 11-17.
- Захарова Е.К. Ультраструктурные нарушения эпидермиса при дерматозах с симптомокомплексом эпидермолитического гиперкератоза / Е.К. Захарова // Вестник дерматологии и венерологии. - 1998. - № 6. - С. 4-6.
- Akiyama M. A novel mutation 371delA in TGM1 leads to a classic lamellar ichthyosis phenotype / M. Akiyama // Br. J. Dermatol. - 2003. - Vol. 148. - P. 149-153.
- Bale S.J. Epidermolytic hyperkeratosis / S.J. Bale, J.G. Compton, J.J. DiGiovanna // Semin. Dermatol. - 1993. - Vol. 12. - P. 202-209.
- Humbert P., Agache P. Acquired Ichthyosis: A New Cutaneous Marker of Autoimmunity / Philippe Humbert, Pierre Agache // Arch Dermatol. - 1991. - Vol. 127, № 2. - P. 263-264.
- Ishida Yamamoto. Altered distribution of keratinisation markers in epidermolytic hyperkeratosis / Ishida Yamamoto // Arch Dermatol Res. - 1995. - № 8. - P. 705 - 711.
- Jayesh Sheth. Prenatal exclusion of lamellar ichthyosis based on two novel mutations in TGM1 gene / Jayesh Sheth // Indian J Dermatol. - 2006. - Vol. 51. - № 4. P. 281-282.
- Julia A Segre. Epidermal differentiation complex yields a secret: mutations in the cornification protein filaggrin underlie ichthyosis Vulgaris / Julia A Segre // Journal of Investigative Dermatology. - 2006. - Vol. 1191- P. 128-1136.
- Kumar P. Systematized linear epidermolytic hyperkeratosis / P. Kumar // Dermatol Online J. - 2014 - Vol. 20, №1 - P. 21248.
- Rustin Ross. Histopathologic characterization of epidermolytic hyperkeratosis: A systematic review of histology from the National Registry for Ichthyosis and Related Skin Disorders / Rustin Ross // J. Am. Acad. Dermatol. - 2008. - Vol. 59. - № 1. - P. 86-90.
- Schmuth M. Ichthyosis update: towards a function-driven model of pathogenesis of the disorders of cornification and the role of corneocyte proteins in these disorders / M. Schmuth // Adv. Dermatol. - 2007. - Vol. 23 - P. 231-56
- Scholzen T. The Ki-67 protein interacts with members of the heterochromatin protein 1 (HP1) family: a potential role in the regulation of higher-order chromatin structure / T. Scholzen // J. Pathol. - 2002. - Vol. 196. - P. 135- 144.
- Sybert V.P. Cyclic ichthyosis with epidermolytic hyperkeratosis: A phenotype conferred by mutations in the 2B domain of keratin K1 / V.P. Sybert // Am. J. Hum Genet. Mar. - 1999. - Vol. 64, №3. - P. 732-738.
- Zeng Y.P. A recurrent missense mutation of keratin 1 gene in a Chinese family with epidermolytic hyperkeratosis (severe palmoplantar hyperkeratosis, type 1) / Y.P. Zeng // Int J. Dermatol. - 2012. - Vol. 51, № 2. - P. 182-5.

Дмитренко С.В.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КЛЕТОЧНОГО ОБНОВЛЕНИЯ И ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ИХТИОЗЕ

Резюме. На основе анализа биопсийного материала с использованием иммуногистохимических методов изучено клеточное обновление эпителиоцитов и роль Т-лимфоцитов в формировании иммунного воспаления у больных с различными видами ихтиоза. Проанализированы содержание CD4 + хелперных лимфоцитов, CD8 + супрессорных-цитотоксических лимфоцитов в пораженной коже больных ихтиозом. Установлено, что развитие иммунного воспаления в коже больных ихтиозом происходит с привлечением клеток CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, количество которых достоверно повышалось. Нарушение процессов эпидермальной пролиферации и дифференцировки эпителиоцитов, а также дисрегуляция клеточных иммунных реакций в коже является одним из основных патогенетических механизмов развития патоморфологических изменений эпидермиса у больных с ихтиозом.

Ключевые слова: ихтиоз, клеточное обновление, локальный иммунный ответ, патоморфологические изменения.

Dmitrenko S.V.

IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS OF CELL RENEWAL AND IMMUNE RESPONSE IN ICHTHYOSIS

Summary. The epithelial cell renewal and the role of T-lymphocytes in the immune inflammation in patients with various types of ichthyosis using immunohistochemical methods were studied on the basis of biopsy material analysis. The contents of CD4+ helper lymphocytes, CD8+ suppressor/cytotoxic lymphocytes in the affected skin in patients with ichthyosis were analyzed. The development of immune inflammation in the skin of patients with ichthyosis occurs with the involvement of CD4 + cells and CD8 + T lymphocytes, the number of them significantly increases. The disturbance of epidermal proliferation and differentiation of epithelial cells, as well as dysregulation of cellular immune reactions in the skin is one of the major pathogenic mechanisms of pathological changes of the epidermis in patients with ichthyosis.

Key words: ichthyosis, cell renewal, local immune response, pathomorphological changes

Стаття надійшла до редакції 11.03.2014 р.

Дмитренко Світлана Володимирівна - к. мед. н., доцент кафедри шкірних та венеричних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 067 592-49-09