

- 
4. Зякун А.М., Цодиков Г.В., Афонин Б.В. и др. // Фундаментальные науки – медицине / Материалы конф. РАН 10-11 декабря 2003. – М., 2003. – С.71-73.
  5. Зякун А.М., Цодиков Г.В., Матевосов Д.Ю., Букин В.Е., Сакович Л.В. // Медицинская практика. – 2004. – № 2. – С. 69-74.
  6. Исаков В.А., Доморадский И.В // Хеликобактериоз. – М., 2003.
  7. Исаков В.А., Цодиков Г.В. // Клин. лаб. диагност. – 2000. – № 1. – С. 38-41.
  8. Исаков В.А., Щербаков П.Л. // Педиатрия. – 2002. – №2. – С.8.
  9. Курдина М.И., Потекаев Н.Н., Потекаев С.Н., Львов А.Н. // Вестн. дерматол. венерол. – 1998. – №2. – С.16-19.
  10. Потекаев Н.Н. Розацеа. – М. – СПб., 2000.
  11. Рапопорт С.И., Цодиков Г.В., Зякун А.М., Ходеев Ю.С. // Клин. мед. – 2003. – № 1. – С. 19-24.
  12. Correa P. // Am. J. Surg. Pathol. – 1995. – V. 19 ( Suppl. I). – P. 37-43.
  13. Jansen Th., Plewig G. // Hautarzt. – 1995. – V. 46. – P. 675.
  14. Malfertheiner P. et al. // Педиатрия. – 2002. – № 2. – С. 9-18.
  15. Rebola A., Drago F., Picciotto A. // Am. J. Gastroenterol. – 1994. – V. 89. – P. 1603-1604.
  16. Witkowski J.A., Parish L.C. // Int. J. Dermatol. – 1995. – V. 34. – P. 237-238.

## **КЛИМАКТЕРИЧЕСКАЯ КЕРАТОДЕРМИЯ ХАКСТХАУЗЕНА: МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ**

*В.А. Смольяникова*  
*ЦНИКВИ*

Климактерическая кератодермия Хакстхаузена встречается довольно часто. Ведущий фактор развития этого заболевания – дефицит эстрогенов – был выделен еще в 1943 г. Lynch. В то же время механизмы развития патологических изменений при этом заболевании остаются малоизученными, нередко значительные трудности представляет его клиническая и морфологическая диагностика.

Первым дерматологом, отметившим связь кожного заболевания с климаксом, был Броокс. В 1891 г. он наблюдал женщину 47 лет, у которой имелись округлые, сухие, твердые утолщенные ороговения, причинявшие ей сильную боль из-за глубоких трещин. Начало заболевания Броокс связывал с менопаузой.

В 1934 г. Haxthausen подробно описал клиническую картину поражения ладоней и подошв у 10 женщин, у которых имелись также другие проявления патологического климакса: артериальная гипертензия, увеличение массы тела, боли в суставах, нервозность и раздражительность. Были отмечены следующие характерные особенности клинической картины заболевания: гиперкератоз, чаще располагающийся на местах давления и трения, эритема, которая может переходить на боковые поверхности ладоней и подошв, образование глубоких болезненных трещин, субъективно – чувство сухости и зуда.

Группой риска для возникновения климактерической кератодермии является возраст 40-50 лет, а также наличие у больных патологии яичников, вызывающей гормональные нарушения. У мужчин заболевание развивается реже и в более пожилом возрасте, обычно после 60 лет.

---

На базе Центрального научно-исследовательского кожно-венерологического института было исследовано 10 биопсий от больных климактерической кератодермией Хакстхаузена. Проводилось гистологическое, электронно-микроскопическое и иммуноморфологическое исследование биоптатов кожи.

Биоптаты фиксировались в 10% нейтральном забуференном формалине на протяжении 12–24 часов, затем использовалась стандартная методика приготовления парафиновых препаратов для гистологического и иммуноморфологического исследований.

Иммуногистохимическое исследование выполняли на серийных парафиновых срезах толщиной 5 мкм, помещенных на адгезивные стекла, покрытые полизином («Menzel-Glaser», Германия). Срезы инкубировали с моноклональными антителами к инволюкрину («Novocastra», Великобритания, разведение 1:200), цитокератину 16 («Novocastra», Великобритания, разведение 1:40), Ki67 («Novocastra», Великобритания, готовые к использованию) филлагрину («Novocastra», Великобритания, разведение 1:200). Сроки инкубации для всех вышеперечисленных антител составили 60 мин. при температуре 22°C. Для выявления иммунного окрашивания использовали стрептавидин-биотиновый пероксидазный метод (DAKO LSAB-kit, Дания), во всех случаях проводили докрасшивание ядер гематоксилином. Для электронно-микроскопического исследования материал готовился по стандартной методике и заливался в эпон-аралдитовую смолу.

При гистологическом исследовании климактерической кератодермии наблюдались следующие изменения: все слои эпидермиса были сохранены, отмечалось утолщение эпидермиса, умеренный акантоз, резко выраженный гиперкератоз, в отдельных случаях небольшой очаговый паракератоз и спонгиоз, умеренный папилломатоз. Дерма была отечна, в верхней части, преимущественно периваскулярно, располагались скудные лимфогистиоцитарные инфильтраты.

При электронно-микроскопическом исследовании отмечались изменения базальной мембраны в виде участков неравномерной толщины и набухания. В клетках базального и шиповатого слоев имелись признаки гидропической дистрофии: умеренное разрежение нуклеоплазмы, незначительный перинуклеарный отек, множественные мелкие вакуоли в цитоплазме, набухание гранулярной цитоплазматической сети и митохондрий. В цитоплазме клеток шиповатого и зернистого слоев появлялось также значительное количество липидных включений и единичные образования, напоминающие миелиновые фигуры.

В роговом слое липидные включения сохранялись. В некоторых наблюдениях определялись остатки ядер и кератогиалиновые гранулы. Сам кератин имел неоднородную структуру, расстояния между чешуйками были расширены и заполнены аморфным электронноплотным материалом. В дерме отмечался умеренный отек, сопровождавшийся набуханием коллагеновых волокон, и сосуды с признаками повышенной функциональной активности клеток эндотелия.

---

Иммуноморфологическое исследование с моноклональными антителами к инволюкрину и цитокератину 16 показало нарушение экспрессии, проявляющееся расширением зоны положительной реакции, захватывающей все слои эпидермиса, за исключением базального. Нарастания интенсивности окраски от базального к роговому слою не отмечалось. При иммуноморфологическом исследовании с моноклональными антителами к филаггтрину не было выявлено значительных отклонений от нормы, зона положительной реакции антител совпадала с зернистым слоем.

Таким образом, нарушение терминальной дифференцировки начинается на ранних этапах, в ряде случаев уже с базального слоя, преждевременной выработкой белков, ответственных за кератинизацию клеточной мембраны, и построением фибриллярных белков рогового слоя. Соответственно происходит и нарушение соотношения различных компонентов, участвующих в сложном процессе кератинизации. Вероятно, механизм этих нарушений носит универсальный характер и наблюдается при большинстве заболеваний, связанных с гиперпролиферативными изменениями эпидермиса. Более устойчивым в процессе кератинизации является механизм выработки филаггрина. Он связан с образованием кератогиалиновых гранул, и при тех заболеваниях, которые не сопровождаются значительными нарушениями в их синтезе, — таких, как климактерическая кератодермия Хакстхаузена, — продукция филаггрина остается в пределах нормы.

Уровень пролиферативной активности клеток базального слоя эпидермиса при климактерической кератодермии Хакстхаузена низкий. Положительная реакция с моноклональными антителами к Ki67 отмечалась не более чем в 10% клеток базального слоя.

Таким образом, для климактерической кератодермии Хакстхаузена характерны: изменения профиля продукции цитокератина 16 и инволюкрина, нарастание дистрофических изменений в клетках эпидермиса, нарушения липидного обмена, сопровождающиеся появлением в их цитоплазме липидных включений. Появление в клетках при патологических условиях жировых отложений может иметь двоякое происхождение: эндогенное, в виде жировой дегенерации структур, содержащих липиды, и жировая инфильтрация экзогенными липидами. При этом не исключается и возможность синтеза триглицеридов в цитоплазме клеток, происходящего под влиянием патологических условий. Наличие в цитоплазме отдельных клеток структур, напоминающих миелиновые фигуры, указывает на более вероятный эндогенный путь образования липидных включений. В клетках, богатых фосфолипидами, происходит их высвобождение и группировка в пластины или гексагональные фигуры. В норме состав липидов в ходе кератинизации изменяется. В экстрактах из нижних, живых слоев, включая зернистый, непосредственно примыкающий к роговому, содержится сложная смесь липидов, состоящая преимущественно (до 60%) из фосфолипидов. Их источником являются различные мембранозные структуры клеток, в том числе и кератиносомы. В то же время в изолированном роговом слое фосфолипиды не определя-

---

ются, их замещают керамиды, холестерин, свободные жирные кислоты. Такое соотношение и распределение липидов в эпидермисе в значительной степени обеспечивает его барьерную функцию, в частности, водонепроницаемый барьер, адгезию и десквамацию корнеоцитов.

Выявленные при климактерической кератодермии Хакстхаузена грубые нарушения липидного обмена могут являться одним из звеньев патогенеза этого заболевания. В условиях дефицита эстрогенов, видимо, происходит нарушение соотношения фосфолипидов, нейтральных липидов, керамидов и холестеринсульфата, который в значительной степени обеспечивает адгезивные свойства корнеоцитов. В норме в роговом слое под воздействием стероидсульфатазы происходит его десульфатирование и образование холестерина. В результате уменьшаются силы адгезии и происходит десквамация корнеоцитов. Нарушение липидного обмена приводит к изменению межкорнеального цемента и, как следствие этого, — увеличению сил адгезии и снижению десквамации [2].

Анализ полученных результатов дает основание предположить, что гиперкератоз при климактерической кератодермии Хакстхаузена не является результатом гиперпролиферативных изменений в эпидермисе, а связан с затруднением его десквамации. В нормально функционирующем эпидермисе существует строгое динамическое равновесие между количеством слущивающихся корнеоцитов и вновь поступающих базальных клеток, определяющих, в конечном счете, толщину эпидермиса и рогового слоя. Это равновесие обладает возможностями адаптации к изменению внешних и внутренних факторов. В условиях дефицита эстрогенов уменьшается пролиферативная активность клеток и, вероятно, снижается их десквамация. Эстрогены стимулируют пролиферацию клеток эпителия, пигментацию кожи, приводят к уменьшению пото- и салоотделения, играют важную роль в формировании липидного профиля кожи [1, 3].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Bettendorf G. // J. Kosmetol. — 1997. — No. 4. — P. 74.
2. Elias P.M., Williams M.L., Malorey M.E. et al. // Clin. Invest. — 1984. — V. 74. — P. 1414-1421.
3. Sator P. // Maturitas. — 2001. — V.39. — P.15-19.

### ОКСИД АЗОТА И БЕЛКИ ОСТРОЙ ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ В ОЦЕНКЕ АКТИВНОСТИ ПСОРИАТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЕГО ТЕРАПИИ

*О.Г. Суколина, Э.А. Баткаев*  
РМАПО

Псориаз, представляющий собой хроническое мультифакториальное папулезно-сквамозное заболевание неизвестной этиологии, продолжает оставаться актуальной проблемой дерматологии [1]. В последние годы отмечается рост тяжелых форм псориаза, резистентных к прово-