

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВУЛЬГАРНОГО ИХТИОЗА

*Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, г. Москва*

Введение

Ихтиозы – это группа наследственных заболеваний кожи с нарушением процессов кератинизации. Существует много форм ихтиоза и целый ряд редких синдромов, включающих ихтиоз как один из симптомов [3].

Наиболее часто в клинической практике встречается вульгарный ихтиоз (ВИ), в структуре наследственных ихтиозов он составляет более 95% от всех форм. Заболевание распространено во всех странах вне зависимости от расы. Мужчины и женщины болеют одинаково часто [3, 2].

Этиология и патогенез ВИ до конца еще не изучены. Ранее считавшийся исключительным аутосомно-доминантный тип наследования в данный момент некоторыми авторами подвергается сомнению [6, 7]. Известно, что наряду с ретенционным гиперкератозом, отсутствием или истончением зернистого слоя при гистологическом исследовании [1, 2, 5] у больных ВИ отмечается нарушение экспрессии профилаггина, основного белка кератогиалиновых гранул [6, 7, 10, 13]. Профилаггин синтезируется в зернистом слое и находится в кератогиалиновых гранулах в высокофосфорилированной форме. Последующее дефосфорилирование и протеолиз приводят к появлению мономеров филаггина, принимающих участие в агрегации кератиновых филаментов в нижних отделах рогового слоя [7, 8]. У больных ВИ при иммуногистохимическом исследовании наблюдается снижение или полное отсутствие экспрессии профилаггина, однако агрегация кератиновых филаментов в роговом слое не нарушена [7, 13].

При проведенном электронно-микроскопическом исследовании у больных ВИ были обнаружены резкое снижение количества гранул кератогиалина, их аномальная, «губчатая» или «мелкозернистая» (crumbly, spongy), структура и необычная локализация у краев смежных пучков тонофиламентов [5]. Sybert V. P. в 1985 году описала полное отсутствие гранул кератогиалина у больных с выраженной картиной ВИ и аналогичные, мелкие, незрелые, гранулы у пациентов с умеренными проявлениями ихтиоза [8]. Однако Fleckman P. при другой методике фиксации биоптатов для электронной микроскопии указал лишь на резкое снижение гранул кератогиалина без структурных аномалий или их полное отсутствие [13]. Анализ культуры кератиноцитов больных ВИ выявил снижение синтеза мРНК профилаггина на 50–60% по сравнению с содержанием в клетках здоровой кожи, а также нестабильность мРНК, что, возможно, является следствием отсутствия или функциональной неактивности стабилизирующего фактора при данном заболевании [8, 10]. Экспрессия лорикрина, а также K6 и K16-цитокератинов, ответственных за гиперпролиферацию, не была нарушена [7, 14].

Поиск дефектов на генетическом уровне с использованием физического картирования и linkage-анализа показал наличие проблемного участка у больных обычным ихтиозом с локусом на хромосоме 1q22 [16]. Пос-

ледующие генетические исследования позволили идентифицировать мутации R501X и 2282del4 в гене филаггина, ответственные за развитие ВИ. Данные мутации оказались семидоминантными: гетерозиготные носители оставались фенотипически с минимальными проявлениями ихтиоза, такими как гиперлинеарность ладоней и/или незначительное шелушение на коже голеней, в то время как у гомозиготных носителей мутаций была выраженная клиническая картина ВИ [12]. У европейцев данные мутации в гене филаггина встречаются у 4–10% в популяции. В добавление к вышеупомянутым мутациям Sandilands A., O'Regan G. M., исследуя 6 ирландских семей, больных ВИ, обнаружили новую мутацию 3702delG [11]. Weidinger S., Irvine A. D. предположили, что мутации R501X и 2282del4 в гене филаггина, обуславливающие ВИ, являются сильными предрасполагающими факторами для развития атопического дерматита и, возможно, бронхиальной астмы. Известно, что один из факторов развития атопического дерматита – это поврежденный эпидермальный барьер, основанный на первичном дефекте эпидермальной дифференцировки. На основании генетического исследования 476 немецких семей, имеющих проявления атопического дерматита, Weidinger S. выявил ассоциацию атопического дерматита с мутациями в гене филаггина, что особенно было характерно для лиц, имеющих повышенный уровень IgE и с аллергической полисенсibilizацией, а также имеющих проявления атопического дерматита и ВИ (гиперлинеарность ладоней и подошв) [15].

Надо отметить, что выраженность клинических проявлений при ВИ в большинстве случаев прямо коррелирует с отсутствием или истончением зернистого слоя и количеством гранул кератогиалина [7, 13]. Относительно этиологии ВИ до сих пор нет единого мнения. Одни полагают, что имеется дефект в гене профилаггина или нарушения в процессе транскрипции и, как следствие, снижение содержания мРНК профилаггина в кератиноцитах [8, 10], другие – что изменения затрагивают несколько генов, один из которых влияет на экспрессию профилаггина [7].

Экспрессивность ВИ может быть различной – от едва заметного шелушения кожи до выраженных поражений с крупными, плотно прикрепленными чешуйками [2, 3]. Единой классификации заболевания нет. Некоторые авторы выделяют три степени тяжести вульгарного ихтиоза: минимальную, среднюю и максимальную. Существует разделение ВИ и по виду чешуек, и по преобладанию в клинической картине фолликулярного кератоза или шелушения [2]. При рождении кожа новорожденного выглядит непораженной. Примерно с 3 месяцев или позже (до 5 лет) появляются сухость и симметричное шелушение кожи. Чешуйки в основном мелкие, от 1 мм до 1 см в диаметре, неправильной формы, тонкие, с волнистыми краями. Их цвет варьирует от белого и темно-серого до коричневого. Различные типы шелушения могут наблюдаться в разных

зонах у одного больного. Шелушение наиболее выражено на разгибательных поверхностях конечностей, коже живота. Как правило, нижние конечности поражены больше, чем верхние. На голенях чешуйки самые темные и толстые, полигональной формы, плотно прикрепленные. Кожа сгибательных поверхностей конечностей, шеи, коленных и локтевых сгибов обычно щадится. Хотя щеки и лоб могут быть поражены в раннем детстве, шелушение в этих областях обычно с возрастом уменьшается. Keratosis pillars, или фолликулярный гиперкератоз, может быть на боковых поверхностях щек и шеи, тыле кистей, ягодицах и бедрах. Ладони и подошвы с повышенной складчатостью, что придает им старческий вид. Часто наблюдаются ониходистрофии, волосы сухие, ломкие. Для вульгарного ихтиоза характерна четкая сезонность с улучшением в летнее время [2, 4, 8].

Диагноз ВИ может представлять определенные трудности в силу отсутствия четких диагностических критериев. Клинические проявления весьма вариabельны, часто наблюдаются стертые, abortивные формы ихтиоза, семейный анамнез не всегда удается собрать. Кроме того, при гистологическом исследовании зернистый слой может быть не изменен, его полное отсутствие встречается лишь у 50–75% больных с выраженными проявлениями ихтиоза [7, 8, 13]. Необходимо дифференцировать ВИ с X-сцепленным ихтиозом, а также с приобретенным ихтиозом, который появляется в зрелом возрасте, чаще внезапно, и нередко является первым признаком злокачественных новообразований внутренних органов [8].

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 10 больных ВИ: 6 мальчиков и 4 девочки в возрасте от 7 до 16 лет. Из анамнеза известно, что все дети родились от доношенной беременности, отставания в физическом или интеллектуальном развитии не было выявлено. Первые признаки заболевания в виде диффузного шелушения на туловище и разгибательных поверхностях конечностей появились на первом году жизни (3–7 месяцев), носили сезонный характер с резким ухудшением в осенне-зимний период, сопровождались незначительным зудом. Большинство детей с ВИ наблюдались в КВД с диагнозами – аллергический дерматит, atopический дерматит, хроническая экзема, применяли кортикостероидные мази, нередко на все туловище. Из препаратов, назначаемых внутрь, чаще всего был аевит, не более 1 кап./сут., который больные принимали бесконтрольно, обычно в зимнее время.

Сопутствующие заболевания выявлены у 8 больных: хронический гастродуоденит, дискинезии желчевыводящих путей по гипер- и гипомоторному типу, реактивный панкреатит, дисбактериоз кишечника, вегетососудистая дистония. У большей части этих детей выявлено сочетание 2–3 сопутствующих заболеваний. У 1 больной были проявления поверхностно-бляшечной формы липоидного некробиоза.

Установлена выраженная склонность больных ВИ к аллергическим заболеваниям и atopиям. Так, в анамнезе у 7 детей имеются указания на проявления atopического дерматита, из них у 4 в сочетании с поллинозом, у 2 – с отеком Квинке и крапивницей, у 1 – с бронхиальной астмой и поллинозом. У всех больных отмечена непереносимость ряда пищевых продуктов и лекарственных препаратов.

Проведенный генеалогический анализ выявил следующие закономерности: у всех пациентов ВИ имел выраженный аутосомно-доминантный тип наследова-

ния и, что характерно, преимущественно наблюдался у родственников пробанда по материнской линии и только в двух случаях – по отцовской. Причем экспрессивность клинических проявлений ВИ у родственников I и II степени родства была разной – от выраженной клинической картины с шелушением, фолликулярным гиперкератозом, складчатостью ладоней и подошв до abortивных форм, когда присутствовал только один признак, чаще всего характерные изменения ладоней и подошв. У двух пациентов были больны обычным ихтиозом сибсы. Если говорить о генетической предрасположенности к atopии, то здесь отмечалась другая закономерность: по материнской линии у родственников пробанда чаще имелись поллиноз и крапивница, по отцовской – бронхиальная астма и atopический дерматит. В семьях, где аллергические заболевания были у матери пробанда, проявления atopии были и у сибсов.

Гистологическое исследование было проведено всем больным ВИ. К моменту проведения биопсии все больные более 2 месяцев пользовались только наружными смягчающими кремами. Объектом гистологических исследований являлись биоптаты кожи 1х1х0,5 см, взятые под местной анестезией 2%-ным раствором новокаина из патологических очагов на голенях или наружной поверхности плеч. Затем материал фиксировали в 10%-ном растворе формалина и обрабатывали по стандартной методике с последующей заливкой в парафиновые блоки, из которых готовили гистологические препараты с окраской гематоксилином и эозином. Для иммуногистохимического исследования использовались парафиновые блоки. Исследование проводили на серийных парафиновых срезах толщиной 5 мкм, помещенных на адгезивные стекла, покрытые полизином («Menzel-Glaser», Германия). Срезы обрабатывались по стандартной методике с депарафинизацией и обработкой в микроволновой печи. Изучение экспрессии филаггрина проводилось с использованием набора реактивов и системы визуализации Novostain Super ABCK (universal) и моноклональными антителами к филаггину в рабочем разведении 1:200 производства фирмы «Novocastra Laboratories Ltd».

Для контроля при иммуногистохимических и гистологических исследованиях использовались биоптаты кожи, взятые у пациентов, не страдающих заболеваниями кожи при оперативных вмешательствах по поводу травмы.

Электронно-микроскопическое исследование было проведено 1 больному ВИ, у которого при гистологическом исследовании зернистый слой был представлен единичными клетками, реакция с моноклональными антителами к филаггину была слабо положительной.

Биоптат кожи фиксировали в глутаральдегиде, забуференном какодилатным буфером с последующей осмиевой фиксацией по Калфилду. Дегидратацию производили в спиртах восходящей концентрации, после чего образцы заливали в эпон-аралдитовую смолу. Ультратонкие срезы получали с помощью ультратомы ЛКБ, контрастировали уранил-ацетатом и ацетатом свинца по Рейнольдсу. Полученный препарат просматривали и фотографировали на электронном микроскопе Philips. CM 10 при увеличении от 1000 до 3000.

Результаты исследования

Клиническая характеристика больных вульгарным ихтиозом

При осмотре у всех больных ВИ кожный процесс носил распространенный, неостровоспалительный характер, степень выраженности шелушения и характер

чешуек на коже туловища и конечностей были различны. Самые крупные, полигональной формы чешуйки, коричневатые, плотно прикрепленные, наблюдались на передней и боковых поверхностях голени. Мелкопластинчатое шелушение имело место на коже разгибательных поверхностей конечностей, боковых поверхностях туловища, коже живота, у двух больных также на коже сгибательных поверхностей конечностей, в крупных складках и на шее. Чешуйки в основном мелкие, тонкие, с волнистыми краями, грязного серовато-белого цвета, диаметром от 1 мм до 1 см. На коже спины чаще наблюдалось отрубевидное шелушение, на боковых поверхностях туловища чешуйки были расположены по линиям натяжения кожи и более темные. У всех больных отмечалось на фоне легкой гиперемии мелкопластинчатое шелушение на коже лба, щек. У 7 больных, имеющих atopический дерматит в анамнезе, на момент осмотра отмечался хейлит, который был расценен как atopический, так как была поражена красная кайма и кожная часть губ, в углах рта на фоне эритемы и шелушения – единичные неглубокие трещины. Также отмечались периорбитальная эритема, муковидное шелушение на коже век, а у 2 больных явления конъюнктивита. Фолликулярный кератоз в виде мелких суховатых узелков с локализацией в устьях волосяных фолликулов присутствовал у 5 больных на коже плеч, бедер, ягодиц, боковых поверхностях туловища и щеках. Важно отметить, что данные больные имеют проявления atopического дерматита. У остальных 5 пациентов отмечены единичные фолликулярные папулы на коже плеч и бедер, что можно принять за норму.

У всех пациентов с ВИ наблюдалась повышенная складчатость ладоней и подошв с усилением их кожного рисунка («старческие ладони»), у 3 больных в сочетании с муковидным гиперкератозом и неглубокими трещинами на коже стоп. У 4 пациентов были эритематосквамозные очаги с нечеткими границами и отслаивающимся эпидермисом по краям на кончиках пальцев рук, а также единичные трещины в межпальцевых промежутках.

Дистрофия ногтевых пластинок кистей у 6 больных была в виде продольной исчерченности, онихолизиса, а также расщепления на слои дистальной ногтевой пластинки. Патология со стороны зрения в виде миопии средней степени выраженности была у 1 больного. Волосы у всех пациентов были сухие, ломкие, у 7 больных отмечалось диффузное мелкопластинчатое шелушение на коже волосистой части головы.

Гистологическое

и иммуногистохимическое исследование

Во всех биоптатах больных ВИ основные патоморфологические изменения находились в эпидермисе и имели разную степень выраженности. У 5 больных с более значительными проявлениями ВИ гистологически отмечались умеренный гиперкератоз, роговые пробки в устьях волосяных фолликулов, зернистый слой отсутствовал или был представлен единичными клетками, шиповатый слой истончен, у 2 больных отмечалась гиперпигментация клеток базального слоя. В дерме – скудные периваскулярные, лимфоцитарные инфильтраты. Сальные железы атрофичны, количество волосяных фолликулов уменьшено. При иммуногистохимическом исследовании во всех биоптатах реакция с моноклональными антителами к филаггину была отрицательной.

У оставшихся 5 больных с менее выраженной картиной ВИ отмечался слабый гиперкератоз, зернистый

слой был неравномерной толщины, представлен одним-двумя рядами клеток, местами отсутствовал, шиповатый и базальный слои были без изменений. Иммуногистохимически реакция с моноклональными антителами к филаггину была слабо положительной. Количество кератогиалиновых гранул в цитоплазме зернистых эпителиоцитов было значительно снижено.

Электронно-микроскопическое исследование

Базальная мембрана обычной структуры, равномерной толщины. Базальные эпидермоциты овальной формы, на их поверхности большое количество длинных клеточных отростков (микровиллей), своеобразная бахромчатость дерматоэпидермального соединения. В цитоплазме отдельных клеток – крупные вакуоли, местами занимающие всю цитоплазму. Вблизи ядер присутствуют единичные меланосомы. Десмосомы немногочисленны. Как в базальном, так и в шиповатом слое – нерезко выраженный межклеточный отек. В цитоплазме клеток – тонофиламенты в виде гомогенных пучков.

Клетки шиповатого слоя резко вакуолизированы, особенно в перинуклеарной зоне. Уменьшены размеры ядер, ядерная мембрана в большинстве клеток имеет «гофрированный» вид с краевой маргинацией хроматина. Отмечается высокая электронная плотность цитоплазмы, пучки тонофиламентов утолщены, местами гомогенизированы. В шиповатых эпидермоцитах резко уменьшено содержание пластинчатых гранул – электронно-плотных, округлых образований, с локализацией на периферии клетки, рядом с пучками тонофибрилл. Количество и структура десмосом не нарушены.

Зернистый слой представлен единичными клетками, отмечается вакуолизация перинуклеарной зоны, кератогиалиновые гранулы мелких размеров, единичны, мелкозернистой структуры, часто вне заметной связи с тонофибриллами. Кератиносом не встречается. Роговой слой состоит из большого количества роговых чешуек, расположенных в несколько рядов, которые отличаются по своей плотности. В чешуйках, граничащих с шиповатым и местами зернистым слоями, кератиновые фибриллы расположены более рыхло, образуя отдельные сгущения, разделенные светлыми промежутками. В промежутках между чешуйками содержатся мелкозернистые электронно-прозрачные гранулы, возможно, гликолипидной структуры. Десмосомы единичны.

Выводы

По данным проведенного исследования можно говорить об аутосомно-доминантном типе наследования ВИ, склонности больных к atopическим заболеваниям, особенно к atopическому дерматиту, что нашло подтверждение и на генетическом уровне. Гистологически у 50% больных отсутствует зернистый слой, а также реакция с моноклональными антителами к филаггину, что прямо коррелирует с выраженностью клинических проявлений. Наличие пациентов с зернистым слоем (50%) и немногочисленными кератогиалиновыми гранулами может наводить на мысль о точковых мутациях в гене профилаггина, затрагивающих регуляторные последовательности (например, в области итронов), что сопровождается не нарушением структуры белковой молекулы, а количественными изменениями содержания соответствующего белкового продукта в клетке. Что касается особенностей в клинической картине, у всех пациентов наблюдалось мелкопластинчатое шелушение на коже лица, у 50% больных был выраженный фолликулярный кератоз на коже разгибательных поверхностей конечностей и туловища, что сочеталось у данной группы

больных с проявлениями atopического дерматита. У всех пациентов была повышенная складчатость кожи ладоней и подошв, у 60% – ониходистрофии.

Перечисленные гистологические, иммуногистохимические и ультраструктурные особенности ВИ могут быть использованы при дифференциальной диагностике с приобретенным ихтиозом, другими формами ихтиоза, что очень важно для назначения адекватной терапии, медико-генетического консультирования. К сожалению, данные исследования не позволяют ответить на все вопросы об этиологии и патогенезе ВИ, механизмах нарушения процессов кератинизации, что требует дальнейшего изучения и генетических исследований.

Поступила 14.11.2006

ЛИТЕРАТУРА

1. Патология кожи / Под. ред. В. Н. Мордовцева, Г. М. Цветковой. М.: Медицина. 1993.
2. Суворова К. Н., Антоньев А. А. Генетически обусловленная патология кожи. Ростов-на-Дону, 1990. С. 270–283.
3. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Полано М., Сюрмонд Д. Дерматология, атлас-справочник: Перевод с англ. Мак-Гроу-Хилл: Практика, 1999. С. 96–111.
4. Цветкова Г. М., Мордовцева В. В., Вавилов А. М. Патоморфология болезней кожи. М., 2003. С. 94–100.
5. Anton-Lamprecht I. Ultrastructural identification of basic abnormalities as clues to genetic disorders of the epidermis // J. Invest. Dermatol. 1994. Vol. 103 (5). P. 68–98.
6. Compton J. G., DiGiovanna J. J., Johnston K. A., Fleckman P., Bale S. J. Mapping of the associated phenotype of an absent granular layer in ichthyosis vulgaris to the epidermal differentiation complex on chromosome 1. Exp Dermatol. 2002. Dec. № 11 (6). P. 518–526.
7. Fleckman P., Brumbaugh S. Absence of the granular layer and keratohyalin define a morphologically distinct subset of individuals with ichthyosis vulgaris. Exp Dermatol. 2002 Aug. № 11 (4). P. 27–36.
8. Jason F., Okulicz M. D., Robert A., Schwartz M. D. MPH Hereditary and acquired ichthyosis vulgaris // Internat. J. Dermatol. 2003, № 42. P. 95–98.
9. Manabe M., Sanchez M., Sun T. T., Dale B. A. Interaction of filaggrin with keratin filaments during advanced stages of normal human epidermal differentiation and in ichthyosis vulgaris // Differentiation. 1991 Sep. № 48 (1). P. 43–50.

10. Nirunsuksiri W., Presland R. B., Brumbaugh S. G., Dale B. A., Fleckman P. Decreased profilaggrin expression in ichthyosis vulgaris is a result of selectively impaired posttranscriptional control. J Biol Chem. 1995 Jan 13; № 270 (2). P. 871–876.

11. Sandilands A., O'Regan G. M. et al. Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis // J. Invest. Dermatol 2006 Aug. № 126 (8). P. 1770–1775.

12. Smith F. J., Irvine A. D. et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris // Nat. Genet. 2006. № Mar. № 38 (3). P. 337–342.

13. Sybert V. P., Dale B. A., Holbrook K. A. Ichthyosis vulgaris: identification of a defect in synthesis of filaggrin correlated with absence of keratohyaline granules // Journal of Investigative Dermatology. 1985, № 84. P. 191–194.

14. Takahashi K., Folmer S., Colombe P. A. Increased expression of keratin 16 causes anomalies in cytoarchitecture and keratinization in transgenic mouse skin // J. Cell. Biol. Vol. 127, № 2. P. 505–510.

15. Weidinger S., Irvine A. D. et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations // J Allergy Clin Immunol 2006 Jul. № 118 (1). P. 214–219.

16. Zhong W., Cui B., Zhang Y., Jiang H., Wei S., Bu L., Zhao G., Hu L., Kong X. Linkage analysis suggests a locus of ichthyosis vulgaris on 1q22 // J Hum Genet. 2003. № 48 (7). P. 390–392. Epub 2003 Jun 28.

A. K. ALEKSANDROVA

KLINICAL AND MORPHOLOGIC BASIS OF ICHTHYOSIS VULGARIS

Literature review as well as the data of the authors, concerning ichthyosis vulgaris (IV) are presented. We have demonstrated that the structural protein filaggrin is reduced or absent in patients with IV and this biochemical abnormality correlates with the morphologic reduction in the amount of keratohyalin, and with the clinical severity of the disorder. Atopic manifestations are associated with IV. Nearly 75% of the patients in our study had atopic symptoms.

Key words: ichthyosis vulgaris, filaggrin, keratohyalin granules.

A. Н. АНДРЕЯНОВА, Д. В. ЛЁСИК, Р. А. ХАНФЕРЯН

РОЛЬ ГИСТАМИНА И ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ Н3/4-ТИПА В РЕГУЛЯЦИИ СИНТЕЗА IGE ПРИ ТЯЖЕЛОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

Кафедра клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики
ГОУ ВПО КГМУ Росздрава

По эпидемиологическим данным одних авторов, бронхиальная астма – одно из наиболее распространенных заболеваний современного общества. За последние 40 лет распространенность аллергии и астмы в развитых странах возросла в 2–3 раза, а сами заболевания приобрели характер эпидемии. Рост заболеваемости аллергией и астмой совпал с изменением как окружающей среды, так и образа жизни людей [1]. Среди взрослого населения болезнь регистрируется более чем в 5% случаев, у детей еще чаще – до 10% [2]. По данным официальной статистики, в последние годы значительно возросло число детей,

страдающих бронхиальной астмой, и показатели ее распространенности достигают 10–30%. Отмечается также тенденция к более раннему началу заболевания, и сейчас его нередко диагностируют у детей первых месяцев жизни [3]. Таким образом, бронхиальная астма (БА) является одной из самых актуальных проблем медицины. Согласно современным международным руководствам выделяют 4 степени тяжести БА у детей. Наиболее сложной и проблематичной во всех аспектах является тяжелая астма (ТБА). Это связано с высоким риском развития угрожающих жизни состояний, значительным влиянием на качество жизни