



С.В. Дмитренко¹, В.І. Степаненко²

¹Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Роль порушень клітинного циклу кератиноцитів у патогенезі іхтіозу та під час терапії ретиноїдами

Ключові слова

Іхтіоз, кератиноцити, ретиноїди, клітинний цикл.

Іхтіоз лишається одним із тих дерматологічних захворювань, що супроводжуються гіперкератинізацією і зумовлені генетичною схильністю організму [6, 11]. Багато дослідників зараховують іхтіоз до гетерогенної групи захворювань, що мають специфічні молекулярні дефекти, в деяких випадках встановлені (недостатність арилсульфатази, транслглютамінази), а в більшості випадків досліджувані [13, 30]. Хоча загальноприйнятою є думка про головну роль у патогенезі іхтіозу саме дефекту кератинізації.

Схематично патогенез іхтіозу на сьогодні можна сформулювати таким чином [28]: захворювання є кінцевою ланкою гетерогенних генетичних порушень епідермальних білків, що викликає порушення процесу ороговіння. Незважаючи на гетерогенність порушень в епідермісі, формується стереотипна картина ураження з явищами акантозу, гіперкератозу і позаклітинно порушення бар'єрної функції шкіри.

У нормі [3] кератиноцити забезпечують захисну, бар'єрну функцію шкіри, контролюють втрату води, перешкоджають проникненню інфекційних агентів та агресивних хімічних агентів. Їх термінальна диференціація та відшарування забезпечує нормальний гомеостаз шкіри і в разі порушення цього процесу — як при іхтіозі — виникає загальний дисбаланс у функціонуванні і шкіри, і всього організму.

Це, зокрема, підтверджується даними патогістологічних досліджень, які класично виявляють [11, 12] гіперкератоз, із потоншенням зернистого шару та поширенням процесу на епітеліальні фолікули з утворенням кератинових пробок та на

сальні залози. Ростковий шар епідермісу теж зменшений, епідермоцити є неоднорідними з дегенеративними змінами. В дермі виявляють периваскулярні інфільтрати з ліпоїдних клітин і тканинних базофілів. При тяжких генералізованих формах іхтіозу спостерігаються також вакуолізація ядер шипуватого шару, пікноз ядер, дискератоз із порушенням зв'язку між окремими клітинами та відторгненням цієї частини епідермісу разом з роговим шаром у вигляді пластів. Базальний шар без деструкції і не відшаровується.

Певні види захворювання мають свої патогістологічні особливості, зумовлені специфічністю порушення процесу кератинізації в окремому випадку [7]. Так, для ламелярного іхтіозу характерною є недостатність транслглютамінази кератиноцитів і проліферативний гіперкератоз із гіперплазією базального шару епідермісу та прискореним рухом кератиноцитів від базального шару до поверхні шкіри. Для X-зчепленого та вульгарного іхтіозу характерний ретенційний гіперкератоз — ущільнення зв'язку між клітинами, затримка відторгнення рогових лусок і збільшення втрати води через шкірний бар'єр. Саме для X-зчепленого іхтіозу характерна недостатність стеролсульфатази [21], тоді як при епідермолітичному іхтіозі гіперкератоз має акантолітичний характер з вакуолізацією верхніх шарів епідермісу та ороговінням.

Найпоширеніший вульгарний іхтіоз (*Ichthyosis vulgaris*), що становить 80–95 % випадків усіх форм іхтіозів, супроводжується порушенням кератинізації, хоча однозначного погляду на етіологію і патогенез цієї форми захворювання не іс-

нує [28]. Одна група дослідників вважає основним фактором розвитку цього виду іхтіозу порушення транскрипції білків кератиноцитів, зокрема профіларгіну — основного білка кератогліанових гранул, що зв'язують кератинові ферменти [30]. Інші дотримуються думки, що суттєву роль відіграють такі білки, як інфолокрин, цитокератин 1 та 10 [27].

Але всі дослідники погоджуються, що ключовим моментом патогенезу іхтіозу є порушення клітинного циклу, зокрема термінального диференціювання кератиноцитів і ороговіння епідермісу, які є наслідком згаданих вище генетичних порушень — генів, що кодують різні типи кератину, і протеїнів клітинної оболонки та ферментів кератинізації.

Суперечливим є погляд і на мітотичну активність кератиноцитів при вульгарному іхтіозі, одні дослідники вказують на знижену активність кератиноцитів при іхтіозі [22], інші [15] зафіксували показники, близькі до фізіологічної норми. Тобто питання показників клітинного циклу на сьогодні лишається відкритим. Також є поодинокі повідомлення про знижену мітотичну активність кератиноцитів при одночасному збільшенні сили адгезії корнеоцитів [22]. Р. Frost і співавтори (1966), використовуючи Н-тімідин, показали нормальну проліферацію епідермальних клітин, а гіперкератоз при іхтіозі розцінювали як затримку відторгнення роговим шаром унаслідок підвищення адгезивності [7].

Це є надзвичайно актуальним, адже сам процес гомеостазу шкіри, її нормальна кератинізація забезпечується п'ятьма основними цитологічними складовими: діленням клітин, їх міграцією, термінальним диференціюванням у корнеоцити з апоптозом і ексfolіацією корнеоцитів [14]. Ці процеси взаємопов'язані та регулюються на різному рівні і, відповідно, порушені при іхтіозі. Також цікавим є факт виявлення посиленої проліферації фібробластів на тлі іхтіозу, виявленої під час дослідження культури клітин [18]. Хоча інші дослідники встановили підвищення рівня апоптозу в культурі фібробластів, отриманих від хворих на іхтіоз, і що розцінили як один з процесів, який призводить до порушень кератинізації при захворюванні [29].

Клітини кератиноцитів є ефекторними в патогенезі іхтіозу, всі досліджені і виявлені біохімічні маркери та генетичні порушення реалізуються саме на рівні цих клітин, але можливо, що починають реалізовуватися на рівні фібробластів, враховуючи наведені вище факти. Питання про роль цих взаємодій і можливу регулювальну роль Т-клітинного імунітету лишається відкритим і потребує подальшого вивчення.

Поодинокі дослідження, присвячені імунорморфологічним змінам, продемонстрували, що в разі застосування моноклональних антитіл до Кі-67 у пацієнтів з іхтіозом виявляється статистично вірогідне збільшення проліферативної активності клітин епідермісу удвічі вище, ніж у здорових осіб, що, на думку автора, свідчить про наявність проліферативного компонента в механізмі формування гіперкератозу при цьому генодерматозі [4]. Але також ці дослідники не виявили кореляції між рівнем проліферації і ступенем гіперкератозу та станом зернистого шару.

Тобто ступінь порушень клітинного циклу, окремих популяцій клітин епідермісу залишається невстановленим. А саме ці порушення є ключовою ланкою розвитку іхтіозу, оскільки генетичні фактори є лише одним з можливих чинників патології. На це, зокрема, вказує також можливість розвитку іхтіозу на тлі ендокринологічних порушень щитоподібної залози, надниркових залоз, нервових розладів, інтоксикації, коли пусковим механізмом є не генетичні фактори, але ключовим лишається процес кератинізації [25].

Регулятором апоптозу в шкірі є клітини — ефектори імунної системи, частіше Т-лімфоцити. У клітинному складі здорового епідермісу кератиноцити становлять понад 90 %, клітини Лангерганса — 2–5 %, а Т-клітини — менше ніж 1 %, які здебільшого належать до популяції CD8⁺ [6]. Загальновідомо, що при іхтіозі існує гуморальний та клітинний імунodefіцит, роль якого в патогенезі захворювання до кінця лишається нез'ясованою [9]. Адже взаємодія цитокінпродукуючих кератиноцитів і лімфоцитів за допомогою клітин Лангерганса забезпечує аферентну фазу імунної реакції (гуморальної чи клітинної) і бере участь у регуляції поділу клітин. Саме пошкодження цього механізму при іхтіозі лишається відкритим питанням і є перспективним напрямом медикаментозного впливу як потенційно новим у терапії.

Враховуючи неоднозначність поглядів на етіологію і патогенез іхтіозу, терапія при цьому захворюванні теж лишається не до кінця розробленим питанням, що суттєво впливає на розвиток ускладнень, погіршення якості життя. При іхтіозі, як хронічному дерматозі, надзвичайно важливим завданням лікування є контроль над запаленням, мінімізація ускладнень. Основний метод лікування — зовнішнє застосування препаратів, переважно з механізмом дії, що спрямований на нормалізацію рівня поверхневих ліпідів і коригування порушень у системі ліпіди — вода — кератоцит, з досягненням максимальної ревіталізації уражених елементів шкіри [2].

Практично єдиними ефективними препаратами для лікування іхтіозу на сьогодні є препа-

рати вітаміну А, ефективніші за тривалого застосування і в комбінації з препаратами цинку, що і знижує їхню токсичність [17]. Пропонувалась і комбінація кератиноїдів з опроміненням уражених ділянок шкіри, місцеве застосування глюкокортикоїдів, а також використання кератолітиків, ліпідних кремів, кальціпотрієнів [1, 5, 9, 15].

Перспективним виявилось системне застосування ретиноїдів, найбільш ефективно при всіх типах іхтіозу [26]. Встановлено, що ароматичні ретиноїди ефективніші за 13-цис-ретиноеву кислоту, але доказова база цієї переваги незначна [25]. Відомо, що ретиноїди глибоко впливають на диференціацію епідермісу, глибинні механізми впливу цієї групи препаратів лишаються недослідженими. Виявлено, що за впливу ретиноїдів на здорову шкіру в експериментальних умовах збільшується проліферативна активність кератиноцитів, змінюється плоідність їхніх ядер і вміст у цитоплазмі субфібрильних груп та глікозаміногліканів [4]. Цікавим є давно встановлений факт про підвищений рівень вітаміну А в

крові хворих на іхтіоз порівняно зі здоровими обстеженими, що ніяк не пояснює ефективності похідних вітаміну при захворюванні [10]. Так, при гострому промієлоцитарному лейкозі ця група препаратів викликає термінальне диференціювання пухлинних клітин, запускаючи їх апоптоз [2], для кератиноцитів такий механізм впливу при іхтіозі залишається нез'ясованим. Враховуючи потенційну ефективність та можливі побічні ефекти, вкрай актуальним є дослідження механізмів впливу цих препаратів на клітинний цикл кератиноцитів.

Також маловивченим залишається питання оцінки якості життя хворих на іхтіоз [20, 22], немає специфічних опитувальників, які б враховували специфічність цієї патології і варіанти різних схем терапії, хоча саме поліпшення якості життя пацієнтів є однією з найважливіших цілей лікування [5].

Розроблення раціональних схем терапії іхтіозу на основі комбінації препаратів вітаміну А та ефекторами апоптозу кератиноцитів є перспективним і потребує відповідних досліджень.

Список літератури

1. Александрова А.К. Клинико-морфологические особенности вульгарного ихтиоза при комплексной терапии ретинола пальмитатом и цинка сульфатом: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 2007.— 16 с.
2. Альтмайер П. Терапевтический справочник по дерматологии и аллергологии / Под ред. член-корр. РАМН А.А. Кубановой.— М.: Гэотар-Мед, 2003.— С. 1248.
3. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Современные представления о структуре и функции кожного барьера и терапевтические возможности коррекции его нарушений // Рос. мед. журнал.— 2004.— Т. 12, № 18.— С. 1082—1084.
4. Жучков С.А. Состояние кератиноцитов интерфолликулярного эпидермиса при аппликации 13-цис-ретиноевой кислоты (иммуноцитохимический анализ) // Морфология.— 2007.— Т. 132, № 4.— С. 68—72.
5. Клинические рекомендации. Дерматовенерология / Под ред. А.А. Кубановой.— М.: ДЭКС-Пресс, 2007.— С. 67.
6. Кожные и венерические болезни: Справочник / Под ред. О.Л. Иванова.— М.: Медицина, 2007.— С. 100—105.
7. Куклин В.Т. Ихтиоз (клинико-генеалогические, морфологические, дерматоглифические, функциональные исследования, лечение и реабилитация больных): Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— М., 1987.— С. 3—27.
8. Мяделец О.Д., Адаскевич В.П. Морфофункциональная дерматология.— М.: Медлит, 2006.— С. 752.
9. Патаридзе И.Ф. Комбинированная терапия вульгарного ихтиоза с применением ПУВА-терапии и аевита: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 1988.— С. 5—37.
10. Потоцкий И.И. Ихтиоз — К.: Здоров'я, 1981.— 91 с.
11. Суворова К.Н., Антоньев А.А., Гребенников В.А. Генетически обусловленная патология кожи.— Ростов-на-Дону, 1990.— 478 с.
12. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Полано М., Сюрмонд Д. Дерматология: Атлас-справочник / Пер. с англ. Мак-Гроу-Хилл.— Практика, 1999.— С. 96—111.
13. Akiyama M. Updated molecular genetics and pathogenesis of ichthyoses // Nagoya J. Med. Sci.— 2011.— Vol. 73 (3—4).— P. 79—90.
14. Anton-Lamprecht I. Wlrasmctura identification of basic abnormalities as clues to genetic disorders of the epidermis // J. Invest Dermatol.— 1994.— Vol. 103, N 5.— P. 68—75.
15. Bellew S., Del Rosso J.Q. Overcoming the Barrier Treatment of Ichthyosis: A Combination-therapy Approach // J. Clin. Aesthet. Dermatol.— 2010.— Vol. 3 (7).— P. 49—53.
16. Compton J.G., DiGiovanna J.J., Johnston K.A. et al. Mapping of the associated phenotype of an absent granular layer in ichthyosis vulgaris to the epidermal differentiation complex on chromosome // Exp. Dermatol.— 2002.— Vol. 1, N 6.— P. 518—526.
17. Deters A., Schnetz E., Schmidt M., Hensel A. Effects of zinc histidine and zinc sulfate on natural human keratinocytes // Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd.— 2003.— Vol. 10, N 1.— P. 19—25.
18. DiGiovanna J.J., Robinson-Bostom L. Ichthyosis: etiology, diagnosis, and management // Am. J. Clin. Dermatol.— 2003.— Vol. 4, N 2.— P. 81—95.
19. Genemo A., Lindholm C., Lindberg M. et al. Quality of life in adults with congenital ichthyosis // J. Adv. Nurs.— 2003.— Vol. 44 (4).— P. 412—419.
20. Genemo A., Sjuden P.O., Johansson E. et al. Health-related quality of life among patients with ichthyosis // Eur. J. Dermatol.— 2004.— Vol. 14 (1).— P. 61—66.
21. Gruber R., Elias P.M., Crumrine D. et al. Filaggrin genotype in ichthyosis vulgaris predicts abnormalities in epidermal structure and function // Am. J. Pathol.— 2011.— Vol. 178 (5).— P. 2252—2263.
22. Hoffman S., Stemmler S. On the role of the epidermal differentiation complex in ichthyosis vulgaris, atopic dermatitis and psoriasis // Br. J. Dermatol.— 2007.— Sep. 157 (3).— P. 441—449.
23. Ishida-Yamamoto A., Takahashi H., Iiuka H. Immunoelectron microscopy links molecules and morphology in the studies of keratinization // Eur. J. Dermatol.— 2000.— Vol. 10, N 6.— P. 429—435.

24. Lee H.K., Nam G.W., Kim S.H., Lee S.H. Phytocomponents of triterpenoids, oleanolic acid and ursolic acid, regulated differently the processing of epidermal keratinocytes via PPAR-alpha pathway // *Exp. Dermatol.*— 2006.— Vol. 15 (1).— P. 66–73.
25. Milstone L.M., Rizzo W.B., Pickford J.R. Meeting report from *Frontiers in Ichthyosis // Research. J. Invest Dermatol.*— 2011.— Feb. 131 (2).— P. 279–282.
26. Nassif P.W., Nakandakari S., Fogagnolo L. et al. Epidermolytic hyperkeratosis: a follow-up of 23 years of use of systemic retinoids // *An. Bras. Dermatol.*— 2011.— Vol. 86 (4 suppl. 1).— S. 72–75.
27. Sandilands A., Sutherland C., Irvine A.D., McLean W.H. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease // *J. Cell. Sci.*— 2009.— Vol. 122 (Pt 9).— P. 1285–1294.
28. Schmuth M., Gruber R., Elias P.M., Williams M.L. 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.
29. Tavian D., Colombo R. Fibroblast apoptosis in a patient affected by lamellar ichthyosis // *J. Cutan Pathol.*— 2009.— Apr. 36 (4).— P. 417–424.
30. Winge M.C., Hoppe T., Berne B. et al. Filaggrin genotype determines functional and molecular alterations in skin of patients with atopic dermatitis and ichthyosis vulgaris // *PLoS One.*— 2011.— Vol. 6 (12).— P. 282–204.

С.В. Дмитренко, В.И. Степаненко

Роль нарушений клеточного цикла кератиноцитов в патогенезе ихтиоза и при лечении ретиноидами

В статье представлен обзор литературы о роли нарушения клеточного цикла кератиноцитов в патогенезе ихтиоза. Обсуждается значение нарушений процессов кератинизации при развитии ихтиоза. Рассмотрены патогенетические механизмы влияния ретиноидов на результаты терапии ихтиоза.

S.V. Dmitrenko, V.I. Stepanenko

Role of disorders of the cellular cycle of keratinocytes in the pathogenesis of ichthyosis and in the treatment of retinoids

Literature review on the role of the cell cycle of keratinocytes disorders is presented in the article. The modern views variability about disorders of keratinisation in development of ichthyosis considered. Pathogenic mechanisms of retinoids in the treatment of ichthyosis discussed.