

Этиология, патогенез и морфология ювенильных гемангиом

Дубенский В.В.

ГБОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия Минздрава России, 170100, Тверь, Россия

Ювенильные гемангиомы – доброкачественные сосудистые опухоли, встречающиеся у 3–10% новорожденных и детей раннего возраста, возникающие вследствие аномального образования сосудов, при значительных нарушениях регуляции ангиогенеза. Установлены различные механизмы и возможные причины их появления, описаны морфологические особенности эволюции гемангиом. Указано, что ни одна из существующих гипотез по отдельности не позволяет описать механизмы инициации и регресса этих новообразований, что обуславливает необходимость обобщения имеющихся данных литературы.

Ключевые слова: ювенильные гемангиомы; этиология; патогенез; морфология.

ETIOLOGY, PATHOGENESIS, AND MORPHOLOGY OF JUVENILE HEMANGIOMAS

Dubensky V.V.

Tver State Medical Academy, 170100, Tver, Russia

Juvenile hemangiomas are benign vascular tumors diagnosed in 3–10% newborns and infants and emerging as a result of malformation of blood vessels under conditions of angiogenesis dysregulation. Mechanisms and probable causes of their emergence are detected and the morphology of hemangioma evolution is described. None of the known hypotheses alone describes at full length the mechanisms of these tumors initiation and regression, that necessitates analysis of all available published data.

Key words: juvenile hemangiomas; etiology; pathogenesis; morphology.

Врожденные и приобретенные сосудистые аномалии, включая новообразования и мальформации (пороки развития), часто встречаются в грудном и детском возрасте. Ювенильные гемангиомы – ЮГ (гемангиомы младенческого возраста, гемангиомы новорожденных, младенческие гемангиомы) – самые распространенные опухоли детского возраста, которые, по оценкам разных исследователей, встречаются у 3–10% младенцев, принадлежащих к европеоидной расе [1, 2]. Однако реальная частота случаев ЮГ по-прежнему плохо поддается оценке [3]. Нередко при рождении ЮГ трудно диагностируются и становятся заметными в течение первых недель или месяцев жизни, в связи с чем не документируются в государственных реестрах врожденных дефектов [4]. Более того, отсутствие формального механизма регистрации объективно ограничивает объем эпидемиологических данных [5].

Выявлен ряд эпидемиологических предрасполагающих факторов развития ЮГ. Так, опасность их развития больше у девочек (численное соотношение полов составляет от 3:1 до 5:1 и даже до 9:1 по разным данным); у лиц европеоидной расы, при недоношенности и малой массе тела при рождении; отя-

гощенном семейном анамнезе по ЮГ, а также при предшествующих многократных родах у матерей [6, 7]. Дети, рожденные от матерей, которым выполнена биопсия ворсин хориона, также входят в группу повышенного риска развития ЮГ [8].

Этиология и патогенез

Существует ряд гипотез относительно вероятных причин пролиферации эндотелиальных клеток и развития гемангиом. Специфическим маркером всех стадий развития младенческих гемангиом является транспортер глюкозы GLUT1, в норме выявляемый в эндотелии мозга, сетчатки, плаценты и эндоневрия и отсутствующий в нормальной коже и других сосудистых опухолях или при аномалиях [9–11]. При иммуноморфологическом исследовании выявляют эндотелиальные клетки, которые экспрессируют CD31 (фактор Виллебранда), интегрин-а, инсулиноподобный IGF-2 и сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF. В фазе инволюции значительно повышена экспрессия ингибитора ангиогенеза тканевого ингибитора металлопротеиназ (TIMP). Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что возникновение гемангиом связано с дефектом регуляции ангиогенеза на ранней стадии беременности (6–10 нед), с характерной активацией сигналов, индуцирующих неоваскуляризацию или отрицательно влияющих на апоптоз (через IGF-2), и угнетением факторов, ограничивающих развитие новых сосудов и пролиферацию эндотелиальных клеток (через TIMP) [12].

Одним из иницирующих факторов развития гемангиом считают гипоксию плаценты [12]. Соглас-

Сведения об авторе:

Дубенский Владислав Валерьевич – кандидат мед. наук, доцент (DubenskyVV@tvigma.ru)

Corresponding author:

Dubensky Vladislav, MD, PhD, docent (DubenskyVV@tvigma.ru).

но теории дизэмбриогенеза, ЮГ возникают там, где островки эмбриональной ангиобластной ткани не могут вступить в нормальный контакт с остальной развивающейся сосудистой системой.

После обнаружения в клетках гемангиомы транспортера глюкозы GLUT1 и ряда других плацентарных сосудистых антигенов FcRγII, Ley и мерозина было высказано предположение о плацентарном происхождении опухолей, согласно которому плацентарные эндотелиальные клетки, минуя гематоплацентарный барьер, с током крови попадают в микроциркуляторное русло плода, где и задерживаются [13]. После рождения, когда прекращается воздействие материнских ингибиторов ангиогенеза, пролиферативная активность этих клеток резко возрастает, что приводит к образованию гемангиом [14]. Некоторые исследователи связывают развитие гемангиом с эмболической диссеминацией клеток гемангиомы плаценты [15].

Е. Воуе и соавт. [16] установили моноклональность эндотелиальных клеток гемангиомы, что предполагает существование единой клетки-предшественника, появление которой произошло в результате соматической мутации и связано с высокой митотической активностью клеток, на фоне чего легко возникают мутации. Следовательно, можно предположить существование соматической мутации в генах, контролирующей пролиферативную активность эндотелиальных клеток.

Эндотелиальные клетки гемангиомы и нормальных сосудов по-разному реагируют на действие факторов ангиогенеза. Вероятно, некоторые мутации приводят к формированию обратной реакции на факторы, стимулирующие и ингибирующие ангиогенез [16]. Так, причиной развития гемангиом могут быть мутации в участках хромосом, отвечающих за синтез факторов роста и регуляторных молекул, осуществляющих взаимодействие между факторами роста и клетками кровеносных сосудов [9, 17, 18]. В некоторых случаях гемангиом выявлялись признаки соматической мутации на участке 5q31–33. При этом в качестве мишеней мутации рассматриваются продукты генов рецептора фактора роста фибробластов – FGFR-4, рецептора тромбоцитарного фактора роста – PDGFR-β и FMS-связанной тирозинкиназы – FLT-4 и сосудистого эндотелиального фактора роста – VEGFR-3. Результатом этой мутации может быть появление неполноценных молекул, изменяющих ответ эндотелиальных клеток на воздействие стимулирующих или ингибирующих ангиогенез факторов. Так, эндостатин, в норме ингибирующий миграцию эндотелиальных клеток, в тканях гемангиомы не только не подавляет, но и активирует этот процесс [19]. Y. Yu и соавт. [20] выявили повышенную экспрессию рецептора Tie2 к ангиопротину, стимулирующему обновление периваскулярных клеток в ткани опухоли. В экспериментах *in vitro* было показано, что миграционная активность эндотелиальных клеток гемангиомы в ответ на воздействие ангиопротина 1 (Ang-1) существенно повышается. На основании этих данных авторы предположили,

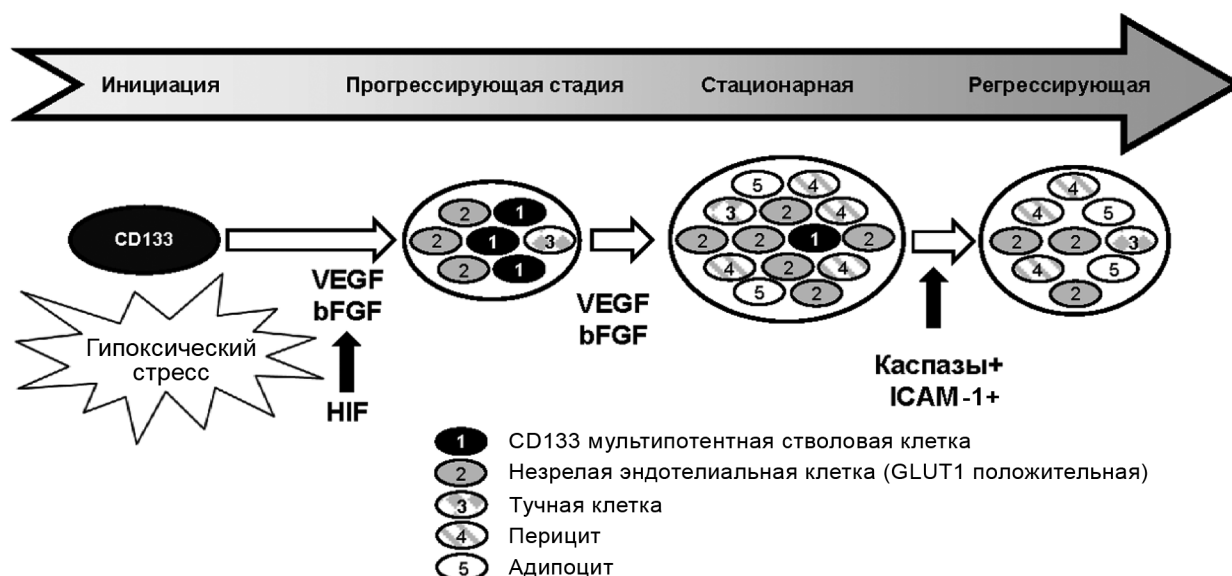
что нарушения в системе Ang/Tie могут приводить к образованию гемангиом.

Таким образом, несмотря на существование различных гипотез происхождения ЮГ, во всех случаях развиваются условия, приводящие к нарушению регуляции ангиогенеза.

Фаза роста ЮГ характеризуется интенсивной гиперплазией эндотелиальных клеток, которая происходит под действием проангиогенных факторов VEGF и bFGF [21–25]. На этой стадии выражена экспрессия протеина IDO, который также часто встречается в злокачественных опухолях и является катализатором деградации триптофана, подавляя функцию Т-лимфоцитов. Поэтому существует предположение, что IDO играет определенную роль в замедлении инволюции ЮГ, поскольку он снижает реакцию цитотоксических клеток. Во время роста ЮГ происходит повышенный синтез медиаторов эндотелиальных клеток-предшественников VEGF-A, MMP-9, SDF-1α, HIF-1α [21–25]. VEGF представляет собой гликопротеин и является одним из самых важных стимуляторов ангиогенеза в разнообразных по характеристикам здоровых и измененных тканях. VEGF влияет на развитие новых кровеносных сосудов и выживание незрелых кровеносных сосудов (сосудистая поддержка), связываясь с двумя близкими по строению мембранными тирозинкиназными рецепторами. Уровень VEGF непосредственно регулируется такими факторами внешней среды, как pH, давление и концентрация кислорода. Общее их влияние заключается в опосредованной через VEGF стимуляции важных для ангиогенеза медиаторов, включая антиапоптотические белки, молекулы клеточной адгезии и металлопротеиназы [26]. VEGF индуцирует плейотропные реакции, позволяющие эндотелиальным клеткам участвовать в пролиферации, мигрировать, собираться в трубки и формировать связанную сеть, выживать и усиливать свою проницаемость. Уровень экспрессии VEGF прогрессивно уменьшается после рождения и минимален в большинстве тканей у взрослых, за исключением мест активного ангиогенеза, таких как яичники, матка и кожа (волосные фолликулы). Экспрессия VEGF реиндуцируется во время патологического ангиогенеза (ишемия миокарда, сетчатки, очаги воспаления, атеросклеротические бляшки и опухоли) [26].

При иммуногистохимических исследованиях гемангиом установлено значение активации фактора, индуцируемого гипоксией HIF-2α для повышения экспрессии VEGF эндотелиальными клетками [27].

Апоптоз эндотелиальных клеток является основной причиной регресса ЮГ [28]. Выдвинуты две гипотезы относительно возможных иницирующих факторов апоптоза: увеличение экспрессии ICAM-1 (CD54, молекула клеточной адгезии), маркера созревания эндотелиальных клеток и/или прекращение их стимуляции проангиогенными факторами, такими как VEGF [29]. В приведенных вариантах возможны и промежуточные механизмы, которые в настоящее время не изучены.



Морфология ЮГ в процессе эволюции. Схема развития ювенильных гемангиом и их эволюция.

Предполагается, что инициирующим сигналом развития ЮГ может быть эмбриональный гипоксический стресс [30, 31], что подтверждается более частым развитием ЮГ у новорожденных при осложненной беременности, патологии плаценты и малой массе тела [6, 18]. Гипоксия приводит к активизации α HIF в результате стабилизации его подгруппы HIF-1 α , которая отвечает за повышенную экспрессию VEGF и вызывает пролиферацию эндотелиальных клеток. Еще один из возможных вариантов инициации гемангиом заключается в активации стволовой клетки CD133, находящейся в коже эмбриона, которая получает патологический сигнал об «опасности гипоксии». Риск возможной гипоксии запускает путь HIF-2 α , увеличивая экспрессию VEGF [5, 18].

Вместе с тем клинко-морфологические особенности и отличия в течении разных ЮГ, указывают на сложное сочетание генетической предрасположенности и влияния других факторов (травмы кожи, изменения температуры и т.д.). Установлено, что сочетание гипоксии и гиперэстрогении оказывает синергичное воздействие на пролиферацию эндотелиальных клеток ЮГ, а в пролиферирующих ЮГ повышены уровень 17- β -эстрадиола и количество рецепторов к нему [31].

Морфология

Гистологическая картина гемангиом значительно меняется в зависимости от стадии развития. Так, в стадии пролиферации, которая длится в течение первого года постнатального периода, наблюдают скопление быстро делящихся эндотелиальных клеток без определенной сосудистой архитектуры. Затем формируются структуры с просветами, похожие на капилляры, базальная мембрана при этом имеет многослойное строение, а соединительная ткань развита слабо [9, 33–35]. В стадии инволюции просвет сосудов расширяется вследствие уплощения эндотелиальных клеток, а гиперплазия соединительной

ткани придает новообразованию дольчатое строение и гемангиома чаще всего представлена небольшим количеством капилляроподобных приводящих и отводящих сосудов, стенки которых состоят из уплощенных эндотелиальных клеток, соединительнотканной стромы, жировой ткани, коллагеновых и ретикулярных волокон. Помимо эндотелиальных клеток, при ЮГ выявляют перициты, фибробласты, интерстициальные и тучные клетки, причем количество последних особенно велико в стадии инволюции [33, 34, 36].

Данные гистологических исследований позволяют сделать вывод, что рост образования в стадии пролиферации происходит за счет повышения пролиферативной активности эндотелиальных клеток, тогда как стадия инволюции характеризуется увеличением количества соединительнотканых элементов. При этом фенотип клеток гемангиомы представляет собой сложное их сочетание, включая небольшую долю мультипотентных стволовых клеток (CD133⁺). Большую часть опухоли составляют незрелые клетки эндотелия (CD31⁺), перициты (SMA⁺), древовидные клетки (фактор XIIIa⁺) и мезенхимные клетки с адипогенным потенциалом. Кроме того, в опухоли также присутствуют мастоциты и миелоидные клетки (см. **рисунок**) [21–25].

Взгляды на происхождение стволовых клеток CD133⁺ противоречивы. Однако последние данные свидетельствуют о том, что эти клетки имеют фенотип стволовой клетки нервного валика. Предложена модель, которая может объяснить естественное развитие ЮГ на основе мультипотентного профиля экспрессии неразвитой мезодермы [36]. Во время фазы роста эндотелиальные и интерстициальные клетки ЮГ экспрессируют маркер пролиферации сосудов MIB 1, CD31, интегрин- α , инсулиноподобный фактор роста IGF-2 и VEGF. Кроме этого, клетки CD31⁺ являются клональными и характеризуются особым фенотипом: индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO),

LYVE-1 (рецептор эндотелия сосудов гиалуронан, экспрессируемый клетками лимфатических сосудов), мерозин, CCR6 и переносчик глюкозы GLUT1, антиген Льюиса Y (Ley), антиген FcRγII, CD15 (молекула адгезии) [20, 38]. IDO и LYVE-1 являются полностью положительными в начальной фазе развития ЮГ, а затем становятся отрицательными. Зрелые клетки гемангиомы напоминают обычные эндотелиальные клетки, но с небольшой выраженностью GLUT1, Ley, FcRγII и маркеров мерозина. Важно отметить, что эти маркеры являются положительными в течение всех стадий эволюции ЮГ, а в других опухолях и сосудистых мальформациях они отсутствуют [13].

Во время регресса гемангиомы эндотелиальные клетки экспрессируют каспазы, являющиеся маркерами апоптоза [28]. Кроме того, отмечается диффузный лимфоцитарный инфильтрат с маркерами цитотоксической активности CD8⁺ и экспрессией гранзима В, увеличение экспрессии маркеров созревания и активации эндотелиальных клеток (HLA-DR и ICAM-1), значительно повышается экспрессия ингибитора ангиогенеза TIMP. Мезенхимные клетки с адипогенным потенциалом во время фазы инволюции дифференцируются в адипоциты, с экспрессией маркера PPAR (активирующий пролиферацию пероксисом рецептор гамма 2), что объясняет появление жировых остатков, наблюдаемых в результате поздней регрессии [39].

Таким образом, ЮГ – это доброкачественные сосудистые опухоли, возникающие вследствие аномального образования и развития сосудов, при значительных нарушениях регуляции локального ангиогенеза. Выявлены различные механизмы ангиогенеза ЮГ и возможные причины их развития, однако полученные данные недостаточны для полного представления об инициации этих сосудистых новообразований у новорожденных, что обуславливает необходимость дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- Jacobs A.H., Walton R.G. The incidence of birthmarks in the neonate. *Pediatrics*. 1976; 58(2): 218–22.
- Hoornweg M.J., Smeulders M.J., van der Horst C.M. Prevalence and characteristics of haemangiomas in young children. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2005; 149(44): 2455–8.
- Kilcline C., Frieden I.J. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr. Dermatol.* 2008; 25(2): 168–73. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00626.x.
- Дубенский В.В. Клинико-функциональные особенности ювенильных гемангиом. *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии, косметологии*. 2013; 5: 15–24. [Dubenskiy V.V. Clinico-funktionale features of juvenile hemangiomas. *Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii, kosmetologii*. 2013; 8: 15–24]. (in Russian)
- Léauté-Labrèze C., Prey S., Ezzedine K. Infantile haemangioma: Part I. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2011; 25(11): 1245–53. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04102.x.
- Haggstrom A.N., Drolet B.A., Baselga E., Chamlin S.L., Garzon M.C., Horii K.A., et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics*. 2006; 118(3): 882–7.
- Drolet B.A., Swanson E.A., Frieden I.J.; Hemangioma Investigator Group. Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. *J. Pediatr.* 2008; 153(5): 712–5. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.05.043.
- Bauland C.G., Smit J.M., Bartelink L.R., Zondervan H.A., Spauwen P.H. Hemangioma in the newborn: increased incidence after chorionic villus sampling. *Prenat. Diagn.* 2010; 30(10): 913–7. doi: 10.1002/pd.2562.
- Bruckner A.L., Frieden I.J. Hemangiomas of infancy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 48(4): 477–93.
- Enjolras O. Vascular stains, malformations, and tumors. In: Eichenfield L.F., Frieden I.J., Esterly N.B., eds. *Neonatal dermatology*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.
- Garzon M.C., Enjolras O., Frieden I.J. Vascular tumors and vascular malformations: evidence for an association. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000; 42(2, Pt 1): 275–9.
- Colonna V., Resta L., Napoli A., Bonifazi E. Placental hypoxia and neonatal haemangioma: clinical and histological observations. *Br. J. Dermatol.* 2010; 162(1): 208–9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09493.x.
- North P.E., Waner M., Mizeracki A., Mrak R.E., Nicholas R., Kincannon J., et al. A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. *Arch. Dermatol.* 2001; 137(5): 559–70.
- North P.E., Waner M., Brodsky M.C. Are infantile hemangiomas of placental origin? *Ophthalmology*. 2002; 109(4): 633–4.
- Hoeger P.H., Maerker J.M., Kienast A.K., Syed S.B., Harper J.I. Neonatal haemangiomatosis associated with placental chorioangiomas: report of three cases and review of the literature. *Clin. Exp. Dermatol.* 2009; 34(5): e78–80. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03221.x.
- Boye E., Yu Y., Paranya G., Mulliken J.B., Olsen B.R., Bischoff J. Clonality and altered behavior of endothelial cells from hemangiomas. *J. Clin. Invest.* 2001; 107(6): 745–52.
- Marchuk D.A. Pathogenesis of hemangioma. *J. Clin. Invest.* 2001; 107(6): 665–6.
- Talks K.L., Harris A.L. Current status of antiangiogenic factors. *Br. J. Haematol.* 2000; 109(3): 477–89.
- Berg J.N., Walter J.W., Thisanagayam U., Evans M., Blei F., Waner M., et al. Evidence for loss of heterozygosity of 5q in sporadic haemangiomas: are somatic mutations involved in haemangioma formation? *J. Clin. Pathol.* 2001; 54(3): 249–52.
- Yu Y., Flint A.F., Mulliken J.B., Wu J.K., Bischoff J., et al. Endothelial progenitor cells in infantile hemangiomas. *Blood*. 2004; 103(4): 1373–5.
- Ritter M.R., Butschek R.A., Friedlander M., Friedlander S.F. Pathogenesis of infantile haemangioma: new molecular and cellular insights. *Expert Rev. Mol. Med.* 2007; 9: 1–19.
- Sundine M.J., Wirth G.A. Hemangiomas: an overview. *Clin. Pediatr.* 2007; 46(3): 206–21.
- Jinnin M., Ishihara T., Boye E., Olsen B.R. Recent progress in studies of infantile hemangioma. *J. Dermatol.* 2010; 37(4): 283–98. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.00813.x.
- Mulliken J.B., Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast. Reconstr. Surg.* 1982; 69(3): 412–22.
- Khan Z.A., Boscolo E., Picard A., Psutka S., Melero-Martin J.M., Bartch T.C., et al. Multipotential stem cells recapitulate human infantile hemangioma in immunodeficient mice. *J. Clin. Invest.* 2008; 118(7): 2592–9. doi: 10.1172/JCI33493.
- Дубенский В.В. Новое в патогенезе ювенильных гемангиом. *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии, косметологии*. 2013; 3: 23–9. [Dubenskiy V.V. New in the pathogenesis of juvenile hemangiomas. *Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii, kosmetologii*. 2013; 3: 23–9]. (in Russian)

27. Giatromanolaki A., Arvanitidou V., Hatzimichael A., Simopoulos C., Sivridis E. The HIF-2alpha/VEGF pathway activation in cutaneous capillary hemangiomas. *Pathology*. 2005; 37(2): 149–51.
28. Razon M.J., Kraling B.M., Mulliken J.B., Bischoff J. Increased apoptosis coincides with onset of involution in infantile hemangioma. *Microcirculation*. 1998; 5(2–3): 189–95.
29. Mulliken J.B., Enjolras O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 50(6): 875–82.
30. Léauté-Labrèze C., Taïeb A. Efficacy of beta-blockers in infantile capillary haemangiomas: the physiopathological significance and therapeutic consequences. *Ann. Dermatol. Venerol.* 2008; 135(12): 860–2. doi: 10.1016/j.annder.2008.10.006.
31. Drolet B.A., Frieden I.J. Characteristics of infantile hemangiomas as clues to pathogenesis: does hypoxia connect the dots? *Arch. Dermatol.* 2010; 146(11): 1295–9. doi: 10.1001/archdermatol.2010.1295.
32. Chang E.I., Thangarajah H., Hamou C., Gurtner G.C. Hypoxia, hormones, and endothelial progenitor cells in hemangioma. *Lymphat. Res. Biol.* 2007; 5(4): 237–43. doi: 10.1089/lrb.2007.1014.
33. Gonzalez-Crussi F., Reyes-Mugica M. Cellular hemangiomas (“hemangioendotheliomas”) in infants: light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural observations. *Am. J. Surg. Pathol.* 1991; 15(8): 769–78.
34. Takahashi K., Mulliken J.B., Kozakewich H.P., Rogers R.A., Folkman J., Ezekowitz R.A. Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood. *J. Clin. Invest.* 1994; 93(6): 2357–64.
35. Yu Y., Varughese J., Brown L.F., Mulliken J.B., Bischoff J. Increased Tie2 expression, enhanced response to angiopoietin-1, and dysregulated angiopoietin-2 expression in hemangioma-derived endothelial cells. *Am. J. Pathol.* 2001; 159(6): 2271–80.
36. Tan S.T., Velickovic M., Ruger B.M., Davis P.F. Cellular and extracellular markers of hemangioma. *Plast. Reconstr. Surg.* 2000; 106(3): 529–38.
37. Itinteang T., Tan S.T., Brasch H., Day D.J. Primitive mesodermal cells with a neural crest stem cell phenotype predominate proliferating infantile haemangioma. *J. Clin. Pathol.* 2010; 63(9): 771–6. doi: 10.1136/jcp.2010.079368.
38. Boye E., Yu Y., Paranya G., Mulliken J.B., Olsen B.R., Bischoff J. Clonality and altered behaviour of endothelial cells from hemangiomas. *J. Clin. Invest.* 2001; 107(6): 745–52.
39. Yu Y., Fuhr J., Boye E., Gyorffy S., Soker S., Atala A., et al. Mesenchymal stem cells and adipogenesis in hemangioma involution. *Stem Cells*. 2006; 24(6): 1605–12.

Поступила 08.04.14
Received 08.04.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014
УДК 615.276.2.03:616.5

Дерматогелиоз как предиктор развития эпителиальных новообразований кожи

Снарская Е.С.¹, Ткаченко С.Б.², Кузнецова Е.В.²

¹Кафедра кожных и венерических болезней (зав. – проф. В.А. Молочков) ФППОВ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 199911, Москва, Россия;

²лаборатория по изучению репаративных процессов в коже (зав. – проф. С.Б. Ткаченко) НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 199911, Москва, Россия

Заболеемость УФ-индуцированными опухолями кожи неуклонно возрастает во всем мире (в США, Европе, России). Так, по данным ВОЗ, ежегодно в мире диагностируется около 140 тыс. случаев меланомы и более 2 млн случаев других разновидностей злокачественных новообразований кожи, при этом каждый 3-й случай – базально-клеточный рак кожи. В результате реализации кумулятивного эффекта УФ-излучения развивается дерматогелиоз (син.: фотостарение), представляющий собой сложный многокаскадный молекулярно-биологический процесс, происходящий на эпидермальном уровне, сопровождающийся высокими рисками развития эпителиальных опухолей кожи (кератоакантом, актинического кератоза, базально-клеточного, метатипического и плоскоклеточного рака кожи), меланомы. Врожденные механизмы защиты от УФ-излучения реализуются в виде процессов утолщения рогового слоя и активации меланогенеза. Длина лучей спектра Б способна оказывать прямое повреждающее влияние на ДНК клеток, вызывая ее структурные повреждения. Длина волны спектра А ответственна за не прямое повреждение ДНК посредством генерации активных форм кислорода (супероксидазы, гидроксильных радикалов, синглетного кислорода – H_2O_2), которые обуславливают однонитевые разрывы в ДНК и образование белковых сшивок, вызывая мутации и запуская процесс канцерогенеза, кроме того, стимулируют выработку провоспалительных цитокинов, активируют перекисное окисление липидов, разрушающих эпидермальный барьер кожи. Лучи спектра Б вызывают солнечные ожоги различной интенсивности, а в случае хронической инсоляции индуцируют выработку матриксных металлопротеиназ фибробластами и кератиноцитами, являющихся медиаторами деградации коллагенов всех типов и компонентов экстрацеллюлярного матрикса (эластина, протеогликаны, ламинин), играют ключевую роль в процессах гидролиза базальной мембраны эпидермиса, деградации коллагена и ремоделирования межклеточного матрикса, а также этапов инициации и промоции канцерогенеза.

Ключевые слова: ультрафиолетовое излучение; дерматогелиоз; фотостарение; гиперкератоз; меланогенез; новообразования кожи.