

## **МИКРОБАССОЦИИРОВАННЫЕ ФОРМЫ ПСОРИАЗА: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ**

*Сикорская Т.А., Бич Т.А., Лукьянов А.М.*

*Белорусский государственный медицинский университет*

The prevalence of psoriasis in the population of the planet is depending on the region of 1-2% to 4-5%, the share of dermatosis among all diseases of the skin and subcutaneous fat - 10.7%. Importance in the pathogenesis of the disease is given different triggers, especially such as stress, acute and chronic infections. Among the most important microbial agents recognized *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus*. The purpose of the study is to establish the clinical and morphological features of different clinical variants of psoriasis. The study involved 31 patients. All patients were divided into 3 groups: group 1 (17 patients) - guttate psoriasis, group 2 (7 patients) – vulgar psoriasis aggravated by background streptococcal infection, group 2(7 patients) – vulgar psoriasis. We have not found significant differences between groups in the analysis of PASI index for the upper, lower extremities and torso. Eruptions on the skin seen in patients with guttate psoriasis, in contrast to patients with psoriasis vulgaris. Vulgar psoriasis is characterized by a more pronounced hyperkeratosis and acanthosis compared with guttate psoriasis vulgaris and microbe-associated psoriasis, indicating a significant degree of breakdown of the processes of keratinization and hyperproliferative epidermal cells in this form of the disease. When guttate psoriasis and microbe-associated unlike psoriasis psoriasis vulgaris observed more pronounced exudative changes in the form of intracellular edema, leukocyte exocytosis type phenomenon "papillary spray" and erythrocyte extravasates.

Распространенность псориаза (Пс) среди населения планеты составляет в зависимости от региона от 1-2% до 4-5%, доля дерматоза среди всех заболеваний кожи и подкожно-жировой клетчатки – 7-10% [2-3]. Наряду с наследственной предрасположенностью ведущее значение в патогенезе данного заболевания отводится различным триггерам, и, прежде всего, таким как стресс, острые и хронические инфекции. Среди микробных агентов наиболее важными признаны бета-гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*) и золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*). В настоящее время доказана связь между возникновением каплевидного псориаза (КПс) и предшествующей стрептококковой инфекцией. Обострения хронического Пс также могут быть вызваны активацией в организме бета-гемолитического стрептококка [1].

Морфологическим субстратом Пс является гиперпролиферация эпидермальных клеток, нарушение процессов кератинизации и воспалительная реакция в дерме. Степень выраженности гистологических изменений в значительной степени варьирует и зависит от многих факторов, важнейшими из которых являются: клиническая форма дерматоза и стадия хронизации процесса. На современном этапе в доступной литературе имеются данные о некоторых клинико-морфологических особенностях КПс, однако они не

систематизированы, а иногда носят противоречивый характер. Практически отсутствуют сведения по клинико-морфологическим характеристикам микробассоциированного вульгарного псориаза (МАПс). Неясность причинных факторов развития различных форм Пс неизбежно приводит к трудностям в выборе рациональной терапии. Использование общепринятых схем терапии у пациентов с КПс и микробассоциированным ВПс часто не имеет стойких положительных результатов, течение дерматоза переходит в хроническую фазу с продолжительными рецидивами.

В этой связи изучение клинико-морфологических особенностей различных форм Пс является перспективным направлением исследований, поскольку данные, полученные при их анализе, могут быть положены в основу диагностического процесса и дифференцированной тактики ведения пациентов в зависимости от клинического варианта Пс.

**Цель** исследования состояла в установлении клинико-морфологических особенностей различных клинических вариантов Пс.

**Материал и методы.** Под динамическим наблюдением находились 31 пациент УЗ ГККВД г. Минска с диагнозами «L40.0 Псориаз обыкновенный» и «L40.4 Псориаз каплевидный». Период наблюдения: 2013-2014 гг. Критерии включения в исследуемые группы представлены в таблице 1. Таблица 1 – Критерии включения в исследуемые группы

| Каплевидный псориаз (КПс)  | Микроб-ассоциированный псориаз (МАПс)   | Вульгарный псориаз (ВПс)  |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лица обоих полов, старше 18 лет</li> <li>• Связь начала/обострения Пс с перенесенной инфекцией*</li> <li>• Характерные для КПс высыпания (островоспалительные папулы, отсутствие тенденции к их слиянию, положительный феномен псориатической триады)</li> <li>• АСЛО &gt;200 U/ml</li> <li>• ADNs &gt;200 U/ml</li> <li>• COMPLAINTность пациента</li> <li>• Документальное</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лица обоих полов, старше 18 лет</li> <li>• Связь начала/обострения Пс с перенесенной инфекцией*</li> <li>• Характерные для Пс высыпания (папулы, с/без тенденции к слиянию папул и образованию бляшек, положительный феномен псориатической триады)</li> <li>• АСЛО &gt;200 U/ml</li> <li>• ADNs &gt;200 U/ml</li> <li>• COMPLAINTность пациента</li> <li>• Документальное согласие пациента на проведение дополнительных методов</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лица обоих полов, старше 18 лет</li> <li>• Характерные для Пс высыпания (папулы, с/без тенденции к слиянию папул и образованию бляшек, положительный феномен псориатической триады)</li> <li>• АСЛО норма</li> <li>• ADNs норма</li> <li>• COMPLAINTность пациента</li> <li>• Документальное согласие пациента на проведение дополнительных методов обследования (лабораторных,</li> </ul> |

|  |  |                      |
|--|--|----------------------|
| согласие пациента на проведение дополнительных методов обследования (лабораторных, патоморфологических)  | обследования (лабораторных, патоморфологических) | патоморфологических) |
| Обязательным для включения в группу являлось наличие всех критериев за исключением пунктов, отмеченных * |  |                      |

Для уточнения взаимосвязи возникновения или обострения Пс с перенесенной инфекцией определяли показатели АСЛЮ (*тест-система Диасенс, Республика Беларусь*) и ADNs (*тест-система NLatexADNaseBSiemens, Германия*). Оценка клинического течения Пс проводилась по индекс уPASI [4,5]. Исходя из клинических проявлений Пс и показателей АСЛЮ/ADNs, все пациенты были разделены на 3 группы: 1-я (17 пациентов) – КПс, 2-я (7 пациентов) – МАПс, 3-я (7 пациентов) – вульгарный псориаз (ВПс). Общая характеристика групп по основным клиническим и лабораторным признакам представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Общая клиническая характеристика обследованных групп

| Признак  | КПс(n=17)          | МАПс(n=7)          | ВПс(n=7)           |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|
| Связь начала/обострения Пс со стрессом, %            | 5,6                | 28,6               | 57,1               |
| Связь начала/обострения Пс с перенесенной ангиной, % | 72,2               | 42,9               | 0,0                |
| АСЛЮ   | 353,5(271,0/481,0) | 374,0(311,0/465,0) | 97,0(87,0/141,0)   |
| ADNs   | 492,5(410,0/929,0) | 535,0(366,0/870,0) | 100,0(101,0/109,0) |

Пациентам всех исследуемых групп выполнено морфологическое исследование биоптатов псориазных высыпаний. Техника забора гистологического материала – панч-биопсия (Ø 5мм), препараты срезов кожи готовили по общепринятой методике, окраска гематоксилином и эозином [6].

При изучении гистологических препаратов учитывали: акантоз, гипер- и паракератоз, микроабсцессы Мунро, состояние зернистого слоя, экзоцитоз лейкоцитов, клеточный отек, реакцию микрогемоциркуляторного русла, а также периваскулярную воспалительную инфильтрацию. Для описательной характеристики морфологических изменений использован полуколичественный метод, основанный на балльной оценке степени выраженности основных признаков по 4-балльной системе с определением количества баллов: 0 – признак отсутствует, 1 – выражен незначительно, 2 – выражен умеренно, 3 – выражен значительно. Для характеристики акантоза вычислялся «индекс акантоза» (ИА): фотографировался гистологический срез на увеличении ×100 (3-4 последовательных полей зрения), затем с помощью программы ImageJ

проводилось измерение длины всех акантогических тяжей, ширины эпидермиса между ними, определялись средние значения полученных показателей и рассчитывалось соотношение этих значений для каждого случая:

$$ИА = \frac{(L1+L2+\dots+Lnl)/nl}{(H1+H2+\dots+Hnh)/nh}$$

где L – длина эпителиального тяжа, H – ширина эпидермиса между двумя эпителиальными тяжами, nl – число измерений длины, nh – число измерений ширины.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программного пакета Statistica 10.

### Результаты и обсуждение.

В ходе выполненного исследования было установлено, что пациенты с КПс имели достоверно меньший стаж заболевания в сравнении с пациентами из группы МАПс и ВПс (H=22,6, p<0,001). Данные результаты вполне объяснимы, поскольку КПс является клинической формой дерматоза, характеризующейся острым течением (таблица 3).

Более ½ пациентов с ВПс (57,1%) отмечали наличие Пс среди ближайших родственников. Значительно реже наследственная отягощенность наблюдалась у пациентов с КПс (22,2%) и МАПс (28,6%). В свою очередь, подавляющее большинство пациентов с КПс (72,2%) связывали появление первых клинических проявлений дерматоза с перенесенной ангиной. Аналогичную связь обострения Пс с ангиной отмечали 42,9% пациентов с МАПс. Выявленные закономерности нашли отражение также в значениях показателей АСЛО и АДНс исследуемых клинических групп. Так, данные показатели были достоверно выше (H=16,1 и p=0,000 соответственно) у пациентов с КПс и МАПс, в сравнении с ВПс.

Таблица 3 – Пол, возраст, наследственность, показатели хронизации дерматоза в обследованных группах

| Признак                        | КПс(n=17) | МАПс(n=7) | ВПс(n=7)   |
|--------------------------------|-----------|-----------|------------|
| Пол, ж/м                       | 10/7      | 5/2       | 4/3        |
| Средний возраст, лет           | 28,9±7,6  | 27,4±8,5  | 32,8±14,4  |
| Хронизация заболевания, месяцы | 1,88±4,2  | 49,1±54,7 | 101,1±15,3 |
| Наследственность, %            | 22,2      | 28,6      | 57,1       |

При анализе индекса PASI для верхних и нижних конечностей, а также туловища достоверных различий между группами выявлено не было, во всех трех группах процесс носил распространенный характер, поражающий кожу волосистой части головы, верхних и нижних конечностей, туловища (таблица 4). При этом установлены достоверные (H=10,4 p= 0,005) различия индекса PASI для волосистой части головы и кожи лица между пациентами с различными клиническими формами Пс.

Таблица 4 – Показатели отдельных критериев PASI (область «Голова») в группах

| Критерии         | КПс  | МАПс  | ВПс  | Достоверность различий  |
|------------------|--|---|--|---|
| Эритема (Э)      | 0 – нет<br>1 – 5,9(1)<br>2 – 11,8 (2)<br>3 – 17,6 (3)<br>4 – 64,7 (11)         | 0 – нет<br>1 – нет<br>2 – 42,8 (3)<br>3 – 28,6 (2)<br>4 – 28,6 (2)            | 0 – 14,2 (1)<br>1 – 28,6 (2)<br>2 – 28,6 (2)<br>3 – 28,6 (2)<br>4 – нет            | $\chi^2 = 13,2$<br>$p = 0,003$<br>$\chi^2_{\text{КПс-ВПс}} = 4,1$<br>$p < 0,05$   |
| Инфильтрация (И) | 0 – нет<br>1 – 17,6(3)<br>2 – 29,4(5)<br>3 – 41,2(7)<br>4 – 11,8(2)            | 0 – нет<br>1 – 14,2 (1)<br>2 – 28,6 (2)<br>3 – 28,2 (2)<br>4 – 28,6 (2)       | 0 – нет<br>1 – 14,2(1)<br>2 – 57,1(4)<br>3 – 28,2(2)<br>4 – нет                    | $\chi^2 = 21,2$<br>$p = 0,013$<br>$\chi^2_{\text{КПс-ВПс}} = 9,3$<br>$p < 0,05$   |
| Шелушение (Ш)    | 0 – 11,8(2)<br>1 – 29,4(5)<br>2 – 17,6(3)<br>3 – 41,2(7)<br>4 – нет            | 0 – нет<br>1 – 14,2 (1)<br>2 – 28,6 (2)<br>3 – 42,9 (3)<br>4 – 14,2 (1)       | 0 – нет<br>1 – 28,6 (2)<br>2 – 14,2 (1)<br>3 – 42,9 (3)<br>4 – 14,2 (1)            | –   |
| Площадь (S)      | 0 – нет<br>1 – нет<br>2 – 11,9(2)<br>3 – 17,6(3)<br>4 – 17,6(3)<br>5 – 52,9(9) | 0 – нет<br>1 – нет<br>2 – 14,2 (1)<br>3 – 42,9 (3)<br>4 – 42,9 (3)<br>5 – нет | 0 – 28,6 (2)<br>1 – 28,6 (2)<br>2 – 28,6 (2)<br>3 – 14,2 (1)<br>4 – нет<br>5 – нет | $\chi^2 = 22,2$<br>$p = 0,002$<br>$\chi^2_{\text{КПс-ВПс}} = 10,5$<br>$p = 0,002$ |

Выявлены достоверные различия при оценке эритемы, инфильтрации и площади между группой КПс и ВПс, в группе пациентов КПс более выраженная эритема (преобладает балл 4) по сравнению с ВПс (балл 4 отсутствует) ( $p < 0,05$ ). Данное обстоятельство объяснимо с точки зрения показателей хронизации процесса в группе КПс (в среднем не превышает 1,5 месяцев). При оценке инфильтрации более выраженный процесс наблюдался в группе МАПс (хроническое течение процесса (в среднем 49,1 месяца) с частыми обострениями). В группе КПс, в отличие от пациентов с МАПс и ВПс, помимо поражения волосистой части головы наблюдали вовлечение в процесс кожи лица, что вероятно связано с близостью очага фокальной инфекции.

Таблица 5 – Показатели PASI общего и по областям у пациентов с различными вариантами Пс

|  | КПс | МАПс | ВПс |
|--|-----|------|-----|
|--|-----|------|-----|

|                    |                 |                 |                 |
|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Голова             | 2,0(1,2/2,7)    | 2,0(1,8/2,2)    | 0,0(0,0/0,6)    |
| Верхние конечности | 4,2(3,2/5,4)    | 6,0(4,0/6,6)    | 4,0(3,2/4,8)    |
| Туловище           | 8,1(5,4/9,4)    | 9,0(9,1/12,0)   | 9,0(6,3/9,3)    |
| Нижние конечности  | 9,6 (7,2/10,8)  | 12,0(8,0/19,2)  | 8,8(7,2/9,6)    |
| PASI               | 24,0(21,3/25,8) | 29,4(25,6/41,6) | 22,4(20,7/24,3) |

Выявлены достоверные различия общего индекса PASI между группами (N=8,2 p=0,02). Так, показатель в группе КПс составил 24,0(21,3/25,8), МАПс – 29,4(25,6/41,6), ВПс – 22,4(20,7/23,3) (таблица 5).

Ряд особенностей был установлен и при морфологическом исследовании (таблица 6).

Таблица 6 – Морфологическая характеристика биоптатов псориазных элементов

| Морфологический признак                     | Оценка степени выраженности морфологических изменений в баллах (число пациентов) |   |    |   |            |   |   |   |           |   |   |   |
|---|--|---|----|---|------------|---|---|---|-----------|---|---|---|
|   | КПс (n=17)   |   |    |   | МАПс (n=7) |   |   |   | ВПс (n=7) |   |   |   |
|   | 0  | 1 | 2  | 3 | 0          | 1 | 2 | 3 | 0         | 1 | 2 | 3 |
| Гиперкератоз                                | 1  | 8 | 4  | 4 | -          | - | 3 | 4 | -         | - | 3 | 4 |
| Паракератоз                                 | -  | 3 | 11 | 3 | -          | - | 5 | 2 | -         | 1 | 2 | 4 |
| Микрабсцессы Мунро                          | 2  | 9 | 2  | 4 | 1          | 5 | 1 | - | 2         | 2 | 2 | 1 |
| Митотическая активность                     | 5  | 9 | 2  | 1 | -          | 3 | 3 | 1 | -         | 4 | 3 | - |
| Периваскулярная воспалительная инфильтрация | -  | 3 | 12 | 2 | -          | 2 | 2 | 3 | -         | - | 4 | 3 |
| Клеточный отек                              | 1  | 5 | 7  | 4 | 1          | 5 | - | 1 | 3         | 3 | 1 | - |
| Эритроцитарные extravazаты                  | 5  | 8 | 4  | - | 5          | 2 | - | - | 5         | 2 | - | - |

Паракератоз встречался во всех изученных группах и характеризовался преимущественно умеренной степенью выраженности и распространенности. Каких-либо статистически значимых различий в степени выраженности данного признака в зависимости от клинической формы Пс установлено не было. В свою очередь гиперкератоз отмечался также во всех наблюдениях, однако был достоверно менее выражен в группе КПс в сравнении с МАПс (U=26,0,p=0,03) и ВПс (U=23,0,p=0,02). Установлена корреляция (r=0,72, p<0,001) между пара- и гиперкератозом, что закономерно, т.к. данные патологические процессы отражают последовательные этапы нарушения кератинизации, наблюдающиеся при Пс. Зернистый слой подвергался

значительным изменениям вне зависимости от формы Пс– во всех случаях отмечалось его неравномерное истончение вплоть до полного отсутствия в участках паракератоза. Интересные закономерности были выявлены при оценке акантоза. Последний, как известно, является результатом гиперпролиферации эпидермальных клеток. В исследуемых группах данный морфологический признак был неотъемлемой составляющей структурных изменений эпидермиса, отмечался во всех случаях, однако степень его выраженности варьировала (рисунок 1).

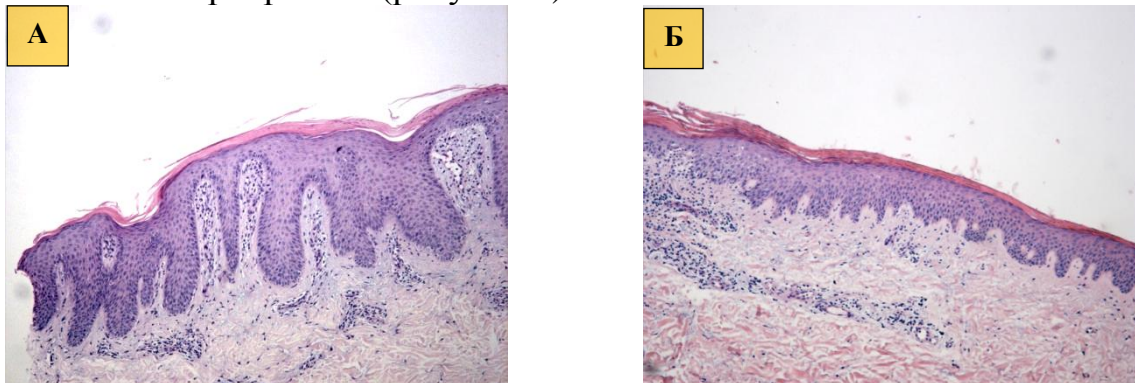


Рисунок 1 – Степень выраженности акантоза (окраска гематоксилином и эозином, x100.): А – выраженный распространенный псориазиформный акантоз при ВПс; Б – незначительный акантоз при КПс.

В частности, в группе ВПс акантоз носил выраженный и распространенный характер и ИА был достоверно выше, чем в группе КПс (таблица 7).

Тенденция к снижению выраженности акантоза была отмечена и в группе МАПс в сравнении с ВПс. Митозы, преимущественно в базальном слое эпидермиса встречались в большинстве изученных случаев. Степень их выраженности колебалась от незначительной до умеренной.

Таблица 7 – Показатели ИА при различных клинических вариантах Пс

| Клиническая группа пациентов | Значения ИА      | Манна-Уитни критерий       |
|------------------------------|------------------|----------------------------|
|                              | Me (25%-75%)     |                            |
| КПс                          | 2,35 (1,89-2,71) | КПс/ВПс (U=22,0, p=0,01)   |
| МАПс                         | 2,36 (1,81-2,8)  |                            |
| ВПс                          | 3,31 (2,33-4,21) | МАПс/ ВПс (U=10,0, p=0,07) |

Микроабсцессы Мунро наблюдались во всех случаях псориаза. Локализовались они преимущественно в паракератотических очагах и роговом слое эпидермиса в виде очаговых скоплений нейтрофилов в состоянии распада. Степень выраженности и распространенности внутриклеточного отека зависела от формы Пс. Так в группе КПс и МАПс он был чаще представлен несколькими крупными фокусами в толще эпителиального пласта по сравнению с ВПс, где данный гистологический признак определялся очагово и в отдельных клетках.

Установлена корреляционная взаимосвязь между выраженностью отека и микроабсцессов Мунро ( $r=0,38$ ,  $p=0,03$ ).

Во всех биоптатах, вне зависимости от формы Пс, было отмечено увеличение количества сосудов капиллярного типа. Просветы сосудов сосочкового и сетчатого слоев дермы выглядели расширенными, полнокровными, многие из них содержали лимфоциты и/или нейтрофилы. Характерным признаком было также наличие в сосочковом слое дермы периваскулярной, преимущественно лимфогистиоцитарной, воспалительной инфильтрации. При этом она носила очаговый характер, степень ее выраженности была в большинстве случаев умеренной, варьировала незначительно и не зависела от формы Пс. В большинстве случаев воспалительные инфильтраты отличались очаговой эпидермотропностью, преимущественно незначительной и умеренной степени выраженности.

В 8 случаях КПс (47,1%) и в 2 наблюдениях МАПс(28,6%) нами был отмечен феномен «папиллярных брызг», представляющий собой результат миграции нейтрофилов и лимфоцитов из капилляров сосочкового слоя дермы с последующей их группировкой в очагах паракератоза. Установлена корреляционная взаимосвязь между выраженностью отека и наличием «папиллярных брызг» ( $r=0,47$ ,  $p=0,008$ ). Данный феномен отсутствовал при ВПс. Еще одним характерным признаком, наиболее часто встречающимся при КПс (12 случаев, 76,4%), были эритроцитарные экстравазаты.

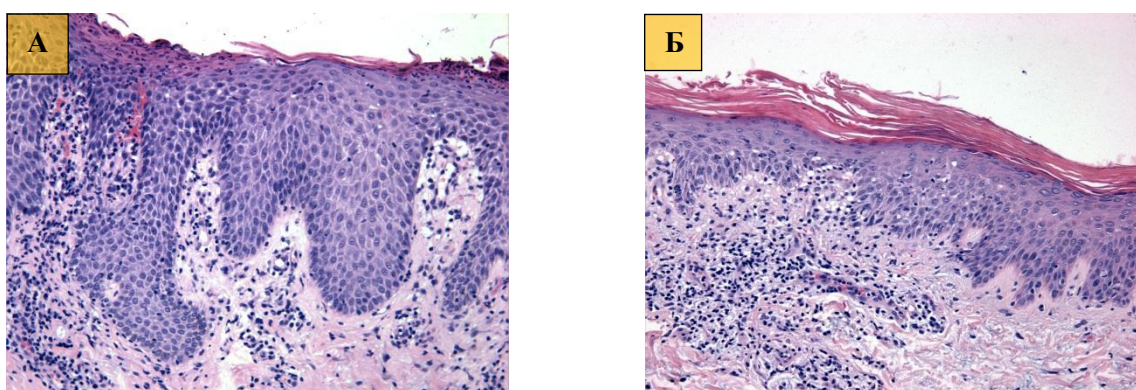


Рисунок 2. Морфологические признаки КПс (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ ): А – эритроцитарные экстравазаты, в псориазиформный эпидермис («папиллярные брызги»), формирование микроабсцессов Мунро, выраженная периваскулярная инфильтрация в дерме; Б – гипер-, паракератоз эпидермиса, фокусы внутриклеточного отека, экзоцитоз нейтрофилов, выраженная периваскулярная инфильтрация в дерме.

## Выводы.

1. К клиническим особенностям КПс можно отнести тесную связь с предшествующей ангиной, высокий процент вовлечения в патологический процесс кожи лица, а также превалирование признаков, характерных для острого процесса (высокие показатели эритемы, на фоне умеренных показателей инфильтрации и шелушения). МАПс клинически имеет схожую



картину с таковой при ВПс, однако высокие показатели АСЛО и ADNs указывают на связь рецидива заболевания с инфекционным агентом.

2. Морфологически ВПс характеризуется более выраженным гиперкератозом и акантозом по сравнению с КПс и МАПс, что свидетельствует о значительной степени нарушения процессов кератинизации и гиперпролиферации эпидермальных клеток при данной форме заболевания. При КПс и МАПс в отличие от ВПс наблюдаются более выраженные экссудативные изменения в виде внутриклеточного отека, экзоцитоза лейкоцитов по типу феномена «папиллярных брызг» и эритроцитарных экстравазатов.

#### **ЛИТЕРАТУРА:**

1. Fry L1, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. Clin Dermatol. 2007 Nov-Dec;25(6):606-15.

2. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR et al. (2004) Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. J Investig Dermatol Symp Proc 9:136-139.

3. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB et al. (2005b) Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom – a population-based study. Arch Dermatol 141:1537-1541.

4. Mosteller RD: Simplified Calculation of Body Surface Area. N Engl J Med 1987 Oct 22;317(17):1098.

5. Langley RG, Ellis CN: Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. J Am Acad Dermatol 2004;51:563-9.

6. Меркулов Г.А. Курс патолого-гистологической техники. Л 1969; 423.

7. Prinz, J.C. The role of streptococci in psoriasis / J.C. Prinz // Hautarzt. – 2009. – Vol. 60(2). – P.109-115.