

## Иммунморфология пораженной кожи в прогрессирующей и стационарной стадиях вульгарного псориаза

Н.Д. Вартазарян, Мохамед Амро Кайали, К.Р.Бабаян

*Кафедра патологической анатомии и кафедра дерматологии, косметологии  
ЕрГМУ и НМЦ дерматологии и СПИ МЗ РА*

375025 Ереван, Корюна, 2

**Ключевые слова:** псориаз, кожа, иммунморфология

Псориаз является аутоиммунным воспалительным заболеванием с характерным поражением кожи, главными морфологическими признаками которого являются гиперпролиферация эпителиоцитов, акантоз, пара- и гиперкератоз эпидермиса [13]. Ненормальная эпидермальная дифференцировка при интенсивной пролиферации клеток сопровождается экстенсивным образованием капилляров в сосочках дермы, накоплением воспалительных клеточных инфильтратов, включающих мононуклеары, нейтрофильные лейкоциты и Т лимфоциты [10]. Основными клеточными элементами считаются CD4+ Т-лимфоциты памяти, продуцирующие воспалительные цитокины, такие как IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , вызывая иммунное воспаление [3, 7, 14].

Воспаление кожи, охватывающее как сосочковый, так и сетчатый слой дермы, характеризуется экстенсивной дермальной капилляризацией, связанной с генетически опосредованными изменениями в сосудах кожи вследствие их повышенной чувствительности к действиям патогенных агентов [4, 11, 17, 18]. На эти исследования обратил внимание National Psoriasis Foundation USA [12], считая их основой для поиска направлений для изучения псориаза. Поэтому весь каскад патологических изменений начинается с микроциркуляторного русла кожи, основанный на эндотелиальной пролиферации капилляров дермы [5, 6], где важное значение имеют местные нарушения обмена веществ, прежде всего аденилат циклазы (АЦ) и цАМФ. Все эти данные подтверждают мнение о значении первичного поражения дермы, воспаления и последующего нарушения дермо-эпидермального соединения [1].

В связи с вышеизложенным, в настоящей работе поставлена цель – изучение морфологии пораженной кожи, клеточных реакций, гистохимических особенностей и локализации АЦ цАМФ в прогрессирующей и стационарной стадиях псориаза.

### Материал и методы

Изучался биопсийный материал, взятый из пораженных участков кожи 45 больных, страдающих псориазом, поступивших на стационарное лечение и находящихся под диспансерным наблюдением в НМЦ дерматологии и СПИ МЗ РА в период 2003–2004 гг. Больные были в возрасте 14–45 лет. В основу диагноза поставлена классификация О.Л.Иванова и соавт. [2]. В прогрессирующей стадии находились 24, в стационарной – 21 больной. По распространенности кожных высыпаний локализованная форма псориаза определялась у 24, генерализованная – у 12 и смешанная – у 9 больных. В зависимости от времени года подавляющее большинство (35 больных) страдали зимней формой псориаза.

Для морфологического исследования парафиновые срезы, приготовленные из биоптатов кожи, окрашивались гематоксилином и эозином, по ван Гизону, толудиновым синим. Ставились реакции на РНК по Браше (контроль с рибонуклеазой) и ДНК по Фелгену.

Для определения CD4+ лимфоцитов криостатные и парафиновые срезы изучались иммуногистохимическими методами: а) непрямая реакция иммунофлуоресценции и б) авидин-биоти́н-пероксидазный комплекс–АБС. Использовались мышиные моноклональные античеловеческие Т Cell, CD4 антитела (клон MT310, DAKO, Denmark). В контрольных срезах вместо первичных антител использовали раствор бычьего сывороточного альбумина (kit Zimed USA). АЦ определяли на параллельных криостатных срезах гистохимическим методом S.L.Howell, M.Whitfield [8].

### Результаты и обсуждение

Микроскопическое исследование биоптатов кожи больных в прогрессирующей стадии псориаза показало, что в эпидермисе наблюдаются морфологические

признаки высокой пролиферативной активности эпителиоцитов, сопровождающиеся выраженным гиперпаракератозом. Они определялись во всех биоптатах кожи. В роговом слое наблюдались свежие очаги абсцессов Мунро из полинуклеарных лейкоцитов и единичных лимфоцитов. В участках, соответствующих паракератозу и микроабсцессам Мунро, зернистый слой не обнаруживался. Ткань в области дермоэпидермального соединения оказалась отеочной, сохраняла границу эпидермиса с сосочковым слоем. Наряду с эпидермисом, сосочки дермы и участки на границе с синцитиальным слоем очагово и диффузно инфильтрировались мононуклеарами, CD4+ лимфоцитами, единичными плазмócитами. Клеточные инфильтраты в основном локализовались вокруг мелких сосудов. Соединительная ткань местами диффузно, местами очагово, толудиновым синим окрашивалась метахроматично. Интенсивную метахромию проявляла цитоплазма большинства фибробластов, свидетельствуя об активации в клетках синтетических процессов. В связи с повреждением волокнистых структур и нару-

шением метаболизма в соединительной ткани пораженной части кожи пучки коллагеновых волокон пикрофуксином окрашивались в желтый цвет при наличии исключительно редких фуксинофильных участков.

Гистохимическая реакция на АЦ в клетках базального и зернистого слоев эпидермиса выявила высокую активность фермента. В большинстве клеток интенсивно окрашивалась цитоплазматическая оболочка. Некоторой активностью отличались глубокие клетки шиповатого слоя. В поверхностно расположенных кератиноцитах активность фермента была низкой или почти не обнаруживалась. Особенно выделялся зернистый слой, где АЦ обнаруживается в виде множественных черных сферических и бесформенных зерен, расположенных непосредственно под клеточной оболочкой. В роговом слое фермент не обнаруживался. Заметную активность проявляли также мононуклеары, инфильтрирующие эпидермис (рис 1). Характерно, что в участках, соответствующих микроабсцессам Мунро, активность фермента была высокой.

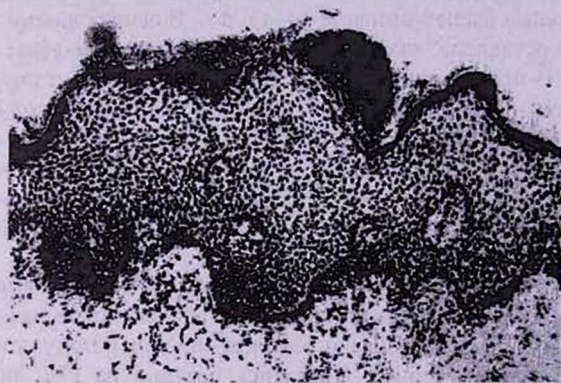


Рис. 1. Высокая активность аденилатциклазы в клетках мононуклеарного инфильтрата дермы и в очаге Мунро. Зернистый слой эпидермиса отсутствует. Биоптат кожи больного в стационарной стадии псориаза. Гистохимический метод F.Janszen a. D.Nugteren, X 100

В реакции иммунофлуоресценции цАМФ обнаруживался не во всех клетках эпидермиса. На фоне его уменьшения или отсутствия в шиповатом и зернистом слоях выявлялись группы клеток с ярко-зеленой диффузной или зернистой люминесценцией. При таком неравномерном очаговом или диффузном распределении цАМФ в клетках на фоне его общего снижения признаки гиперплазии и акантоза были ярко выражены. Циклический АМФ обнаруживался также в мононуклеарах, диффузно инфильтрирующих все слои эпидермиса.

Приведенные данные указывают на глубокое нарушение метаболизма и тканевого гомеостаза в эпи-

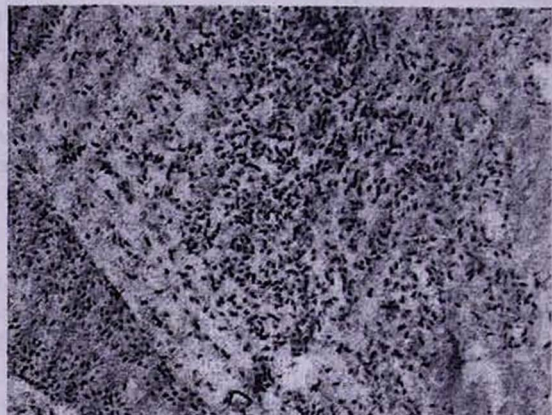


Рис. 2. Ангиоматоз сосочкового слоя дермы на фоне умеренной мононуклеарной инфильтрации ткани. Коллагеновые волокна сосочкового слоя дермы фуксинофильные. Окраска методом ван Гизон, X 100

дермисе, вызывающих изменения в пролиферативной активности и дифференцировке клеток. Развивающиеся дистрофические процессы, на наш взгляд, являются причиной последующей трансэпидермальной миграции лейкоцитов, формирующих субкорнеальные микроабсцессы под влиянием лейкотаксического фактора.

В стационарной стадии болезни тканевые изменения имели менее выраженный характер при умеренных пролиферативных и дистрофических проявлениях эпителиоцитов. В роговом слое шелушение было слабо выражено. Умеренная пролиферация клеток шиповатого и базального слоев эпидермиса не всегда

сопровождалась образованием глубоких эпидермальных выростов. Во многих местах дермо-эпидермальное соединение не отличалось извилистостью. В сосочковом слое дермы наблюдался выраженный ангиоматоз (рис.2). На границе с синцитиальным, на фоне очагового и диффузного склероза отмечалось увеличение содержания извилистых мелких сосудов при наличии периваскулярных клеточных инфильтратов.

В дерме всех изученных нами биоптатов кожи больных, находящихся в стационарной стадии болезни, по сравнению с прогрессирующей и контролем, в клеточных инфильтратах имело место некоторое повышение активности АЦ. Фермент обнаруживался в виде мелких цитоплазматических зерен или гомогенного черного осадка под клеточной оболочкой большинства фибробластов, лимфоцитов и макрофагов. В периваскулярных клеточных инфильтратах он имел неодинаковую активность. При наличии множественных макрофагов, адвентициальных и набухших эндотелиальных клеток с высокой активностью определялись множественные бледно окрашенные клеточные формы, лишенные АЦ. На этом фоне обнаруживались отдельные мелкие сосуды, эндотелий которых наряду с лимфоцитами, макрофагами и гистиоцитами содержал цАМФ. В целом в клеточных инфильтратах дермы цАМФ выявлялся больше. Активность АЦ была низкой лишь в клетках тех участков кожи, где в соединительной ткани и стенках сосудов обнаруживались признаки деструкции и воспаления. Имея в виду, что цАМФ участвует во внутриклеточных регуляторных процессах, то общее его уменьшение в клетках соединительной ткани дермы можно считать показателем нарушения обмена веществ и межклеточных взаимоотношений при активации псориатического поражения. Сдвиги в обмене цАМФ являются также важными в нарушении дермо-эпидермального гомеостаза. Этим подтверждается высказанное еще в 1982 г. J.J. Voorhees [16] мнение, что псориаз является возможным дефектом в каскаде аденилциклазы-цАМФ. Именно глубокие нарушения в обмене веществ, деструктивные и воспалительные процессы в соединительной ткани дермы можно считать теми основными патогенетическими факторами, на основе которых возникали и развивались патологические процессы как в соединительной ткани дермы, так и в эпидермисе.

Сопоставление данных о содержании цАМФ в клетках эпидермиса с активностью АЦ, полученных при изучении серийных срезов, выявило их несоответствие: свечение цАМФ было низким или полностью отсутствовало при высокой активности фермента. Данный факт, по-видимому, можно объяснить действием на цАМФ фосфодиэстеразы, активность которой по N.Iizuka и соавт. [9], в два раза больше в про-

лиферирующем отделе пораженных участков кожи при низком уровне цАМФ в клетках.

Приведенные данные дополнительно подтверждают, что патологический процесс, развивающийся в эпидермисе, тесно связан с обменными и иммунными нарушениями в соединительной ткани дермы и в дермо-эпидермальном соединении. Тканевые сдвиги проявляются дистрофическими и воспалительными процессами, охватывающими все структурные элементы как сосочкового, так и синцитиального слоев дермы. В прогрессирующей стадии на первый план выступают мукоидное набухание, фибриноидный некроз соединительной ткани, стенок сосудов и воспалительные процессы, которые в стационарной группе менее выражены, полиморфизм тканевых изменений в виде очагового склероза и гиалиноза в сочетании с умеренным воспалением более заметны.

Таким образом, тканевые изменения, наступающие в пораженных участках кожи при псориазе, охватывают как эпидермис, так и дерму с вовлечением в процесс мелких сосудов. Ведущим процессом в развитии псориаза как аутоиммунного заболевания, структурных и метаболических нарушений в эпидермисе является иммунное воспаление, опосредованное Т лимфоцитами, вызывающими повреждение соединительной ткани и микроциркуляторного русла дермы. Эти изменения сопровождаются нарушением метаболизма АЦ и цАМФ, появлением в дерме извитых капилляров, характерных для псориатических поражений, о чем свидетельствуют данные литературы [15, 17].

Указанные сдвиги в дерме в целом приводят к повышению дермо-эпидермальной проницаемости, вторичным иммунопатологическим реакциям. Нарушение обмена АЦ и цАМФ, повреждение дермо-эпидермального соединения, инфильтрация ткани мононуклеарами, активированным CD4+ Т-клетками памяти, освобождение цитокинов и хемотаксис лейкоцитов [14] является важным в поражении эпидермиса.

Таким образом, анализ результатов проведенных исследований позволяет утверждать, что псориаз как неизвестной этиологии генетически опосредованное аутоиммунное заболевание характеризуется иммунным воспалением дермы и ее ангиоматозом. Важным патогенетическим механизмом поражения, вызывающим воспаление, является инфильтрация тканей мононуклеарами, нейтрофилами и Т лимфоцитами, где активированные CD4+ Т клетки хелперы играют существенную роль. В механизмах развития псориатических поражений важное значение имеют местные нарушения в обмене АЦ и цАМФ. Гиперпролиферация, гиперкератоз, акантоз и паракератоз эпидермиса являются вторичными, основанными на нарушениях роста и дифференцировки кератиноцитов.

Поступила 01.22.06

## Ախտահարված մաշկի իմունաձեւաբանությունը փուլգար փսորիազի հարաճող եւ ստացիոնար փուլերում

Ն.Դ. Վարդապարյան, Մուհամեդ Ամրո Կայալի, Կ.Ռ. Բաբայան

Ձևաբանական և իմունախոսվածաբանական մեթոդներով ուսումնասիրվել է հարաճող և ստացիոնար փուլերում գտնվող պսորիազով տառապող 45 հիվանդների ախտահարված մաշկից վերցված բիոպսիոն նյութը: Հետազոտությունների արդյունքները ցույց են տվել, որ փսորիազը, որպես անհայտ պատճառագիտությամբ և գենետիկորեն միջնորդված ատոմոլիմուն հիվանդություն, բնորոշվում է դերմայում ընթացող իմունային բարդությունով և անգիոմատոզով: Բարդություն առաջացնող կարևոր ախտածնական գործոն է միակորիզ բջիջներով, նեյտրոֆիլներով և T լիմֆոցիտներով հյուսվածքների ներսփռումը: CD4+T

լիմֆոցիտների կուտակումը մաշկում համահարաբերվում է էպիդերմոցիտների պրոլիֆերացիայի ու նրանց ինտենսիվ հաստացման հետ, որը հատկապես արտահայտված է հիվանդության հարաճող փուլում: Փսորիազով ախտահարումների զարգացման մեխանիզմներում կարևոր նշանակություն ունեն մաշկում ադենիլատ ցիկլազայի և ցԱՄՖ-ի նյութափոխանակության տեղային խանգարումները: Էպիդերմիսի գերբազմացումը, գերեղջրացումը և հարկեռատոզը երկրորդային են, պայմանավորված եղջրային բջիջների աճի ու տարրերակման խանգարումներով:

## Immunomorphology of the affected skin in stationary and progressing stages of psoriasis vulgaris

N.D.Vartazarian, Muhamad Amro Kaiyali, K.R.Babayan

Morphological and immunohistochemical studies of the affected skin biopsies removed from 45 patients with stationary and progressing stages of psoriasis revealed injury in all the structures of both the epidermis and dermis.

Local cellular reaction of lymphocytes, especially predominant accumulation of CD4+ T cells in the skin is correlated with epidermocytes proliferation and their in-

tensive maturation, which is especially expressed in the progressive stage of disease.

In the mechanism of psoriasis development the main role is attributed to the local metabolic disturbances of adenylatecyclase and cAMP in the skin. Proliferation, hyperkeratosis and parakeratosis of the skin are secondary, conditioned by proliferation of the keratinocytes and differentiation disturbance.

## Литература

1. Вартазарян Н.Д., Аветисян О.Г. Иммуноморфологическая и гистохимическая характеристика кожи у больных псориазом. Архив патол., 1980, 2, 60-64.
2. Иванов О.Л., Молочков В.А., Бутов Ю.С., Кряжева С.С. Кожные и венерические болезни. М., 2002.
3. Austin L.M., Ozawa M., Kikuchi T., Walters I.B., Krueger J.G. The majority of epidermal T cells in psoriasis vulgaris lesions can produce type I cytokines, interferon- $\gamma$ , interleukin-2, and tumor necrosis factor- $\alpha$ , defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. J. Invest. Dermatol., 1999, 113, p. 752-759.
4. Capon F., Dallapiccola B., Novelli G. Advances in the search for psoriasis susceptibility genes, Molecular Genetics and Metabolism, 2000, 71, p. 250-255.
5. Creamer D., Allen M.H., Sousa A., Poston R., Barker J.N. Localization of endothelial proliferation and microvascular expansion in active plaque psoriasis, Br. J. Dermatol., 1997, 136, 6, p. 859-865.
6. Creamer D., Allen M., Jaggar R., Stevens R., Bicknell R., Barker J. Mediation of systemic vascular hyperpermeability in severe psoriasis by circulating endothelial growth factor, Arch. Dermatol., 2002, 138, 6, p. 791-796.
7. Friedrich M., Krammig S., Henze M., Dscke W.D., Sterry W., Asadullah K. Flow cytometric characterization of lesional T cells in psoriasis: intracellular cytokine and surface antigen expression indicates an activated, memory/effector type 1 immunophenotype, Arch. Dermatol. Res., 2000, 292, p. 519-521.
8. Howell S.L., Whitfield M. J. Histochem. Cytochem., 1972, 20, p. 873-879.

9. *Iizuka H.* Cyclic AMP accumulation in psoriatic skin: differential responses to epinephrine, AMP and histamine, *Hokkaido Igaku Zasshi*, 1981, 56, 4, p. 449-454.
10. *Krueger G., Ellis C.N.* Psoriasis – recent advances in understanding its pathogenesis and treatment, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2005, 53, S94-S100.
11. *Lo K.K., Ho L.Y.* Psoriasis. Ch. 4, *Handbook of Dermatology a. Venerology (Social Hygiene Handbook – 2 nd Edition)*. Chapter 4, 2003.
12. National Psoriasis Foundation (NPF). NPF home page. <http://www.psoriasis.org/stat.html>. (1999a) Accessed 2000, Oct 26.
13. *Nikoloff B.J., Nestle F.O.* Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities, *J. Clin. Invest.*, 2004, 113, p. 1664-1675.
14. *Ortonne J.P., Lebwohl M., Griffiths Ch.* Alefacept-induced decreases in circulating blood lymphocyte counts correlate with clinical response in patients with chronic plaque psoriasis, *Eur. J. Dermatol.*, 2003, 13, 2, p. 117-123.
15. *Ryan T.J.* The blood vessels of the skin, *J. Invest. Derm.*, 1976, 67, 1, p. 110-118.
16. *Voorhees J.J.* Cyclic adenosine monophosphate regulation of normal and psoriatic epidermis, *Arch. Dermatol.*, 1982, 118, 10, p. 862-874.
17. *Young H.S., Summers A.M., Bhushan M., Brenchley P.E., Griffiths C.E.* Single Nucleotide Polymorphism of vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in psoriasis of early onset, *J. Invest. Dermatol.*, 2004, 5, p. 209-215.
18. *Zimmerman G.* National Psoriasis Foundation. Home page. [pub\\_releases/2004-01/npf-and-123103.php](http://pub_releases/2004-01/npf-and-123103.php). 2004 Jan 3.