

О.А.Старостіна<sup>1</sup>  
Т.В.Святенко<sup>2</sup>  
І.С.Шпонька<sup>2</sup>  
О.В.Пославська<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Медичний центр ПП «Ленонмед» (м. Дніпро)

<sup>2</sup> ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

**Ключові слова:** судинні форми розацеа, діагностика, вікові групи.

Надійшла: 06.05.2017

Прийнята: 14.06.2017

УДК: 616.517-03-007.61-091.8/-097-076.5/-079.4

## МОРФОЛОГІЧНІ КРИТЕРІЇ ПЕРЕБІГУ СУДИННИХ ФОРМ РОЗАЦЕА

*Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи «Порушення адаптаційних механізмів при дерматозах і інфекціях, що передаються статевим шляхом, і методи їх корекції» (номер державної реєстрації 0115U000395).*

**Реферат.** У роботі був проведений ретроспективний гістологічний аналіз матеріалу 11 пацієнток віком від 21 до 63 років (середнє  $40 \pm 12,49$ , медіана 36 років) з клінічним діагнозом судинна форма розацеа. **Метою** дослідження було визначення морфологічних діагностичних критеріїв давнини захворювання та можливої залежності гістологічних ознак судинних форм розацеа від віку пацієнток. **Результати.** Авторами упорядковані ранні та пізні гістологічні характеристики ушкодження шкіри при судинних формах розацеа, визначені основні значущі діагностичні критерії цього підтипу захворювання та проведений аналіз їх залежності від віку пацієнтів.

**Morphologia.** – 2017. – Т. 11, № 2. – С. 40-45.

© О.А.Старостіна, Т.В.Святенко, І.С.Шпонька, О.В.Пославська, 2017

✉ alexandra.poslavskaya@gmail.com

Starostina O.A., Svyatenko T.V., Shponka I.S., Poslavskaya O.V. The morphological criteria of the course of the rosacea vascular form.

**ABSTRACT. Background.** Rosacea is a known skin disease of the central part of the face, affects people of both sexes and is manifested by the persistence of erythema. Modern literature sources allow attributing this disease to the group of angioproliferative diseases, which are based on the activation of inflammation and angiogenesis. **Objective.** The aim of the study was to determine the morphological diagnostic criteria for the prescription of the disease and the possible dependence of the histological features of the rosacea vascular forms on the age of the patients. **Methods.** A retrospective histological analysis of the material of 11 patients aged 21-63 years (mean  $40 \pm 12.49$ , median 36 years) with a clinical diagnosis of the vascular form of rosacea was performed in the work. **Results.** The authors structured the early and late histological characteristics of skin lesions in vascular forms of rosacea, identified the main significant diagnostic criteria for this subtype of the disease, and analyzed their dependence on the age of the patients. **Conclusion.** The vascular form rosacea or the erythematous-telangiectatic subtype of rosacea has a wide range of pathological features, which requires an individual diagnostic approach in the form of mandatory histological examination of punch biopsies to establish the rosacea subtype, the stage and the duration of the lesion.

**Key words:** vascular form of rosacea, diagnosis, age groups.

### Citation:

Starostina OA, Svyatenko TV, Shponka IS, Poslavskaya OV. [The morphological criteria of the course of the rosacea vascular form]. Morphologia. 2017;11(2):40-5. Ukrainian.

### Вступ

Розацеа – відоме захворювання шкіри центральної ділянки обличчя, що вражає осіб обох статей і проявляється стійкою еритемою [1, 2]. Сучасні літературні джерела дозволяють віднести це захворювання до групи ангиопроліферативних хвороб, в основі яких лежить активація запалення і ангиогенезу [3, 4]. Розацеа демонструє різні клінічні прояви, як наприклад, почервоніння лица, папули і / або пустули, ушкодження ділянок очей та фімозні зміни. Класифікація, встановлена експертами Національного товариства розацеа в 2002 р, включає еритематозно-телеангіектатичний, папуло-пустулезний, фіматозний і офтальмологічний варіанти перебігу. Ці варіанти відображають найбільш поширені по-

еднання ознак і симптомів розацеа [5, 6]. Частота розвитку розацеа у пацієнтів з еритемою центральної частини обличчя, яка називається «еритематозно-телеангіектатична розацеа» (підтип 1), в 4 рази вище, в порівнянні з папуло-пустулезним підтипом розацеа (підтип 2), що диктує необхідність ретельного дослідження патогенезу цього підтипу [7].

Є багато теорій щодо причин виникнення розацеа, включаючи генетичні, екологічні, судинні, запальні чинники та ультрафіолетове випромінювання [8-10]. Деякі автори припускають, що вроджені імунні механізми і зміни в регуляції нейросудинних системи приходять разом, щоб ініціювати і підтримувати патогенез розацеа, хоча точні механізми і відповідні реакції ще ма-

ють бути поясненні [11].

Патоморфологічне дослідження трактує захворювання розацеа з різних боків як фолікуліт, порушення сальних залоз, відповідь на надмірне заселення кліща *Demodex* та функціональні порушення поверхневих судин дерми, що асоційовані із значною дилатацією та підвищеною проникливістю [1, 6]. Останні з характеристик є найбільш частими клінічними проявами «ерітематозно-телеангіектатичного» підтипу розацеа або судинної форми розацеа (СФР), що стало об'єктом цього дослідження.

**Мета дослідження:** визначення морфологічних діагностичних критеріїв давнини перебігу судинних форм розацеа та можливої залежності їх гістологічних ознак від віку пацієнтів.

#### Матеріали та методи

В роботі проведений ретроспективний аналіз матеріалу 11 пацієнток віком від 21 до 63 років (середнє  $40 \pm 12,49$ , медіана 36 років) з клінічним діагнозом судинна форма розацеа (СФР), отриманий протягом січня 2014 - жовтня 2015 року на базі медичного центру ПП «Леномед», м. Дніпро. Гістологічні препарати панч-біопсій оцінювалися двома досвідченими патоморфологами незалежно один від одного на базі Дніпропетровського обласного патологоанатомічного бюро на підставі рекомендацій провідних морфологів в цій галузі [1,3,4]. Світлова мікроскопія проводилась з використанням мікроскопу "Leika DLM-E" (США), об'єктивами  $\times 20$ ,  $\times 40$ ,  $\times 100$ .

#### Результати та їх обговорення

Із ранішніх змін в СФР можна відокремити підгрупу загальних компонентів, які мали місце у всіх примірниках. На перше місце виступають великі телеангіектазії, що були локалізовані в ділянках поверхневої і проміжної дерми: збільшені просвіти судин, їх незвичайна форма (звивисті або геометричні контури), разом із підвищеною кількістю та розміром (дилатація, що супроводжується відносно низьким числом ендотеліальних клітин) (рис. 1 А). Типовими також були вуглоподібні телеангіектазії, помірний лімфоцитарний інфільтрат та набряк поверхневої дерми. На гістологічних препаратах набряки виглядали як світлі смуги в папілярному і ретикулярному шарах дерми, що супроводжували запальні інфільтрати (рис. 1 В).

Наступним обов'язковим раннім компонентом СФР можна вважати периваскулярні інфільтрати, для яких було характерно присутність в поверхневій і проміжній дермі та склад із мононуклеарних клітин (лімфоцитів, гістіоцитів, оградних клітин і особливо плазматичних клітин) (рис. 1 С). Невеликі екстрафолікулярні абсцеси зустрічалися доволі рідко, в той же час інфільтрати на ранній стадії ніколи не вражали волосяну цибулину. На відміну від неспецифічного гострого фолікуліту, поодинокі нейтрофіли розташовувалися навколо воронки, і часто коре-

лювали із наявністю кліща *Demodex* (рис. 1 D). *Demodex* був присутній в 3 із 11 (27%) гістологічних зразках від хворих з СФР. Сонячний еластоз також був типовим загальним гістологічним проявом, якщо навіть клінічно не очевидним (рис. 1 Е). В випадках СФР з значним запаленням і еластозом за результатами тільки гістології важко виключити системний червоний вовчок (*lupus erythematosus*), але у разі останнього, окрім інфільтрату в периваскулярних ділянках і волосяних цибулинах, завжди є зміни епідермально-дермального з'єднання (наприклад, вакуолізація базальних кератиноцитів і потовщення базальної мембрани), що не спостерігалось при СФР (рис. 1 F).

Для диференційної морфологічної діагностики, ранні гістологічні особливості при СФР можна упорядкувати за списком:

- телеангіектазії: збільшені, розширені капіляри і венули в верхньому та проміжному шарі дерми, що часто мають химерні або геометричні форми;
- периваскулярні та інтерстиційні набряки в верхньому шарі дерми;
- переважно круглоклітинний інфільтрат з домішками плазмоцитів, при гострому запаленні з присутністю нейтрофілів, еозинофілів;
- сонячний еластоз;
- відсутність змін в епідермально-дермальному з'єднанні;
- можлива наявність *Demodex* в волосяних цибулинах.

Більш старі ушкодження при СФР також мали змішані запальні інфільтрати, але не тільки навколо окремих судин поверхневої дерми, а і судин, що походять із, так званого, «*Pilosebaceous unit*», що складається з волосини, волосяного фолікула, м'яза, що піднімає волос, і сальних залоз. Інфільтрати містили лімфоцити, гістіоцити та плазматичні клітини різної кількості. Домішки нейтрофілів, що мігрували між епітеліальними клітинами (процес екзоцитозу), зазвичай відмічалися при загостреннях.

Таким чином, старі запалення більшою мірою зосереджені на ушкодженні волосяних фолікулів (рис. 2 А). Інколи це мало форму гострого фолікуліту з формуванням фолікулярних й перифолікулярних інфільтратів, що викликало деструкцію, формування рубців і глибоких дефектів. Старі запалення, як правило, мали місце на протязі всієї верхньої, проміжної та глибокої дерми, але ділянка плями («макули») локалізувалася завжди у верхньому шарі дерми. Загалом, запальний фон старих ушкоджень був одночасно периваскулярним та інтерстиціальним (рис. 2 В). В суміжних ділянках епідермісу або стінках фолікулів, на відміну від ранніх ушкоджень, відмічалися спонгіоз, екзоцитоз і «пальцеподібний» акантом (рис. 2 С), що був характерним на всіх етапах розвитку СФР.

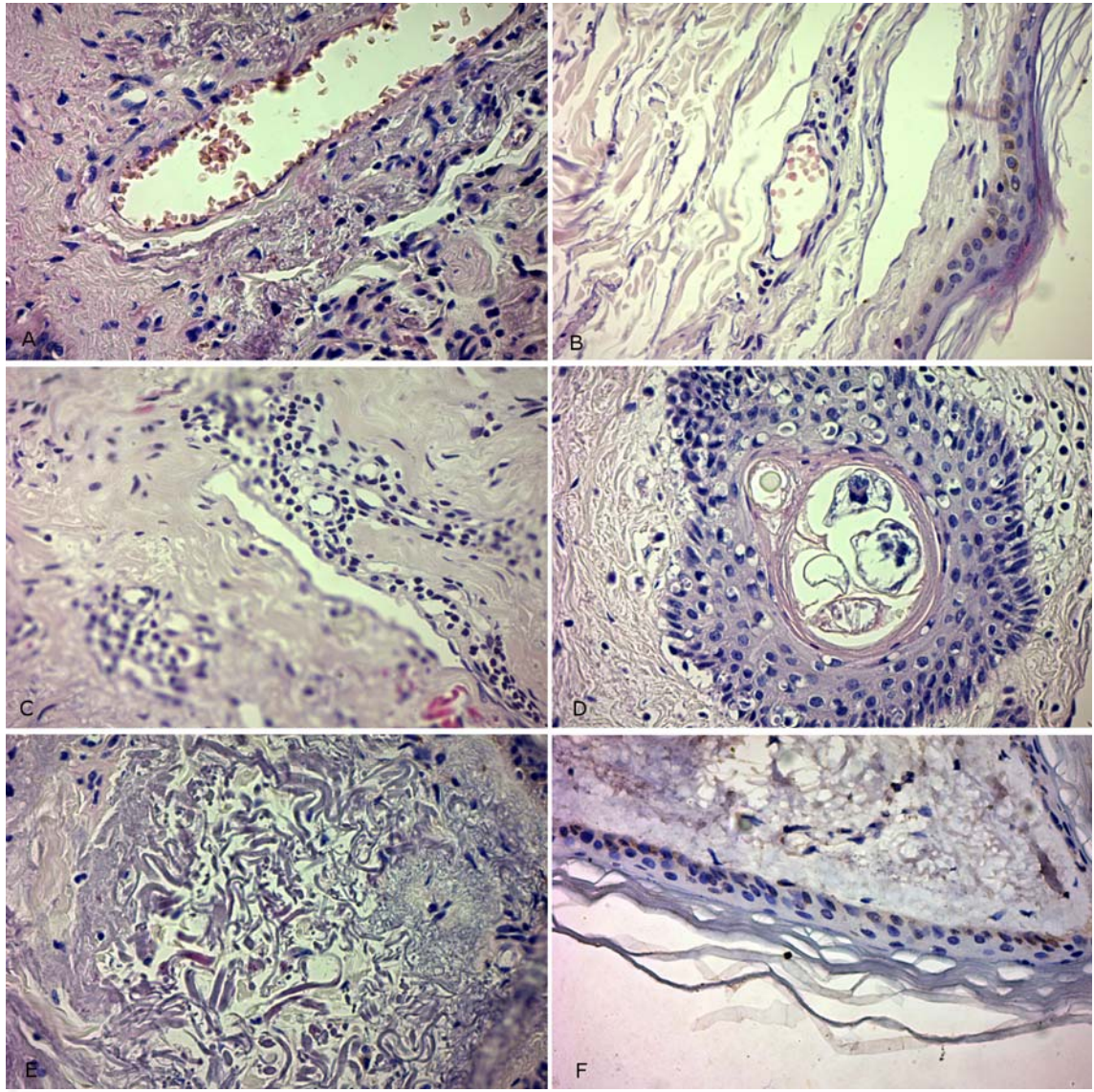


Рис. 1. СФР: ранні ушкодження. А. Великі телеангіоектазії з розтягнутими, витонченими ендотеліальними клітинами в ділянках поверхневої і проміжної дерми. В. Оптично пусті простори в стромі та навколо судин, що демонструють виражені набряки. С. Навколосудинні периваскулярні інфільтрати. D. Залишки кліща *Demodex* з кератином в воронці фолікулу. E. Ділянка сонячного еластозу. F. Відсутність змін епідермально-дермального з'єднання. Забарвлення гемато-ксиліном-еозином,  $\times 400$ .

Треба зазначити, що крім більш виражених інфільтратів, що локалізувалися перифолікулярно та перипілярно на рівнях проміжної та глибокої дерми, старі ушкодження часто мали прояви гранулематозного запалення у вигляді гранульом різних типів та розмірів. Під час співставлення клінічних та морфологічних даних виявилось, що гранульоми зазвичай спостерігалися у вигляді червоно-коричневих або жовтуватих папул, які знаходились в симетричних ділянках обличчя, заглиблюючись в поверхневі і проміжні шари дерми. Гістологічно, «класичні» гранульоми СФР включали в себе великий, центрально-розташований порожній простір оточений шаром нейтрофілів і численними периферійними гістіо-

цитами з домішкою лімфоцитів. Інші типи гранульоми, що ми зустрічали, були еластолітичні (рис. 2 D) та так звані «дифузні», що завжди характеризувалися туберкулозо-подібною реакцією в місці ушкодженого волосяного фолікула.

До постійних супутників хронічного запалення можна віднести дилатацію фолікулів, сонячний еластоз та стромальний фіброз. Відмінними рисами сонячного еластозу старих ушкоджень були більша глибина розповсюдження та обов'язкова гістіоцитарна реакція оточуючих тканин.

Візуально, старі ушкодження при СФР характеризувалися стовщенням шкіри, нерівною поверхнею з вузликами, що по суті були гіперпла-

зією сальних залоз (рис. 2 E) та фолікулярною закупоркою з формуванням ретенційних елементів (рис. 2 F). Спостерігалось збільшення обсягу сальних залоз і помірний фіброз. Сальні часточ-

ки були надзвичайно великі, як при старчій сальній гіперплазії, але структури залоз завжди відповідали нормі, що ставало ключем до верифікації СФР.

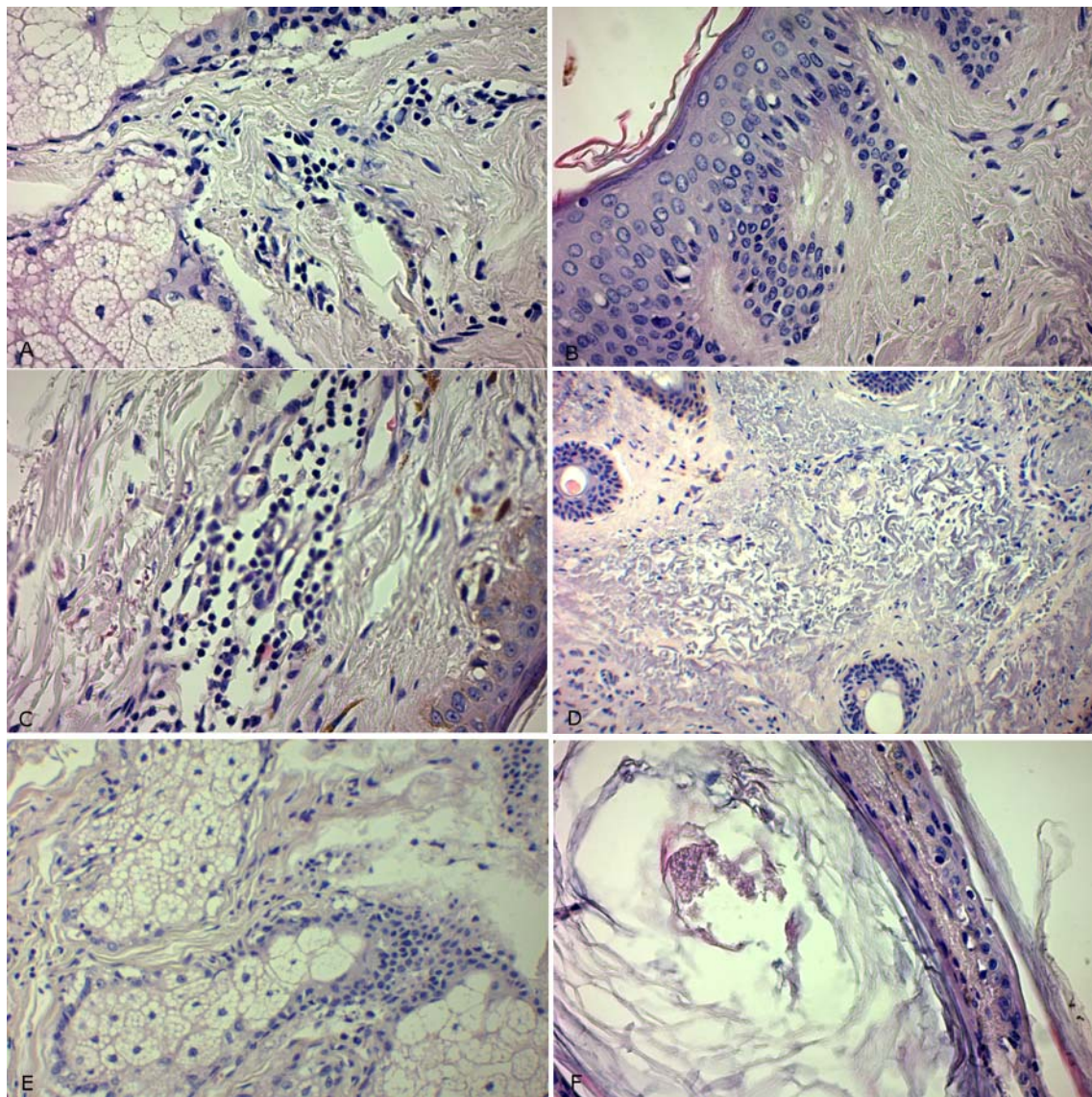


Рис. 2. СФР: старі uszkodження. А. Запальний інфільтрат, що ушкоджує «Pilosebaceous unit», екзоцитоз. В. Пальце-подібний акантоз. С. Навколосудинні периваскулярні інфільтрати. D. Еластолітична гранульома з гістіоцитарною реакцією. E. Гіперплазія сальних залоз. F. Ретенційна кіста з кератином. Забарвлення гематоксилином-еозином,  $\times 400$ .

Таким чином, морфологічні зміни при *старих uszkodженнях* СФР можна упорядкувати за пунктами:

- хронічне запалення (змішані інфільтрати з плазмоцитами) в поверхневих, проміжних та глибоких шарах дерми, що носить перифолікулярний та перипілярний характер;
- запалення має ознаки гранулематозного: наряду із «класичними» гранульомами з великим порожнім простором часто зустрічаються еластолітичні або дифузні типи гранулом;
- наявність кліща Demodex або його еози-

нофільних залишків в розтягнутих воронках;

- присутність ретенційних елементів, таких як воронкові кісти,
- сонячний еластоз з обов'язковою гістіоцитарною реакцією;
- гіперплазія сальних залоз без uszkodження їх будови.

Діагностично значущі морфологічні ознаки, що були знайдені в зразках СФР, та ступінь їх інтенсивності ми занесли в таблицю 1 для аналізу можливої залежності гістологічних змін біоптатів від віку пацієнтів.

## Морфологічні ознаки судинних форм розацеа

№	Вік пацієнток	Ретенційні елементи	Кліщ		Інтенсивність запалення	Сонячний еластоз	Гіперплазія сальних залоз	Палецеподібний акантоз
			Demodex / або еозинофільні залишки					
1	21	++	-		+	++	-	-
2	33	+	-		++	++	+	+
3	33	++	+		+	++	+	+
4	34	+	-		+	++	++	+
5	34	+	-		++	+	-	+
6	36	+	-		+	++	-	+
7	38	++	+		+	++	-	+
8	39	+	-		++	+	-	+
9	49	-	-		+	+	-	-
10	60	+	+		++	++	+	-
11	63	-	-		++	++	++	+

Примітка: за ступенем інтенсивності (-) – ознака відсутня, (+) – ознака присутня, (++) – виражені патологічні зміни.

Аналіз даних таблиці 1 показав незалежний розподіл морфологічних характеристик СФР у пацієнтів різних вікових груп, що підтверджує необхідність індивідуального підходу для визначення ступеня важкості та стадії перебігу цього захворювання в кожному окремому випадку з обов'язковим гістологічним дослідженням біопсійного матеріалу.

#### Підсумок

Судинна форма або ерітематозно-телеангіоектатичний тип розацеа має широкий спектр патологічних ознак, що потребує індивідуального

діагностичного підходу у вигляді обов'язкового гістологічного дослідження панч-біопсій для встановлення підтипу розацеа, стадії та давності ушкодження.

#### Перспективи подальших розробок

Подальший пошук імуногістохімічних маркерів агресивності перебігу СФР (наприклад, CD34, VEGF, AR/ER, COX-2) для вибору адекватного терапевтичного впливу на всі ланки патогенезу є перспективним напрямком досліджень вищезазначеної патології шкіри.

#### Літературні джерела

#### References

- Weedon D. Skin pathology. 2nd ed. China: Churchill. Livingstone; 2002. 1158 p.
- Steinhoff M, Schmelz M, Schaubert J. Facial erythema of rosacea – aetiology, different pathophysiologicals and treatment options. Acta derm venereol. 2016;96:579-86.
- Cribier B. Pathophysiology of rosacea: redness, telangiectasia, and rosacea. Ann Dermatol Venereol. 2011;138(3):184-91.
- Del Rosso JQ. Advances in understanding and managing rosacea: part 1: connecting the dots between pathophysiological mechanisms and common clinical features of rosacea with emphasis on vascular changes and facial erythema. J Clin Aesthet Dermatol. 2012;5(3):16-25.
- Del Rosso JQ. Advances in understanding and managing rosacea: part 2: the central role, evaluation, and medical management of diffuse and persistent facial erythema of rosacea. J Clin Aesthet Dermatol. 2012;5(3):26-36.
- Cribier B. Rosacea under the microscope: characteristic histological findings. JEADV. 2013;27:1336-43.
- Fowler J. F. Facial Dermatitis and Rosacea. Semin Cutan Med Surg. 2016;35(6):107-9.
- Lavers I. Rosacea: clinical features and treatment. Nurs Stand. 2016;30(31):52-9.
- Mikkelsen CS, Holmgren HR, Kjellman P, Heidenheim M. Rosacea: a clinical review. Dermatology Reports. 2016;8:6387.
- Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. Am. Acad. Dermatol. 2015;72(5):749-58.
- Steinhoff MJ, Schaubert J, Leyden JJ. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. J Am Acad Dermatol. 2013;69(1):15-26.

**Старостина О.А., Святенко Т.В., Шпонька И.С., Пославская О.В. Морфологические критерии течения сосудистых форм розацеа.**

**Реферат.** В работе был проведен ретроспективный гистологический анализ материала 11 пациенток в возрасте от 21 до 63 лет (среднее  $40 \pm 12,49$ , медиана 36 лет) с клиническим диагнозом сосудистая форма розацеа. **Целью** исследования было определение морфологических диагностических критериев давности заболевания и возможной зависимости гистологических признаков сосудистых форм розацеа от возраста пациенток. **Результаты.** Авторами структурированы ранние и поздние гистологические характеристики повреждения кожи при сосудистых формах розацеа, определены основные значимые диагностические критерии этого подтипа заболевания и проведен анализ их зависимости от возраста пациенток.

**Ключевые слова:** сосудистая форма розацеа, диагностика, возрастные группы.