Международный научно-практический журнал

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ
КОСМЕТОЛОГИЯ

2021, том 7, №4

Dermatovenereology. Cosmetology

International Scientific Journal 2021 Volume 7 Number 4

ISSN 2411-8982 (print)
ISSN 2414-3707 (online)

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ

Бепантен® крем

BAYER

Сухая кожа?

Бепантен® крем – лечение сухости кожи

LMS-CH-20210628-1T

РЕКЛАМА. ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.

НЕТ НИКАКИХ ОГРАНИЧЕНИЙ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ КРЕМА В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: ГП ГРЕНЦАХ ПРОДУКЦИОНС ГМБХ, ГЕРМАНИЯ ДЛЯ БАЙЕР КОНСЬЮМЕР КЭР АГ, ШВЕЙЦАРИЯ.

Международный научно-практический журнал

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ
КОСМЕТОЛОГИЯ

venera.recipe.by
venera.recipe.com.ua

2021, том 7, №4

Основан в 2015 г.

Беларусь

Учредители:
УП «Профессиональные издания».
Белорусская общественная организация дерматовенерологов и косметологов.

Журнал зарегистрирован
Министерством информации
Республики Беларусь.
Регистрационное свидетельство № 1749.

Адрес редакции:
220049, ул. Кнорина, 17, г. Минск,
Республика Беларусь
Тел.: (017) 322-16-85, 322-16-78
e-mail: venera@recipe.by
www.recipe.by

Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Дроздов Ю.В.
Руководитель службы рекламы и маркетинга Коваль М.А.
Технический редактор Каулькин С.В.

Украина

Учредители:
УП «Профессиональные издания»
ООО «Евродерм»
Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика

Журнал зарегистрирован
Министерством юстиции Украины 23.04.2021
Свидетельство о государственной регистрации
КВ № 24791-14731ПР

Адрес редакции:
ООО «Профессиональные издания. Украина»
04116, г. Киев, ул. Старокиевская, 10-Г,
сектор «В», офис 201

Контакты:
Тел.: +38 (096) 851-40-34
e-mail: admindom@ukr.net

Отдел рекламы:
Тел.: +38 (067) 102-73-64
e-mail: pi_info@ukr.net

Подписка
в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь) индивидуальный индекс 00248; ведомственный индекс 002482.

Единый подписной индекс в электронных каталогах – 00248: Российская Федерация: ООО «Информнаука», ЗАО «МК-Периодика», ООО «Прессинформ»; Украина: ГП «Пресса»; Молдова: ГП «Пошта Молдовей»; Литва: АО «Летувос паштас»; Германия: Kuschnerov EASTEUROBOOKS; Латвия: ООО «Подписное агентство PKS»; Болгария: INDEX.

По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакции в Минске и Киеве.

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.
Цена свободная.

Подписано в печать: 17.12.2021
Тираж 1000 экз. (Беларусь)
Тираж 1500 экз. (Украина)

Заказ №
Формат 70x100 1/16. Печать офсетная.

Отпечатано в типографии

© «Дерматовенерология. Косметология»
Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с письменного разрешения редакции с обязательной ссылкой на источник.
© УП «Профессиональные издания», 2021
© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2021

Беларусь

Главный редактор
Лукьянов Александр Михайлович,
д.м.н., проф. (Минск)

Редакционная коллегия:
Адаскевич В.П., д.м.н., проф. (Витебск)
Барабанов А.Л., к.м.н., доц. (Минск)
Бич Т.А., к.м.н., доц. (Минск)
Василевский И.В., д.м.н., проф. (Минск)
Доценко М.Л., д.м.н., проф. (Минск)
Зыкова О.С., к.м.н., доц. (Витебск)
Луцкая И.К., д.м.н., проф. (Минск)
Можейко Л.Ф., д.м.н., проф. (Минск)
Музыченко А.П., к.м.н., доц. (Минск)
Панкратов О.В., д.м.н., проф. (Минск)
Сорока Н.Ф., д.м.н., проф. (Минск)
Хворик Д.Ф., д.м.н., проф. (Гродно)
Шиманская И.Г., к.м.н., доц. (Минск)

Украина

Главный редактор
Литус Александр Иванович,
д.м.н., проф. (Киев)

Редакционная коллегия:
Айзятулов Р.Ф., д.м.н., проф. (Донецк)
Андрашко Ю.В., д.м.н., проф. (Ужгород)
Болотная Л.А., д.м.н., проф. (Харьков)
Бондаренко Г.М., д.м.н., проф. (Харьков)
Золотарева В.Г., к.м.н. (Винница)
Каденко О.А., д.м.н., проф. (Хмельницкий)
Калюжная Л.Д., д.м.н., проф. (Киев)
Коган Б.Г., д.м.н., проф. (Киев)
Кутасевич Я.Ф., д.м.н., проф. (Харьков)
Литвиненко Б.В., ассистент (Киев)
Мавров Г.И., д.м.н., проф. (Харьков)
Свистунов И.В., д.м.н., проф. (Киев)
Святенко Т.В., д.м.н., проф. (Днепр)

Россия

Главный редактор
Заславский Денис Владимирович,
д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)

Редакционная коллегия:
Баринова А.Н., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)
Иванов А.М., член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)
Круглова Л.С., д.м.н., проф. (Москва)
Мордовцева В.В., д.м.н., проф. (Москва)
Олисова О.Ю., д.м.н., проф. (Москва)
Охлопков В.А., д.м.н., проф. (Москва)
Снарская Е.С., д.м.н., проф. (Москва)
Сухарев А.В., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)
Тамразова О.Б., д.м.н., проф. (Москва)
Хлебникова А.Н., д.м.н., проф. (Москва)
Чеботарева Н.В., д.м.н., проф. (Москва)
Яковлев А.Б., к.м.н., доцент (Москва)

Узбекистан

Главный редактор
Ваисов Адхамджон Шавкатович,
д.м.н., проф. (Ташкент)

Редакционная коллегия:
Абдуллаев М.И., д.м.н., проф. (Ташкент)
Азизов Б.С., д.м.н. (Ташкент)
Арифов С.С., д.м.н, проф. (Ташкент)
Ваисов И.А., д.м.н. (Ташкент)
Мавлянова Ш.З., д.м.н. (Ташкент)
Маннанов А.М., д.м.н, проф. (Ташкент)
Порсохонова Д.Ф., д.м.н. (Ташкент)
Рахматов А.Б., д.м.н, проф. (Ташкент)
Сабиров У.Ю., д.м.н. (Ташкент)
Садиков А.А., д.м.н. (Ташкент)
Сыдиков А.А., д.м.н. (Ташкент)
Ташкенбаева У.А., д.м.н. (Ташкент)
Хаитов К.Н., д.м.н. (Ташкент)

Казахстан

Главный редактор
Батпенова Гульнар Рыскельдыевна,
д.м.н., проф. (Нур-Султан)

Редакционная коллегия:
Аскарова Г.К., д.м.н., проф. (Алматы)
Ахметова А.К., к.м.н., доц. (Семей)
Баев А.И., к.м.н. (Алматы)
Бейсебаева У.Т., к.м.н., доц. (Алматы)
Джетписбаева З.С., к.м.н., доц. (Нур-Султан)
Жуматова Г.Г., д.м.н., проф. (Алматы)
Котлярова Т.В., д.м.н., проф. (Нур-Султан)
Таркина Т.В., д.м.н., доц. (Нур-Султан)
Толыбекова А.А., к.м.н., доц. (Алматы)
Цой Н.О., к.м.н., доц. (Нур-Султан)

Рецензируемое издание
Журнал включен в базы данных Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, РИНЦ.

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований. Приказ ВАК от 18.04.2016 № 107.

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы. Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

International Scientific Journal
DERMATOVENEREOLOGY COSMETOLOGY
DERMATOVENEROLOGIYA KOSMETOLOGIYA

venera.recipe.by
venera.recipe.com.ua

2021 Volume 7 Number 4

Founded in 2015

Belarus

Founders:
UE "Professional Editions";
Belarusian Public Organization of Dermatologists and Cosmetologists.

The journal is registered in the Ministry of information of the Republic of Belarus.
Registration certificate № 1749.

Address of the editorial office:
220049, Minsk, Knorin str., 17, Republic of Belarus
phone: (017) 322-16-78, 322-16-85
e-mail: venera@recipe.by

Director Evtushenko L.
Deputy editor-in-chief Drozdov Yu.
Head of advertising and marketing Koval M.
Technical editor Kaulkin S.

Ukraine

Founders:
UE "Professional Editions"
LLC "EuroDerm"
Shupyk National Healthcare University of Ukraine

The journal is registered in the Ministry of Justice of Ukraine 23.04.2021
КВ № 24791-14731ПР

Address of the editorial office:
LLC "Professional Editions. Ukraine"
04116, Kyiv, Starokievskaya st., 10-G, sector "B", office 201

Contacts:
Phone: +38 (096) 851-40-34
e-mail: admindom@ukr.net

Advertising department:
Phone: +38 (067) 102-73-64
e-mail: pi_info@ukr.net

Subscription:
in the Republican unitary enterprise "Belposhta" individual index – 00248; departmental index – 002482.

in the electronic catalogs "Newspapers and Magazines" on web-sites of agencies:
Index 00248 in catalogues of: Russian Federation: Informnauka LLC, MK-Periodica CJSC, Pressinform LLC; Ukraine: Pressa SE;
Moldova: Posta Moldovei SE; Lithuania: Lietuvos pastas JSC; Germany: Kuschnerov EASTEUROBOOKS; Latvia: PKS Subscription Agency LLC;
Bulgaria: INDEX.

For information about purchasing please contact any of our company offices in Minsk or Kyiv.
The frequency of journal is 1 time in 3 months.
The price is not fixed.

Sent for the press 17.12.2021
Circulation is 1000 copies (Belarusian).
Circulation is 1500 copies (Ukraine).

Order №

Format 70x100 1/16. Litho.

Printed in printing

© "Dermatovenereology Cosmetology"
Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with written permission of edition with an obligatory reference to the source.
© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2021
© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2021

Belarus

Editor-in-Chief
Aleksander M. Lukyanov,
Doctor of Medical Sciences, Professor (Minsk)

Editorial Board:
Adaskevich V., Doctor of Medical Sciences, Professor (Vitebsk)
Barabanov A., Candidate of Medical Sciences, Associate professor (Minsk)
Bich T., Candidate of Medical Sciences, Associate professor (Minsk)
Dotsenko M., Doctor of Medical Sciences, Professor (Minsk)
Hvorik D., Doctor of Medical Sciences, Professor (Grodno)
Lutskaya I., Doctor of Medical Sciences, Professor (Minsk)
Mozheiko L., Doctor of Medical Sciences, Professor (Minsk)
Muzychenko A., Candidate of Medical Sciences, Associate professor (Minsk)
Pankratov O., Doctor of Medical Sciences, Professor (Minsk)
Shimanskaya I., Candidate of Medical Sciences, Associate professor (Minsk)
Soroka N., Doctor of Medical Sciences, Professor (Minsk)
Vasilevskiy I., Doctor of Medical Sciences, Professor (Minsk)
Zykova O., Candidate of Medical Sciences, Associate professor (Vitebsk)

Ukraine

Editor-in-Chief
Aleksander I. Litus,
Doctor of Medical Sciences, Professor (Kyiv)

Editorial Board:
Andrashko Yu., Doctor of Medical Sciences, Professor (Uzhgorod)
Ayzyatulov R., Doctor of Medical Sciences, Professor (Donetsk)
Bolotnaya L., Doctor of Medical Sciences, Professor (Kharkiv)
Bondarenko G., Doctor of Medical Sciences, Professor (Kyiv)
Kadenko O., Doctor of Medical Sciences, Professor (Khmelnitsky)
Kogan B., Doctor of Medical Sciences, Professor (Kyiv)
Kalyuzhnaya L., Doctor of Medical Sciences, Professor (Kyiv)
Kutasevich Ya., Doctor of Medical Sciences, Professor (Kharkiv)
Litvinenko B., assistant (Kyiv)
Mavrov G., Doctor of Medical Sciences, Professor (Kharkiv)
Svistunov I., Doctor of Medical Sciences, Professor (Kyiv)
Svyatenko T., Doctor of Medical Sciences, Professor (Dnipro)
Zolotareva V., Candidate of Medical Sciences (Kyiv)

Russia

Editor-in-Chief
Denis V. Zaslavsky,
Doctor of Medical Sciences, Professor (St. Petersburg)

Editorial Board:
Barinova A., Doctor of Medical Sciences, Professor (St. Petersburg)
Ivanov A., Fellow of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor (St. Petersburg)
Kruglova L., Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
Mordovtseva V., Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
Olisova O., Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
Okhlopkov V., Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
Snarskaya Ye., Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
Sukharev A., Doctor of Medical Sciences, Professor (St. Petersburg)
Tamrazova O., Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
Khlebnikov A., Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
Chebotareva N., Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
Yakovlev A., Candidate of Medical Sciences, Associate professor (Moscow)

Uzbekistan

Editor-in-Chief
Adkhamdjon S. Vaisov,
Doctor of Medical Sciences, Professor (Tashkent)

Editorial Board:
Abdullaev M. Doctor of Medical Sciences, Professor (Tashkent)
Arifov S., Doctor of Medical Sciences, Professor (Tashkent)
Azizov B., Doctor of Medical Sciences (Tashkent)
Khaitov K., Doctor of Medical Sciences, Professor (Tashkent)
Mannanov A., Doctor of Medical Sciences, Professor (Tashkent)
Mavlaynova S., Doctor of Medical Sciences (Tashkent)
Porsokhonova D., Doctor of Medical Sciences (Tashkent)
Rakhmatov A., Doctor of Medical Sciences, Professor (Tashkent)
Sabirov Ulugbek, Doctor of Medical Sciences (Tashkent)
Sadikov A., DrSc, Doctor of Medical Sciences (Tashkent)
Sidikov A., Doctor of Medical Sciences (Tashkent)
Tashkenbaeva U. Doctor of Medical Sciences (Tashkent)
Vaisov I., Doctor of Medical Sciences (Tashkent)

Kazakhstan

Editor-in-Chief
Gulnar R. Batpenova,
Doctor of Medical Sciences, Professor (Nur-Sultan)

Editorial Board:
Askarova G., Doctor of Medical Sciences, Professor (Almaty)
Akhmetova A., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor (Semey)
Bayev A., Candidate of Medical Sciences (Almaty)
Beisebaeva U., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor (Almaty)
Jetpisbaeva Z., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor (Nur-Sultan)
Zhumatova G., Doctor of Medical Sciences, Professor (Almaty)
Kotlyarova T., Doctor of Medical Sciences, Professor (Nur-Sultan)
Tarkina T., Doctor of Medical Sciences, Associate Professor (Nur-Sultan)
Tolybekova A., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor (Almaty)
Tsoi N., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor (Nur-Sultan)

Peer-reviewed edition
The magazine is included in the databases Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, RSCI.

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research (HCC board decision of 18.04.2016, protocol No. 107).

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.
Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers.

Уважаемые коллеги! Друзья!

Разрешите мне от команды журнала «Дерматовенерология. Косметология» поздравить вас с наступающими новогодними праздниками и поблагодарить за то, что были с нами весь уходящий год. Мы желаем вам счастья, крепкого здоровья и семейного благополучия!

Мы и впредь будем стараться нести нужную и полезную научную информацию, которая поможет вам в вашей нелегкой практической деятельности!

До встречи на страницах журнала в новом году!

Главный редактор в Беларуси
профессор А.М. Лукьянов

В НОМЕРЕ

Оригинальные исследования

Грибовидный микоз: клинико-морфологические корреляции и ранняя верификация
Лукьянов А.М., Малютин В.А., Киселев П.Г., Шедько В.В. 278

Клинико-морфологические критерии ограниченной склеродермии
Заславский Д.В., Сыдиков А.А., Гарюткина Л.В., Большакова Е.С., Манылова Е.С., Минеева О.К., Дроздова Л.Н., Артыкова А.А., Козлова Д.В. 308

Лекции и обзоры

Псориаз, ассоциированный с психическими расстройствами: обзор литературы
Маркевич Е.Б., Станько Э.П., Хворик Д.Ф. 315

Практикующему врачу

Дерматоскопические критерии пигментной формы базальноклеточного рака кожи у представителей азиатской расы в Ташкенте
Солметова М.Н., Ваисов А.Ш., Гафур-Ахунов М.А., Аллаева М.Д. 325

Доказательная база применения препаратов альфа-интерферонов при вирусных инфекциях женских половых органов
Жильцов И.В., Занько Ю.В., Голубев С.А., Брухнов А.В., Шнипов А.С. 337

История медицины

К истории первого описания хронической трихофитии гладкой кожи в России. Л.В. Штамова (1890–1980) и Я.З. Штамов (1885–1939): годы и судьбы
Белова Л.В., Заславский Д.В., Машкиллейсон Н.А. 348

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

в терапии псориаза*

СОРЕЛЬ®
Кальципотриол

СОРЕЛЬ ПЛЮС
Кальципотриол + бетаметазон

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАЙТЕ ИНСТРУКЦИЮ.

Для местного лечения. Имеются медицинские противопоказания и нежелательные реакции. Сорель не следует применять во время беременности без крайней необходимости. Сорель плюс при беременности должен использоваться только если потенциальная польза превышает риск. Необходимо проявлять осторожность при использовании во время грудного вскармливания. Не рекомендуется применять детям и подросткам в возрасте до 18 лет по причине недостаточного количества данных о безопасности и эффективности. Производитель Сорель® раствор: Лек д.д., Словения, Любляна; Производитель Сорель мазь, Сорель Плюс: Салютас Фарма ГмбХ, Германия. Представительство АО "Sandoz Pharmaceuticals d.d." (Словения) в Республике Беларусь: 220141, Минск, ул. Академика Купревича, 3, пом.49. Информацию о нежелательных реакциях можно сообщить по адресу drugsafety.cis@novartis.com.

На правах рекламы. BY2105313492

SANDOZ A Novartis Division

*Elmets C.A, et al. Joint AAD-NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures. J Am Acad Dermatol. 2021 Feb;84(2):432-470

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ

СКАЧИВАЙТЕ БЕСПЛАТНО
НА RECIPE.BY

Original Research
Mycosis Fungoides: Clinicopathologic Correlations and Early Verification
Lukyanau A., Maliutsin V., Kisialeu P., Shedzko V. 278

Clinical and Histological Criteria of Localized Scleroderma
Zaslavsky D., Sidikov A., Garyutkina L., Bolshakova E., Manylova E., Mineeva O., Drozdova L., Artykova A., Kozlova D. 308

Lectures and Reviews
Psoriasis Associated with Mental Disorders: A Literature Review
Markevich E., Stanko E., Khvorik D. 315

For the Practitioner
Dermatoscopic Criteria for the Pigmented form of Basal Cell Skin Cancer in Representatives of the Asian Race in Tashkent
Solmetova M., Vaisov A., Gafur-Akhunov M., Allaeva M. 325

Evidence Base for the Use of Alpha-Interferon Preparations in Viral Infections of Female Genital Organs
Zhiltsov I., Zanko Yu., Golubev S., Brukhnov A., Shnipov A. 337

History of Medicine
On the History of the First Description of Chronic Trichophytosis of Smooth Skin in Russia. L.V. Shtamova (1890–1980) and Ya.Z. Shtamov (1885–1939): Years and Destinies
Belova L., Zaslavsky D., Mashkillejson N. 348

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

DOI: https://doi.org/10.34883/PI.2021.7.4.019
УДК 616.5

Лукьянов А.М.[1], Малютин В.А.[2], Киселев П.Г.[1], Шедько В.В.[1]
[1] Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь
[2] Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Lukyanau A.[1], Maliutsin V.[2], Kisialeu P.[1], Shedzko V.[1]
[1] N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk, Belarus
[2] Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Грибовидный микоз: клинико-морфологические корреляции и ранняя верификация

Mycosis Fungoides: Clinicopathologic Correlations and Early Verification

Резюме

Грибовидный микоз (ГМ) является наиболее распространенным типом первичных Т-клеточных кожных лимфом (ПТКЛ) [40]. Согласно действующим классификациям (WHO-EORTC) все ПТКЛ делятся на Т- и В-клеточные лимфомы с дерматологическими проявлениями, без признаков внекожного поражения на начальных стадиях. Доля ГМ составляет до 50% от всех ПТКЛ. ГМ в своей классической форме (тип Alibert-Bazin) клинически проявляется пятнами, бляшками и опухолевыми образованиями. С гистологической точки зрения определяющим признаком классического ГМ является наличие атипичных CD4+ Т-клеток с характерными церебриформными ядрами [41, 42].

Клинически ГМ, особенно на ранних стадиях, способен имитировать очень многие хронические воспалительные дерматозы (атопический дерматит, экзема, алопеция и др.), что неизбежно приводит к ложной диагностике и поздней верификации опухоли. Еще один немаловажный момент – относительно низкая информативность биопсийного материала на ранних стадиях опухолевого процесса; так, задокументированная частота ложноотрицательных результатов по гистологии составляет 40%, а частота ложноположительных результатов – 44% [10]. Такая ситуация, с одной стороны, обусловлена тем, что гистологические проявления ГМ на ранних стадиях неспецифичны, с другой – тем, что биоптаты хронических воспалительных дерматозов-имитаторов нередко содержат клетки с церебриформными ядрами, что и приводит к ложноположительному результату в диагностике.

Настоящее исследование выполнено в формате клинического одномоментного поперечного неконтролируемого количественного выборочного исследования-наблюдения, основанного на первичной информации.

Цель исследования – оценка эффективности некоторых клинико-патологических признаков в диагностике ранних стадий грибовидного микоза в белорусской популяции.

Клиника ГМ чаще стартует у мужчин, находящихся в 5-й и 6-й декадах жизни. Время ожидания до постановки диагноза в среднем составляет от 5 до 8 лет. Типичные проявления – пятна, бляшки, часто с шелушением на поверхности, которые в 95% случаев сопровождаются интенсивным зудом. Площадь поражения даже на старте редко бывает ниже 30%, не исключены случаи возникновения суб- и эритродермии.

На ранних стадиях ГМ эпидермальные изменения в биоптатах носят неспецифический характер. Интенсивность и качество дермального инфильтрата на стадии пятна часто могут быть такими же, как и при парапсориазе, однако при трансформации пятна в тонкую бляшку эти характеристики меняются в сторону утяжеления. Степень достоверности таких признаков, как папиллярный или дермальный фиброз, атипичные (церебриформные) лимфоциты, а также вовлеченность в процесс придатков кожи, у пациентов с ГМ на ранних стадиях всегда выше по сравнению с парапсориазом.
Опухолевые клетки на ранних стадиях ГМ характеризуются эпидермотропными периферическими Т-лимфоцитами с фенотипом CD3, CD4 и CD8. Двойные положительные случаи или случаи двойного отрицательного результата на стадии пятна по CD4 и CD8 практически не встречаются. На ранних стадиях ГМ можно наблюдать потерю экспрессии CD7.
Ключевые слова: грибовидный микоз, первичные Т-клеточные кожные лимфомы, гистопатология грибовидного микоза.

Abstract

Mycosis fungoides (MF) is the most common type of primary T-cell cutaneous lymphoma (PTCL) [40]. According to current classifications (WHO-EORTC) all PTCL are divided into T- and B-cell lymphomas with dermatologic manifestations, without signs of extracutaneous involvement in the initial stages. MF accounts for up to 50% of all PTCL. MF in its "classic" form (Alibert-Bazin type) clinically manifests as macules, plaques, and tumors. Histologically, the defining feature of classical MF is the presence of atypical CD4+ cells with characteristic cerebriform nuclei [41, 42]. Clinically, MF, especially in early stages, can mimic many chronic inflammatory dermatoses (atopic dermatitis, eczema, alopecia, etc.), which inevitably leads to misdiagnosis and late tumor verification. Another important point is relatively low informative value of biopsy material; the documented rate of false negatives in histology is 40%, and the rate of false positives is 44% [10]. Such a situation, on the one hand, is caused by the fact that histological manifestations of MF at early stages are nonspecific, on the other hand, by the fact that biopsy specimens of chronic inflammatory imitative dermatoses often contain cells with "cerebriform" nuclei, which leads to false-positive results in diagnosis.
The present study was performed in the format of a clinical single-stage cross-sectional uncontrolled quantitative sample-based observational study based on primary information.
The aim of the study was to evaluate the efficacy of some clinicopathological signs in the diagnosis of early stages of mycosis fungoides in the Belarusian population.
The clinical manifestations of MF start more frequently in men in their 5th and 6th decades of life. The average time before diagnosis is, on average, 5 to 8 years. Typical manifestations are macules, plaques, often with scaling on the surface, which in 95% of cases are accompanied by intense itching. The affected area is rarely less than 30% even in the beginning, and cases of sub- and erythroderma are possible.
In the early stages of MF, epidermal changes in biopsy specimens are nonspecific. The intensity and properties of the dermal infiltrate during the macule stage can often be the same as in parapsoriasis, but as the macule transforms into a thin plaque, these characteristics become more prominent. The degree of reliability of features such as papillary fibrosis, atypical (cerebriform) lymphocytes, and involvement of skin appendages is always higher in patients with MF in the early stages compared to parapsoriasis.
Neoplastic cells in early MF are the epidermotropic peripheral T lymphocytes, with a CD3+, CD4+ and CD8+ phenotype. Double-positive cases or double-negative cases at the stain stage for CD4 and CD8 are virtually non-existent. Loss of expression of CD7 can be observed in the early stages of MF.
Keywords: mycosis fungoides, primary T-cell cutaneous lymphoma, histopathology of Mycosis Fungoides.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

■ ВВЕДЕНИЕ

Термин «первичная Т-клеточная лимфома» (ПТКЛ) разработан для гетерогенной по клинической картине, гистологии, иммунофенотипу и прогнозу группы злокачественных новообразований с клональной пролиферацией Т-лимфоцитов в коже. Доля ПТКЛ среди всех первичных кожных лимфом составляет 75–80% (20–25% – В-клеточные лимфомы кожи). На протяжении многих десятилетий ГМ и синдром Сезари (СС) были единственными известными типами ПТКЛ. В последние 3 десятилетия благодаря широкому внедрению клинико-морфологических и иммунофенотипических критериев были определены новые типы кожных лимфом, клинико-морфологические варианты ГМ, предложены новые классификации. Среди всех кожных лимфом грибовидный микоз (ГМ) – наиболее часто встречаемый вариант, на долю которого приходится более 50% от всех регистрируемых случаев. Заболеваемость грибовидным микозом на 100 000 населения составляет около 0,4–0,45 в год [1–3]. Клиника ГМ обычно развивается у лиц старшей возрастной группы (медиана верификации диагноза – 55–60 лет), вместе с тем не исключены случаи ранней манифестации объективной симптоматики в более молодом возрасте, известны ювенильные варианты ГМ. У мужчин заболевание развивается чаще, чем у женщин, половое соотношение (М:Ж) составляет 1,6–2,0:1 [3].

Диагностика ГМ на ранних стадиях (пятно, тонкая бляшка) представляет собой нелегкую задачу из-за сходства клинической симптоматики с большинством хронических воспалительных дерматозов и позднего включения типичных морфологических признаков заболевания. Несоответствие клинической картины и получаемых при проведении биопсии кожи морфологических данных является основой главной проблемы – поздней верификации состояния. Несмотря на имеющиеся многочисленные клинико-патологические исследования ГМ и его предполагаемых предшественников, а также на существующие оценочные гистологические подходы, единого мнения по набору критериев, которые могли бы быть положены в основу программы ранней верификации ГМ, нет. В этой связи стандартизация подходов в ранней диагностике ГМ имеет решающее значение для прогнозирования, проведения соответствующих этапов лечения и планирования клинических испытаний.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность некоторых клинико-патологических признаков в диагностике ранних стадий грибовидного микоза.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Набор материала происходил в рамках клинического одномоментного поперечного неконтролируемого количественного выборочного исследования-наблюдения, основанного на первичной информации.

Начальный отбор пациентов проведен в 2018–2021 гг. среди лиц, которые получали лечение в учреждениях здравоохранения Республики Беларусь дерматовенерологического профиля по поводу хронических воспалительных дерматозов, плохо отвечающих / не отвечающих на проводимую терапию, и были направлены врачами-дерматовенерологами

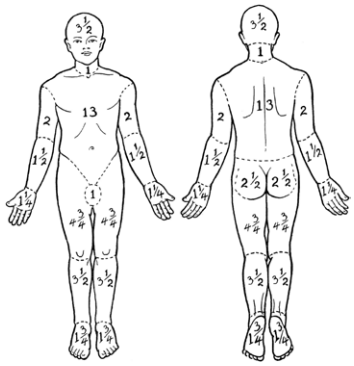
для дообследования и исключения первичных кожных лимфом в рамках НИР РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова «Разработать и внедрить метод комплексной диагностики грибовидного микоза».

Критерии включения в исследование: пациенты с клинической симптоматикой грибовидного микоза, парапсориаза.

Критерии исключения из исследования: отсутствие согласия пациента или его законного представителя на участие в исследовании или невозможность его участия по объективным причинам.

Первичное обследование предполагало сбор анамнестической информации, оценку локального статуса и площади поражения (BSA, CTCL-SI – Cutaneous T-cell Lymphoma Severity Index), проведение тестирования с определением качества жизни пациента по валидированным шкалам-опросникам, фотодокументирование патологического процесса (картирование) и дермоскопию патологических очагов (рис. 1, табл. 1) [4–6].

Инцизионная биопсия (участок кожи с подлежащими тканями, выделенный 2 полулунными разрезами, размерами 5–10×25–30 мм) выполнялась следующим этапом в строгом соответствии с отмеченными ранее участками, в которых была проведена дермоскопия. Биопсия у всех пациентов выполнена из нескольких сайтов (не менее 2), соответствовавших патологическим изменениям в разной фазе развития. Для изготовления гистологических препаратов биопсийный материал фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина, затем заливали в парафиновый блок с последующей микротомией в виде серийных срезов толщиной 3–4 мкм на предметном стекле и рутинной окраской гематоксилином и эозином. Критерии включения



Область	%*
Голова	
Шея	
Туловище ПП	
Туловище ЗП	
Правая рука	
Левая рука	
Ягодицы	
Гениталии	
Правая нога	
Левая нога	
Общий процент	

Рис. 1. Индекс площади патологического процесса кожи (BSA) у взрослых (лица старше 15 лет). При расчете BSA использовалась диаграмма Lund и Browder [7], а также правило ладоней, где площадь одной ладони пациента вместе с пальцами примерно равна 1% площади кожного покрова [8] (адаптировано с изменениями из [6])

Примечание: * процент может быть рассчитан отдельно для категорий «пятно», «бляшка», «опухоль».

Fig. 1. Skin Area Pathological Process Index (BSA) in adults (persons over 15 years of age). In calculating the BSA, the Lund and Browder diagram [7] and the «palm rule», where one patient's palm area together with the fingers is approximately equal to 1% of the skin area, were used [8]. Adapted with modifications from [6].

Note: * The percentage can be calculated separately for the categories "spot", "plaque", "tumor"

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 1
Расчет индекса CTCL-SI (Cutaneous T-cell Lymphoma Severity Index) (адаптировано с изменениями из [4, 5])

Table 1
Calculation of the CTCL-SI (Cutaneous T-cell Lymphoma Severity Index). Adapted with changes from [4, 5]

BSA, %	Баллы
0	0
1–10	3
11–20	6
21–40	9
41–60	12
Субэритродермия	14
Эритродермия	15
Количество узловых элементов	
0	0
1	6
2–10	8
>10	10
Поражение лимфоузлов	
Нормальные	0
Увеличенные без специфических изменений	5
Увеличенные со специфическими изменениями	10
Количество атипичных лимфоцитов в крови (в 1 мм^3)	
0–99	0
100–1000	5
>1000	10
Поражение внутренних органов	
Не вовлечены	0
1 орган вовлечен	15
Вовлечено >1 органа или болезнь Сезари	25

гистологических препаратов: правильная ориентация кусочков ткани, отсутствие артифициальных изменений, достаточное количество материала для изготовления серийных срезов.

Гистологические препараты оценивали по признакам, которые были разделены на 2 группы: эпидермальные и дермальные. Эпидермальные признаки включали в себя: выраженность эпидермотропизма, спонгиоза, паракератоза, наличие или отсутствие микроабсцессов Потрие. Дермальные признаки включали: степень дермального/папиллярного фиброза, интенсивность дермального инфильтрата, полуколичественную оценку атипичных клеток, вовлеченность в процесс придатков кожи.

Для проведения иммуногистохимической (ИГХ) оценки из нескольких биоптатов, взятых у пациента, отбирался один, где выраженность гистологических изменений была наибольшей. Оценка проводилась по шкале от 0 до 4, что соответствовало значениям «–» (отрицательный), «+/–» (сомнительный), «+» (слабо выраженный положительный), «++» (положительный), «+++» (резко положительный). Иммунофенотип ГМ оценивали с применением ИГХ-маркеров к CD2 (n=3), CD3 (n=32), CD4 (n=34), CD5 (n=10), CD7 (n=33), CD8 (n=33), CD12 (n=1), CD20 (n=31), CD30 (n=30), Ki67 (n=29).

Общее количество пациентов, прошедших первичное обследование, – 83. Проведенная клинико-морфологическая корреляция позволила отобрать данные 43 пациентов для последующего анализа.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 2
Половые и возрастные характеристики исследуемой группы (грибовидный микоз, ранние стадии (ГМрс)) и групп сравнения (парапсориаз (ППс) и грибовидный микоз, поздние стадии (ГМпс)), n=43

Table 2
Gender and age characteristics of the study group (Mycosis Fungoides early stages (MFes)) and comparison groups (Parapsoriasis (PPs) and Mycosis Fungoides late stages (MFls)), n=43

Характеристика	Парапсориаз (ППс), n=9	ГМ, ранние стадии (ГМрс), n=24	ГМ, поздние стадии (ГМпс), n=10
Средний возраст М+Ж	42,33±14,34 (19/60)	49,54±17,24 (10/80)	53,40±10,28 (35/75)
М:Ж	3:6	15:9	4:6
Средний возраст М	35,00±14,53 (21/50)	47,73±19,26 (10/70)	49,00±10,17 (35/57)
Средний возраст Ж	46,00±14,01(19/60)	52,56±13,76 (38/80)	56,33±10,11 (49/75)

Примечание: возраст пациентов указан на момент появления первых клинических признаков заболевания, а не на момент включения в исследование. Данные по характеристике «средний возраст» представлены в виде среднего ± стандартного отклонения (min/max).

Объект исследования – пациенты с ранними стадиями грибовидного микоза «C84.0 Грибовидный микоз» IA–IIA. Группы сравнения сформированы из пациентов с морфологически верифицированными диагнозами «L41.3 Мелкобляшечный парапсориаз» и поздними стадиями грибовидного микоза «C84.0 Грибовидный микоз» IIB–IVB. Половые и возрастные характеристики исследуемой группы пациентов с ранними стадиями ГМ (ГМрс; n=24) и групп сравнения – пациентов с парапсориазом (ППс; n=9) и поздними стадиями ГМ (ГМпс; n=10) представлены в табл. 2.

Статистическая обработка качественных и количественных характеристик проведена в программах SPSS 26; Statistica 10 (параметрические и непараметрические критерии). Подсчет экспрессии ИГХ-маркеров осуществлен в программе Image J.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Достоверных различий по возрастному критерию старта клиники у женщин во всех 3 группах (ГМрс, ППс, ГМпс) не было, на момент начала заболевания большинство из них находились в 5–6-й декадах жизни. У мужчин клиника стартовала раньше во всех группах по сравнению с женщинами, при этом ППс чаще выявлялся у лиц 4-й декады, тогда как грибовидный микоз манифестировал на 10 лет позже (рис. 2).

До включения в исследование биопсии были выполнены 24 пациентам (55,8%) из 43. В группе ППс биопсия выполнялась у 3 респондентов из 9, во всех случаях диагноз лимфомы кожи не был выставлен. В группе ГМрс биопсия была взята в 14 случаях из 24, при этом диагноз был подтвержден в 5 случаях, еще в 2 он был выставлен под вопросом. В группе ГМпс предшествующие биопсии были выполнены 7 пациентам, диагноз был подтвержден у 1 пациента, еще у 1 пациента диагноз был выставлен под вопросом.

Среди оставшихся пациентов ГМ после первоначальной биопсии не был выставлен, но в дальнейшем подтвердился в 10 случаях (62,5% от числа взятых биопсий) и в 1 случае (6,2% от числа взятых биопсий) был определен диагноз «мелкобляшечный парапсориаз».

В группе ГМрс среднее время ожидания морфологической верификации заболевания у женщин (n=9) составило 8,11±7,47 (min/max=1/22) года; у мужчин (n=15) этот же показатель был значительно

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

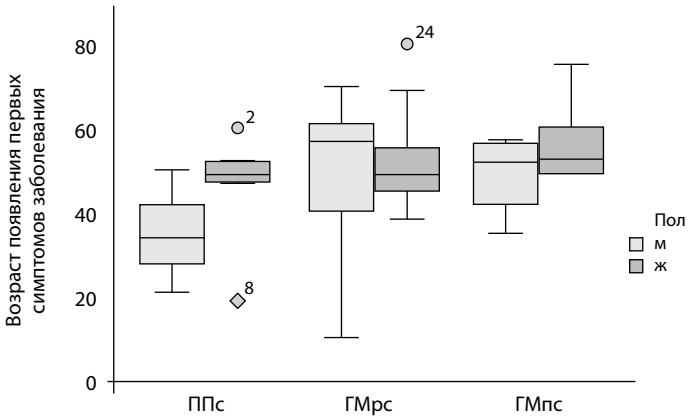


Рис. 2. ППс, ГМрс, ГМпс: возраст пациентов при появлении первых признаков заболевания

Fig. 2. PPs, MFes, MFIs: age of patients when the first signs of the disease appear

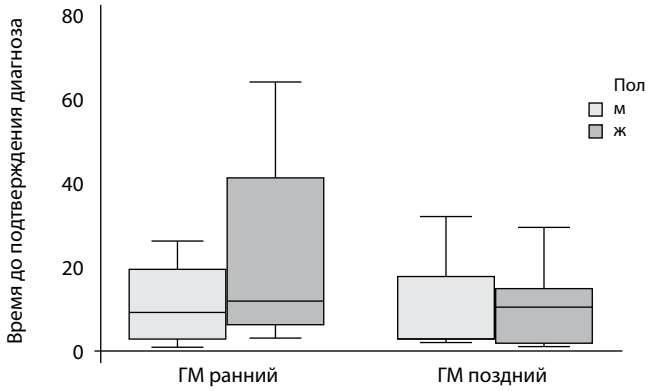


Рис. 3. ГМрс, ГМпс: среднее время ожидания морфологической верификации диагноза

Fig. 3. MFes, MFIs: mean time to morphological verification of diagnosis

ниже – 3,77±2,93 (min/max=0,17/9) года. Постановка диагноза у женщин (n=6) в группе ГМпс занимала 3,82±3,66 (min/max=0,42/10) года, у мужчин – 3,41±5,06 (min/max=0,67/11) года (рис. 3).

Показатели площади патологически измененной кожи (BSA) у пациентов группы ППс колебались в значительных пределах (min/max=2/42), при этом не превышая в общей массе 8,78%. Значения BSA в группах ГМрс и ГМпс были более однородными и в среднем составляли 29,38 и 66,4% соответственно (табл. 3, рис. 4). У мужчин распространенность патологического процесса при ГМ была всегда выше по сравнению с женщинами; при ППс эта зависимость была обратной (рис. 5).

Тенденции в колебаниях индекса CTCL-SI в рассматриваемых выборках имели схожий с BSA характер, при этом его значения в группе ГМрс возрастали в 2 раза, а в группе ГМпс – в 4 раза по сравнению с ППс (табл. 3, рис. 6). Гендерные различия индекса особенно хорошо выделялись

Таблица 3
Показатели BSA и индекса CTCL-SI в группах

Table 3
BSA and CTCL-SI scores per cohort

Индекс площади поражения	Парапсориаз (ППс), n=9 M±tm$_m$ (min/max)	ГМ, ранние стадии (ГМрс), n=24 M±tm$_m$ (min/max)	ГМ, поздние стадии (ГМпс), n=10 M±tm$_m$ (min/max)
BSA	8,78±10,25 (2/42)	29,38±9,8 (2/70)*, **	66,4±21,72 (26/100)
CTCL-SI	4,33±2,42 (3/12)	8,58±1,94 (3/17)*, **	20,0±5,55 (12/32)

Примечания: * p>0,05 – по сравнению с группой Ппс; ** p>0,05 – по сравнению с группой ГМпс.

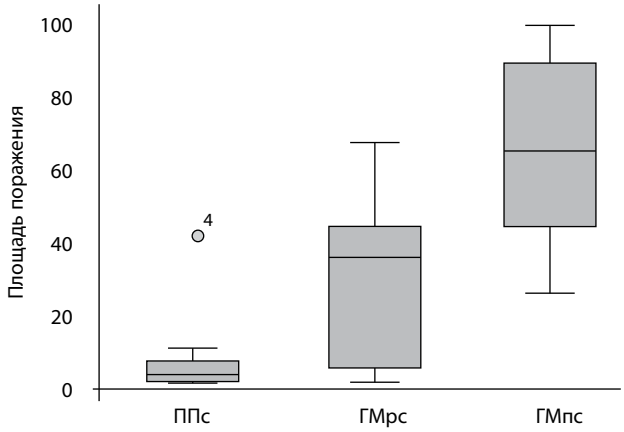


Рис. 4. Площадь вовлеченной в патологический процесс кожи в группах по BSA

Fig. 4. Area of skin involvement by BSA

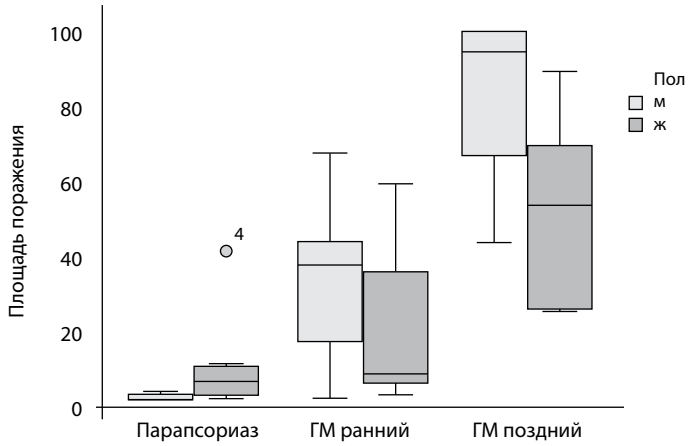


Рис. 5. Площадь вовлеченной в патологический процесс кожи в группах по BSA с учетом пола обследованных

Fig. 5. Area of skin involvement by BSA and sex

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

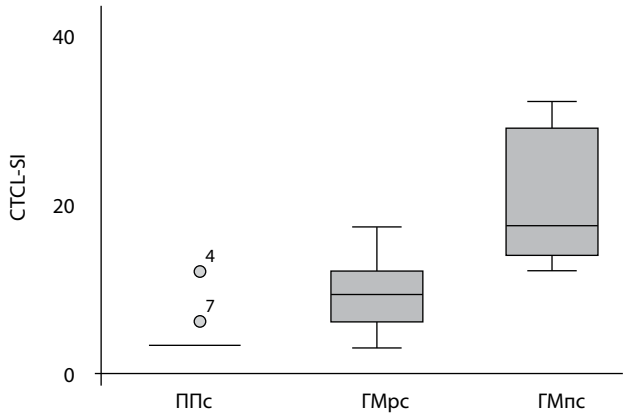


Рис. 6. Индекс CTCL-SI в группах

Fig. 6. CTCL-SI index in groups

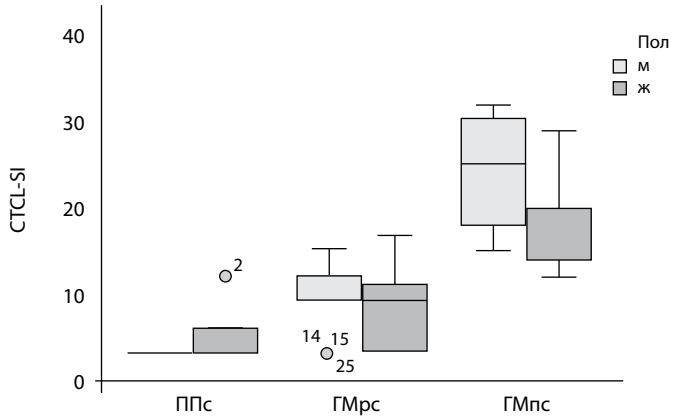


Рис. 7. Индекс CTCL-SI в группах с учетом пола обследованных

Fig. 7. CTCL-SI index in groups considering gender of surveyed persons

у пациентов с поздними формами ГМ, где его показатели были более высокими, ухудшая перспективные прогнозы для пациентов (рис. 7).

Табл. 4–6 содержат детальную информацию по выбранным сайтам для биопсирования патологических очагов у пациентов основной и контрольных групп. У всех обследованных (кроме 1 случая) были проведены одномоментные инцизионные биопсии не менее чем из 2 сайтов (1 сайт / 2 сайта / 3 сайта / 4 сайта): в группе ППс – 0/6/3/0; в группе ГМрс – 1/10/8/5; в группе ГМпс – 0/5/5/0. Из представленных данных также вытекает, что у лиц, имевших в локальном статусе более 1 морфологического элемента, проводились одномоментные инцизии патологических очагов с разной морфологической характеристикой кожных сыпей (пятно + тонкая бляшка, пятно + бляшка и другие вариации), что, на взгляд авторов, в значительной степени способно улучшить качество

Таблица 4
Парапсориаз, ППс (n=9): топические характеристики биопсированного материала

Table 4
Parapsoriasis, PPs (n=9): topical characteristics of biopsied material

№ случая	Возраст начала заболевания (лет)	Пол	Сайт*	Морфологический элемент (пятно / тонкая бляшка, узел, язва)	Площадь патологического процесса (BSA, %)
1	50	М	НК	пятно	4
			НК	пятно	
			НК	пятно	
2	60	Ж	Т	пятно	3
			Т	пятно	
3	48	Ж	Т	пятно	8
			Т	пятно	
4	47	Ж	Т	пятно	42
			Т	пятно	
			Т	пятно	
5	50	Ж	ВК	пятно	5
			Т	пятно	
6	34	М	Т	пятно	2
			Т	пятно	
			НК	пятно	
7	52	Ж	Т	пятно	11
			ВК	пятно	
8	19	Ж	Т	пятно	2
			Т	пятно	
9	21	М	Т	пятно	2
			Т	пятно	

Примечание: * локализация сайта проведенной биопсии: ВК – верхние конечности; Т – туловище; НК – нижние конечности.

Таблица 5
ГМ, ранние стадии, ГМрс (n=24): топические характеристики биопсированного материала

Table 5
MF early stages, MFes (n=24): topical features of biopsy specimens

№	Возраст начала заболевания (лет)	Пол	Сайт*	Морфологический элемент (пятно / тонкая бляшка, узел, язва)	Площадь патологического процесса (BSA, %)
1	57	М	НК	бляшка	68
2	16	М	Т	тонкая бляшка	37
			Т	тонкая бляшка	
			НК	тонкая бляшка	
			НК	пятно	
3	17	М	ВК	пятно	55
			Т	тонкая бляшка	
			ВК	пятно	
			НК	пятно	
4	51	Ж	НК	пятно	7,5
			Т	пятно	
			Т	толстая бляшка	

Продолжение таблицы 5

5	45	Ж	ВК	пятно	4
			ВК	пятно	
			Т	пятно	
6	69	Ж	Т	пятно	36
			Т	пятно	
			Т	пятно	
			НК	пятно	
7	49	Ж	Т	пятно	9
			Т	пятно	
			НК	тонкая бляшка	
			ВК	пятно	
8	46	Ж	Т	пятно	6
			ВК	пятно	
			ВК	пятно	
			Т	тонкая бляшка	
9	10	М	Т	тонкая бляшка	5
			Т	тонкая бляшка	
			Т	тонкая бляшка	
10	63	М	НК	пятно	38
			Т	пятно	
			НК	тонкая бляшка	
11	38	Ж	Т	тонкая бляшка	70
			Т	тонкая бляшка	
12	40	Ж	Т	пятно	10
			Т	тонкая бляшка	
13	57	М	Т	пятно	39
			НК	пятно	
14	41	М	ВК	пятно	2
			Т	пятно	
15	80	Ж	Т	пятно	60
			Т	пятно	
16	60	М	ВК	пятно	40
			Т	пятно	
17	47	М	ВК	пятно	5
			Т	тонкая бляшка	
			НК	тонкая бляшка	
18	65	М	Т	пятно	35
			Т	пятно	
19	55	Ж	Т	тонкая бляшка	3
			Т	тонкая бляшка	
			НК	толстая бляшка	
20	61	М	Ш	толстая бляшка	40
			Т	толстая бляшка	
			ВК	тонкая бляшка	
21	40	М	Т	пятно	5
			Т	пятно	

Окончание таблицы 5

22	51	М	Т	пятно	49
			ВК	пятно	
			Т	тонкая бляшка	
23	61	М	НК	пятно	52
			Т	пятно	
24	70	М	Т	пятно	30
			Т	пятно	

Примечание: * локализация сайта проведенной биопсии: Ш – шея; ВК – верхние конечности; Т – туловище; НК – нижние конечности.

и точность морфологической верификации диагноза лимфопролиферативного заболевания. Локализация взятых биоптатов кожи (шея / верхние конечности / туловище / нижние конечности) в группах выглядела следующим образом: ППс – 0/2/15/4; ГМрс – 1/12/39/13; ГМпс – 0/5/17/13.

Таблица 6
ГМ, поздние стадии, ГМпс (n=10): топические характеристики биопсированного материала

Table 6
MF late stages, MFIs (n=10): topical characteristics of biopsied material

№ случая	Возраст начала заболевания (лет)	Пол	Сайт*	Морфологический элемент (пятно / тонкая бляшка, узел, язва)	Площадь патологического процесса (BSA, %)
1	60	Ж	Т	пятно	26
			Т	пятно	
2	49	Ж	Т	пятно	60
			Т	пятно	
3	49	Ж	ВК	пятно	80
			Т	пятно	
			Т	пятно	
4	75	Ж	Т	тонкая бляшка	26
			НК	тонкая бляшка	
5	56	М	Т	тонкая бляшка	100
			Т	тонкая бляшка	
			НК	тонкая бляшка	
6	50	Ж	Т	пятно	48
			Т	тонкая бляшка	
			ВК	толстая бляшка	
7	55	Ж	Т	пятно	90
			НК	пятно	
			Т	пятно	
8	57	М	ВК	толстая бляшка	44
			Т	тонкая бляшка	
			ВК	толстая бляшка	
9	48	М	Т	тонкая бляшка	90
			Т	толстая бляшка	
10	35	М	Т	толстая бляшка	100
			ВК	толстая бляшка	

Примечание: * локализация сайта проведенной биопсии: ВК – верхние конечности; Т – туловище; НК – нижние конечности.

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Ведущий клинический признак у пациентов с парапсориазом – воспалительные пятна, которые более чем у половины сопровождались зудом.

Симптоматика у пациентов на ранних стадиях ГМ была более разнообразной, и, несмотря на то что в 100% случаев исследователи фиксировали пятнистые высыпания, в 50% локальный статус имел полиморфный характер, с постепенной трансформацией пятна в тонкую и далее в толстую бляшку. Очень часто первичные морфологические признаки дополнялись вторичными – у 50% пациентов с ГМрс на поверхности патологических элементов визуализировалось шелушение. Практически все пациенты (95,8%) предъявляли жалобы на зуд кожи разного суточного ритма и интенсивности в пораженных местах (фото 1–3).

На поздних стадиях ГМ клиническая картина всегда имела полиморфный характер, у большинства пациентов пятна сопровождались появлением инфильтрированных бляшек с интенсивным шелушением на поверхности. Не редкостью были язвенные дефекты; у 1 пациента патологический процесс на коже носил универсальный характер и проявлялся тотальной эритродермией с реактивной алопецией. Зуд кожи беспокоил всех пациентов в этой группе (табл. 7, рис. 8, фото 4, 5).

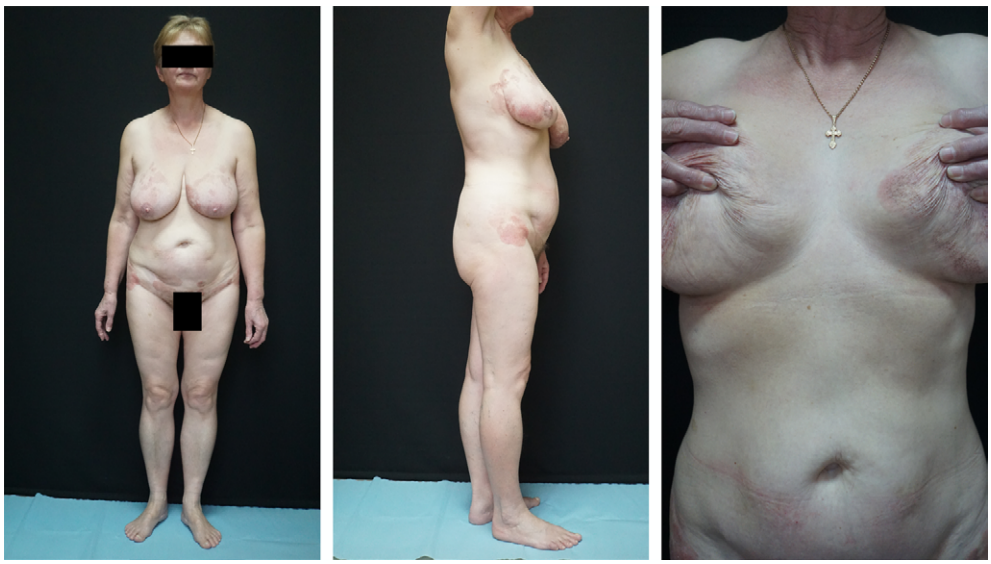


Фото 1. Грибовидный микоз, клиническая стадия пятна: элементы обычно расположены на закрытых участках тела, в так называемой зоне купальника; пятна имеют четкие границы; цвет элементов у одного и того же пациента в разных очагах может варьировать от розового до темно-красного с фиолетовым оттенком; на поверхности чаще определяется шелушение; могут присутствовать признаки поверхностной атрофии кожи

Photo 1. Fungal mycosis, clinical stage of «spots»: the elements are usually located on closed parts of the body, in the so-called «swimsuit zone»; spots have clear boundaries; the color of the elements in the same patient in different foci can vary from pink to dark red with a purple tint; peeling is more often determined on the surface; signs of superficial skin atrophy may be present

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Фото 2. Грибовидный микоз, ранние стадии: нередко стадии пятна и тонкой бляшки сопутствует экзематизация; нерациональная топическая терапия способна приводить к проявлениям эритродермии

Photo 2. Fungal mycosis, early stages: often the stage of «spot and thin plaque» is accompanied by eczematization; irrational topical therapy can lead to manifestations of erythroderma

Фото 3. Грибовидный микоз, ранние стадии: в некоторых случаях первичные поражения (пятна, бляшки, универсальная алопеция) могут наблюдаться на коже скальпа и лица; по версии ADD грибовидный микоз относится к одному из 10 состояний, которые приводят к развитию синдрома воспламенения (flash syndrome)

Photo 3. Fungal mycosis, early stages: in some cases, primary lesions (spots, plaques, universal alopecia) can be observed on the scalp and face; according to the ADD, fungal mycosis refers to one of ten conditions that lead to the development of a flash syndrome

Фото 4. Грибовидный микоз, клиническая стадия бляшки: наряду с пятнистыми элементами возникают бляшки, в которых постепенно усиливается инфильтрация, площадь патологического процесса увеличивается

Photo 4. Fungal mycosis, clinical stage of «plaques»: along with spotty elements, plaques appear, in which infiltration gradually increases, the area of the pathological process increases

Фото 5. Грибовидный микоз, опухолевая стадия: узловые элементы, имеющие тенденцию к распаду

Photo 5. Fungal mycosis, tumor stage: nodal elements that tend to decay

Таблица 7
Ведущие клинические признаки в исследуемых группах

Table 7
Leading clinical features in study groups

Клинический признак	ППс, n=9, % (абс.)	ГМрс, n=24, % (абс.)	ГМпс, n=10, % (абс.)
Эритродермия	0 (0)	0 (0)	10 (1)
Шелушение	0 (0)	50 (12)	50 (5)
Пятна	100 (9)	100 (24)	90 (9)
Бляшки	0 (0)	50 (12)	60 (6)
Узлы	0 (0)	0 (0)	10 (1)
Язвы	0 (0)	0 (0)	40 (4)
Зуд	55,6 (5)	95,8 (23)	100 (10)

Морфологическая диагностика ранних клинических проявлений ГМ – одна из самых злободневных проблем дерматопатологии. Считается, что в дебюте ГМ около 40% биопсий демонстрируют ложноотрицательные результаты (когда при ГМ ошибочно диагностируется воспалительный дерматоз) и до 44% – ложноположительные результаты (когда воспалительный дерматоз ошибочно интерпретируется как ГМ), что указывает на необходимость постоянной оптимизации диагностических критериев [9, 10].

В прошлом многие авторы заявляли, что конкретный гистопатологический диагноз не может быть поставлен на ранних стадиях ГМ, потому что они демонстрируют картину неспецифического дерматита [12–22]. Начиная с H. Kerl и H. Kresbach (1976), J.L. Sanchez и A.B. Ackermann (1979), в нескольких исследованиях была предпринята попытка определить точные гистопатологические критерии для диагностики ранних стадий ГМ в больших выборках [23–29]. Однако следует отметить важный момент – литературные данные многих исследователей нелегко сопоставлять друг с другом, поскольку они включают пациентов, страдающих ГМ

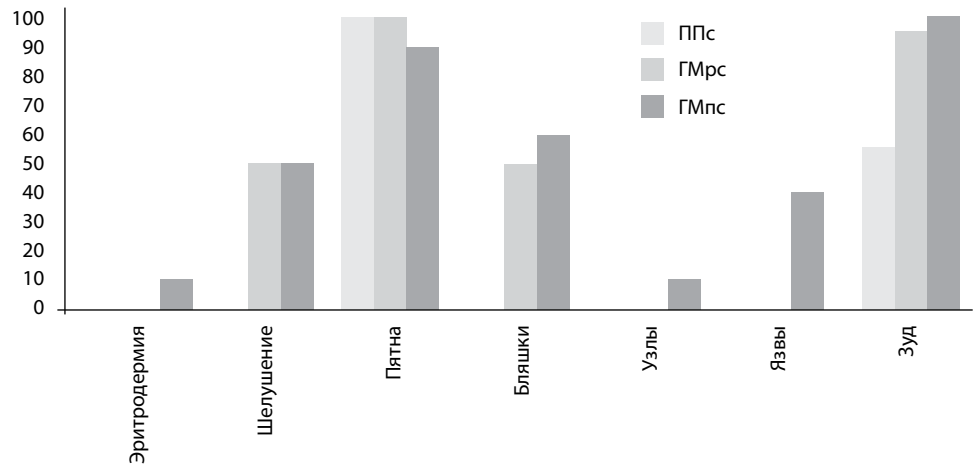


Рис. 8. Ведущие клинические признаки в исследуемых группах

Fig. 8. Leading clinical features in study groups

с пятнами, бляшками и даже опухолями, а также биоптаты патологических поражений (пятна, бляшки) после лечения [25–30].

Согласно J.L. Sanchez и A.B. Ackermann (1979), наиболее важной характеристикой для гистопатологической диагностики ранних стадий ГМ является наличие большего количества лимфоцитов, распределенных в виде отдельных клеток или небольших клеточных скоплений внутри эпидермиса без признаков спонгиотической микровезикуляции (так называемый непропорциональный эпидермотропизм). При этом атипичные лимфоциты не являются обязательными для диагностики ранних пятнистых поражений при ГМ [24].

Гистологические критерии ГМ, по мнению B.J. Nickoloff (1988), включают также наличие линейных агрегатов небольших деформированных (гиперконволютированных) лимфоцитов, расположенных в зоне дермо-эпидермального соединения, на фоне лимфоцитарного инфильтрата в поверхностных слоях дермы [26]. D. King-Ismael, A.B. Ackerman (1992) дополнили критерии, включив в них размер лимфоцитов (эпидермальные лимфоциты крупнее по сравнению с дермальными) и стромальные изменения (наличие коллагена в виде пучков проволоки в сосочковом слое дермы) [31]. B.R. Smoller и соавторы (1995) в результате использования многофакторного анализа предположили, что лимфоциты с ареолом просветления вокруг ядра (гало-лимфоциты) являются наиболее важным отличительным признаком ГМ от хронических воспалительных дерматозов; в то время как M. Santucci и соавторы (2000) обнаружили лишь 1 диагностически значимый признак в выявлении ранних форм ГМ – присутствие церебриформных лимфоцитов в эпидермисе и их группировку в дерме [27, 29, 32]. Для того чтобы повысить уровень согласия между дерматопатологами в анализе биопсийного материала, подозрительного на ГМ, J. Guitart и соавторы (2001) предложили систему классификации, основанную на последовательной оценке основных и второстепенных патогистологических критериев на разном увеличении [33]. Z.S. Naraghi и соавторы (2003) заявили, что золотым стандартом в диагностике ранних поражений ГМ может быть только клинико-морфологическая корреляция. С помощью многофакторного анализа они продемонстрировали, что ряд гистопатологических критериев не имеют дополнительной дискриминирующей силы при диагностике ранних форм ГМ, включая микроабсцессы Потрие, гало-лимфоциты, непропорциональный эпидермотропизм, эпидермальные лимфоциты более крупных размеров по сравнению с дермальными, деформированные (гиперконволютированные) лимфоциты в эпидермисе и дерме, отсутствие дискератоза и папиллярный/дермальный фиброз в дерме [25].

В одном из последних исследований 3 независимых центра оценивали 745 гистологических препаратов, взятых у 427 пациентов с ранними формами ГМ (стадия пятна), на предмет наличия или отсутствия в них следующих морфологических критериев:

- эпидермальные изменения: нормальный эпидермис; псориазиформная гиперплазия; нерегулярная гиперплазия; плоский и/или атрофичный эпителий; спонгиоз (признак считается положительным только тогда, когда он присутствует в большей части эпидермиса); некротизированные кератиноциты;

- изменения дермо-эпидермального соединения: вакуольная дегенерация базального слоя (пограничный паттерн), оцениваемая как очаговая (ограниченные небольшие участки пограничного паттерна) или широко распространяющаяся (вакуольная дегенерация, затрагивающая дермо-эпидермальное соединение по всей длине гистологического образца);
- эпидермотропизм: эпидермотропизм отдельных лимфоцитов (единичные лимфоциты в эпидермисе); базальные лимфоциты (наличие не менее 4 лимфоцитов, выстроенных вдоль базального слоя); микроабсцессы Потрие (наличие как минимум 3 лимфоцитов, собранных в группы внутри эпидермиса); гало-лимфоциты; непропорциональный экзоцитоз лимфоцитов (несколько лимфоцитов в эпидермисе на фоне скудного спонгиоза); педжетоидный эпидермотропизм (лимфоциты, распределенные во всех слоях эпидермиса с педжетоидным распространением); отсутствие эпидермотропизма; атипичные лимфоциты (лимфоциты более крупные и/или более гиперхромные, по сравнению с нормальными) в эпидермисе и/или дерме;
- лимфоцитарный инфильтрат дермы: полосовидный, лихеноидный пятнистый, периваскулярный;
- дермальные изменения: папиллярный фиброз кожи / грубые коллагеновые пучки; меланофаги; экстравазация эритроцитов; отек сосочкового слоя дермы [10].

Основные результаты, полученные при проведении данного исследования, представлены в табл. 8.

В настоящем исследовании проведен сравнительный анализ диагностической эффективности основных гистопатологических признаков ранних проявлений ГМ (пятно, тонкая бляшка) в сравнении с ППс (мелкобляшечный парапсориаз, хронический воспалительный дерматоз) и ГМ поздних стадий (пятно, бляшка, узел) у первичных пациентов. Однородность выборки по клинико-анамнестическим критериям исследуемой группы и групп контроля – главная отличительная черта данной работы.

Табл. 9–12 содержат детальную информацию по эпидермальным гистологическим признакам у пациентов с ППс, ГМрс и ГМпс.

Эпидермотропизм остается ключевым признаком ранней диагностики ГМ [34, 42]. Так, процентное распределение по баллам (0/1/2/3) в группе ППс составляло 9,5/47,6/19,0/23,8; в группе ГМрс – 0/32,3/35,4/32,3; в группе ГМпс – 0/8,0/24,0/68,0. Интенсивность эпидермотропизма достоверно возрастала от ранних к поздним стадиям ГМ. Оценка спонгиоза во всех 3 группах не выявила каких-либо закономерностей. Этот признак не носил определяющего диагностического характера в верификации ранних стадий ГМ. Достоверной разницы выраженности паракератоза в группах ППс и ГМрс не было получено, обратная ситуация складывалась при сравнении ранних и поздних стадий ГМ. Несмотря на обсуждаемую в литературе высокую специфичность микроабсцессов Потрие в диагностике ГМ, на ранних стадиях позитивность данного признака оказалась незначительной; достоверной разницы в балльной оценке при ГМрс не было установлено по сравнению как с ППс, так и с ГМпс. Атипичные (церебриформные) лимфоциты в эпидермисе в группе ГМрс

Таблица 8
Гистологические характеристики ранних стадий (пятно) ГМ (адаптировано из [10])

Table 8
Histological characteristics of early stages (stain) of MF, adapted from [10]

Признак	%
Нормальный эпидермис	48
Псориазиформная гиперплазия	35
Нерегулярная гиперплазия	4
Плоский и/или атрофичный эпителий	13
Ограниченный спонгиоз	4
Некротизированные кератиноциты	23
Изменения дермо-эпидермального соединения Очаговый интерфейсный дерматит Распространенный интерфейсный дерматит	 59 4
Эпидермотропизм* Единичные лимфоциты в эпидермисе Базальные лимфоциты Микроабсцессы Потрие Гало-лимфоциты Непропорциональный экзоцитоз Педжетоидный эпидермотропизм Отсутствие эпидермотропизма	 22 23 19 40 17 3 4
Атипичные лимфоциты Только в эпидермисе В эпидермисе и в дерме Только в дерме	 4 5 0,3
Дермальный лимфоцитарный инфильтрат Полосовидный Лихеноидный пятнистый Поверхностный периваскулярный	 30 66 3
Дермальные изменения Папиллярный дермальный фиброз / грубые коллагеновые пучки Меланофаги Пурпура Отек папиллярной дермы	 97 8 4 0

Примечание: * в некоторых случаях найдено более 1 признака.

встречались так же часто, как и при хроническом воспалении в группе ППс, вместе с тем следует отметить, что процентное соотношение при учете баллов (0/1/2/3) видоизменялось от 0/66,7/14,3/19,0 при ППс до 6,1/47,7/21,5/24,6 при ГМрс, где признак чаще был более выражен. В группе ГМпс атипичные лимфоциты достоверно чаще встречались по сравнению с ГМрс – 2,52±0,35 и 1,65±0,23 соответственно.

Таким образом, на ранних стадиях ГМ (стадия пятна) изменения в эпидермисе преимущественно неспецифичны. На взгляд авторов, их оценка должна носить суммарный характер – чем больше признаков, чем выше их балльная полуколичественная оценка, тем выше вероятность наличия начальных изменений в эпидермисе, характерных для ГМ.

Дермальные признаки включали степень дермального или папиллярного фиброза, интенсивность дермального инфильтрата, наличие атипичных лимфоцитов, вовлеченность в процесс придатков кожи

Таблица 9
Эпидермальные гистологические признаки в группах

Table 9
Epidermal histological features in groups

Признак[1]	ППс[2] $M \pm m_p$ (min/max)	ГМрс[3] $M \pm m_p$ (min/max)	ГМпс[4] $M \pm m_p$ (min/max)
Эпидермотропизм (интенсивность)	1,57±0,46	2,00±0,2**	2,60±0,28
Спонгиоз	0,76±0,33	0,51±0,15	0,60±0,30
Паракератоз	0,48±0,35	0,86±0,26**	1,52±0,37
Микроабсцессы Потрие	0,10±0,14	0,25±0,11	0,20±0,18
Атипичные (церебриформные) лимфоциты в эпидермисе	1,52±0,38	1,65±0,23**	2,52±0,35

Примечание: * p>0,05 – по сравнению с группой ППс; ** p>0,05 – по сравнению с группой ГМпс; [1] баллы для каждого из признаков: эпидермотропизм – от 0 до 3; спонигиоз – от 0 до 3; паракератоз – от 0 до 3; микроабсцессы Потрие – от 0 до 1; церебриформные лимфоциты – от 0 до 3; [2] ППс – 21 гистологический препарат; [3] ГМрс – 65 гистологических препаратов; [4] ГМпс – 25 гистологических препаратов.

Таблица 10
Парапсориаз: эпидермальные гистологические признаки (21 гистологический препарат)

Table 10
Parapsoriasis: epidermal histological features (21 histological specimens)

Эпидермальный признак	Частота	%
Эпидермотропизм (интенсивность)		
0 – нет	2	9,5
1 – 1–5 на 100 клеток (400х)	10	47,6
2 – 6–10 на 100 клеток (400х)	4	19,0
3 – >10 на 100 клеток (400х)	5	23,8
Спонгиоз		
0 – отсутствует	8	38,1
1 – очаговый	10	47,6
2 – умеренный	3	14,3
3 – выраженный	0	0
Паракератоз		
0 – отсутствует	13	61,9
1 – очаговый (<10%)	7	33,3
2 – умеренный (10–50%)	0	0
3 – выраженный (>50%)	1	4,8
Микроабсцессы Потрие		
0 – нет	19	90,5
1 – есть	2	9,5
Атипичные (церебриформные) лимфоциты в эпидермисе		
0 – отсутствуют	0	0
1 – 1–5 на 100 клеток (400х)	14	66,7
2 – 6–10 на 100 клеток (400х)	3	14,3
3 – >10 на 100 клеток (400х)	4	19,0

(табл. 13–16). В отличие от эпидермальных, практически все дермальные характеристики в группе ГМрс, за исключением признака «атипичные лимфоциты в дерме», имели достоверные различия в балльной оценке по сравнению с группой ППс. Атипичные лимфоциты в дерме достоверно чаще и в наибольшей степени выраженности были характерны для группы ГМпс. Дермальный или папиллярный фиброз и вовлеченность в патологический процесс придатков кожи встречались практически исключительно при ГМ.

Таблица 11
ГМ, ранние стадии: эпидермальные гистологические признаки (65 гистологических препаратов)

Table 11
MF early stages: epidermal histological features (65 histological specimens)

Эпидермальный признак	Частота	%
Эпидермотропизм (интенсивность)		
0 – нет	0	0
1 – 1–5 на 100 клеток (400x)	21	32,3
2 – 6–10 на 100 клеток (400x)	23	35,4
3 – >10 на 100 клеток (400x)	21	32,3
Спонгиоз		
0 – отсутствует	36	55,4
1 – очаговый	25	38,5
2 – умеренный	4	6,1
3 – выраженный	0	0
Паракератоз		
0 – отсутствует	34	52,3
1 – очаговый (<10%)	13	20,0
2 – умеренный (10–50%)	11	16,9
3 – выраженный (>50%)	7	10,8
Микроабсцессы Потрие		
0 – нет	49	75,4
1 – есть	16	24,6
Атипичные (церебриформные) лимфоциты в эпидермисе		
0 – отсутствуют	4	6,1
1 – 1–5 на 100 клеток (400x)	31	47,7
2 – 6–10 на 100 клеток (400x)	14	21,5
3 – >10 на 100 клеток (400x)	16	24,6

Таблица 12
ГМ, поздние стадии: эпидермальные гистологические признаки (25 гистологических препаратов)

Table 12
MF late stages: epidermal histological features (25 histological specimens)

Эпидермальный признак	Частота	%
Эпидермотропизм (интенсивность)		
0 – нет	0	0
1 – 1–5 на 100 клеток (400x)	2	8,0
2 – 6–10 на 100 клеток (400x)	6	24,0
3 – >10 на 100 клеток (400x)	17	68,0
Спонгиоз		
0 – отсутствует	13	52,0
1 – очаговый	9	36,0
2 – умеренный	3	12,0
3 – выраженный	0	0
Паракератоз		
0 – отсутствует	2	8,0
1 – очаговый (<10%)	12	48,0
2 – умеренный (10–50%)	7	28,0
3 – выраженный (>50%)	4	16,0
Микроабсцессы Потрие		
0 – нет	20	80,0
1 – есть	5	20,0
Атипичные (церебриформные) лимфоциты в эпидермисе		
0 – отсутствуют	0	0
1 – 1–5 на 100 клеток (400x)	5	20,0
2 – 6–10 на 100 клеток (400x)	2	8,0
3 – >10 на 100 клеток (400x)	18	72,0

Интенсивность и клеточный состав дермального инфильтрата на стадии пятна в подавляющем большинстве случаев мало чем отличались от таковых при ППс. Более того, в некоторых случаях было отмечено наличие инфильтрата, содержащего эозинофилы, плазмоциты, макрофаги и дермальные дендритные клетки. Безусловным оставался факт усиления его плотности по мере трансформации пятна в тонкую бляшку и далее в инфильтрированную бляшку. Степень достоверности таких признаков, как дермальный или папиллярный фиброз, атипичные (церебриформные) лимфоциты, а также вовлеченность в процесс придатков кожи, у пациентов с ГМ на ранних стадиях была высокой по сравнению с группой ППс (фото 6–12).

Табл. 17–19 содержат подробную информацию по диагностической значимости отдельных ИГХ-маркеров.

Такие ИГХ-маркеры, как CD3, CD4 и CD8, были позитивными практически во всех случаях ГМрс, при этом первые 2 были резко

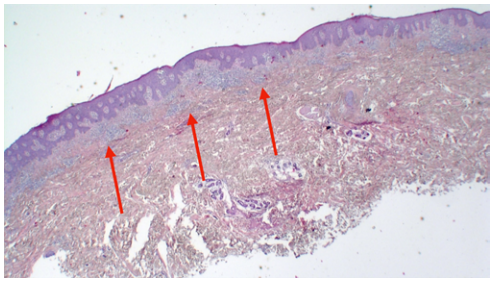


Фото 6. Грибовидный микоз, морфология ранних стадий (пятно): поверхностный полосовидный или лихеноидный инфильтрат – один из самых важных патогистологических признаков заболевания

Photo 6. Fungal mycosis, morphology of early stages (spot): superficial strip-like or lichenoid infiltrate is one of the most important pathohistological signs of the disease

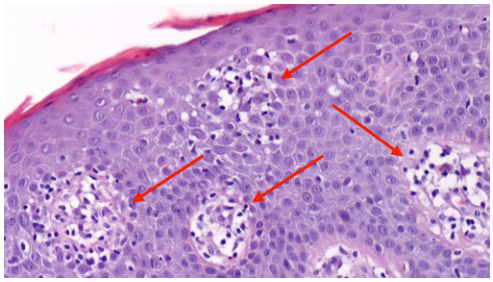


Фото 7. Грибовидный микоз, морфология ранних стадий (пятно): признаки эпидермотропизма и спонгиоза вокруг лимфоидных клеток

Photo 7. Fungal mycosis, morphology of early stages (spot): signs of epidermotropism and spongiosis around lymphoid cells

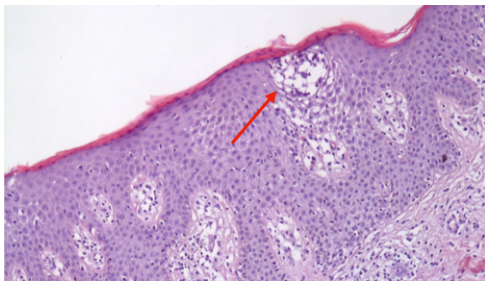


Фото 8. Грибовидный микоз, морфология ранних стадий (пятно): признаки эпидермотропизма с формированием микроабсцессов Потрие

Photo 8. Fungal mycosis, morphology of early stages (spot): signs of epidermotropism with the formation of "Potrie microabscesses"

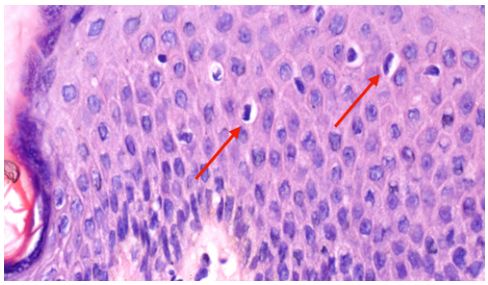
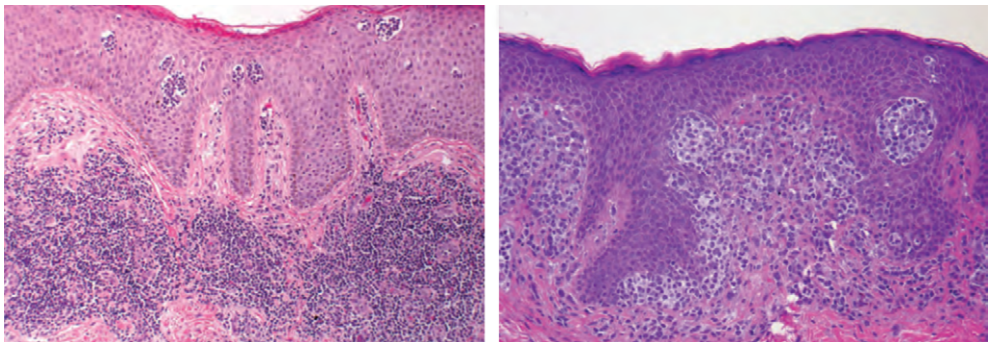


Фото 9. Грибовидный микоз, морфология ранних стадий (пятно): атипичные лимфоциты с церебриформными ядрами

Photo 9. Fungal mycosis, morphology of early stages (spot): atypical lymphocytes with cerebriform nuclei



A **B**

Фото 10. Грибовидный микоз, морфология стадии бляшки (A, B): выраженный лихеноидный инфильтрат с признаками эпидермотропизма и микроабсцессами Потрие

Photo 10. Fungal mycosis, morphology of the "plaque" stage (A, B): pronounced lichenoid infiltrate with signs of epidermotropism and "Potrie microabscesses"

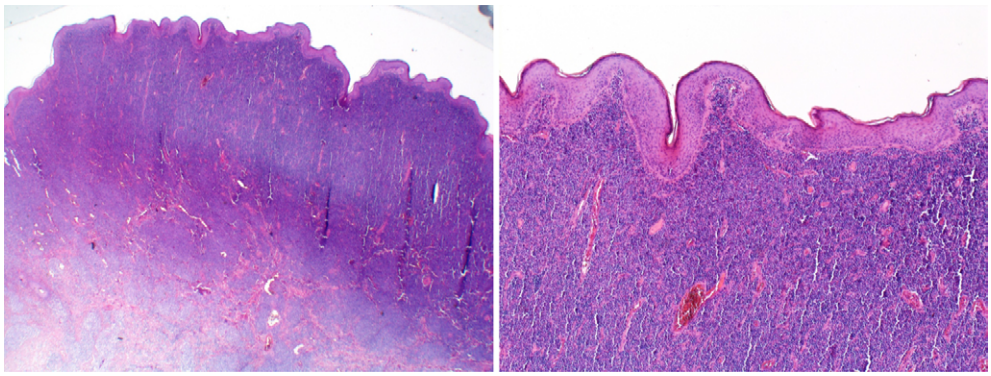


Фото 11. Грибовидный микоз, морфология опухолевой стадии: диффузный опухолевый инфильтрат, проникающий глубоко в дерму

Photo 11. Fungal mycosis, tumor stage morphology: diffuse tumor infiltrate penetrating deep into the dermis

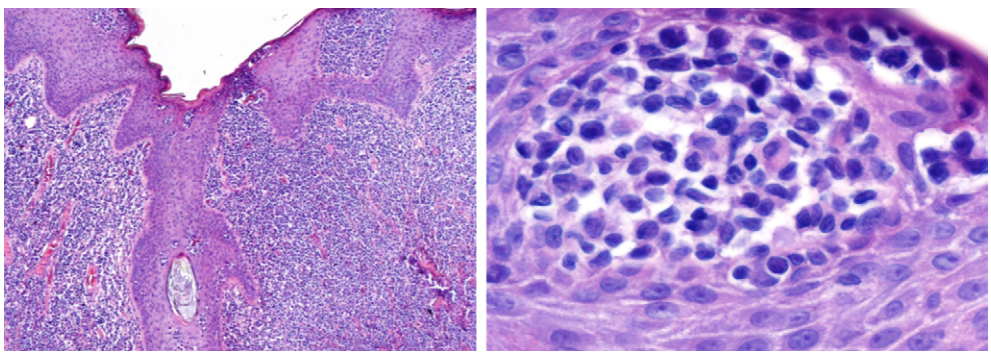


Фото 12. Грибовидный микоз, морфология опухолевой стадии: эпидермотропизм, микроабсцессы Потрие с наличием крупных атипичных клеток

Photo 12. Fungal mycosis, tumor stage morphology: epidermotropism, "Potrie microabscesses" with the presence of large atypical cells

Таблица 13
Дермальные гистологические признаки в группах

Table 13
Dermal histological features in groups

Признак[1]	ППс[2] M±m$_p$ (min/max)	ГМрс[3] M±m$_p$ (min/max)	ГМпс[4] M±m$_p$ (min/max)
Атипичные лимфоциты в коже	1,43±0,46	1,72±0,32**	2,68±0,30
Степень дермального фиброза	0,38±0,23	0,68±0,14*	0,84±0,16
Интенсивность дермального инфильтрата	1,05±0,10	1,38±0,16*, **	2,12±0,31
Атипичные (церебриформные) лимфоциты в дерме	1,19±0,46	1,86±0,28*, **	2,64±0,30
Вовлеченность в патологический процесс придатков кожи	0,05±0,10	0,23±0,10*	0,24±0,19

Примечание: * p>0,05 – по сравнению с группой ППс; ** p>0,05 – по сравнению с группой ГМпс; [1] балльность каждого из признаков: атипичные лимфоциты в дерме – от 0 до 3; степень дермального фиброза – от 0 до 1; интенсивность дермального инфильтрата – от 0 до 3; церебриформные лимфоциты в дерме – от 0 до 3; вовлеченность в патологический процесс придатков кожи – от 0 до 1; [2] ППс – 21 гистологический препарат; [3] ГМрс – 65 гистологических препаратов; [4] ГМпс – 25 гистологических препаратов.

Таблица 14
Парапсориаз: дермальные гистологические признаки (21 гистологический препарат)

Table 14
Parapsoriasis: dermal histological features (21 histological specimens)

Дермальный признак	Частота	%
Интенсивность дермального инфильтрата		
0 – отсутствует	0	0
1 – периваскулярный	20	95,2
2 – плотный лихеноидный	1	4,8
3 – очень плотный или глубокий	0	1
Атипичные (церебриформные) лимфоциты в дерме		
0 – отсутствуют	5	23,8
1 – 1–5 в поле зрения (400х)	10	47,6
2 – 6–10 в поле зрения (400х)	3	14,3
3 – >10 в поле зрения (400х)	3	14,3

Таблица 15
ГМ, ранние стадии: дермальные гистологические признаки (65 гистологических препаратов)

Table 15
MF early stages: dermal histological features (65 histological specimens)

Дермальный признак	Частота	%
Интенсивность дермального инфильтрата		
0 – отсутствует	1	1,5
1 – периваскулярный	43	66,6
2 – плотный лихеноидный	16	24,6
3 – очень плотный или глубокий	5	7,7
Атипичные (церебриформные) лимфоциты в дерме		
0 – отсутствуют	9	13,8
1 – 1–5 в поле зрения (400х)	19	29,2
2 – 6–10 в поле зрения (400х)	9	13,8
3 – >10 в поле зрения (400х)	28	43,1

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 16
ГМ, поздние стадии: дермальные гистологические признаки (25 гистологических препаратов)

Table 16
MF late stages: dermal histological features (25 histological specimens)

Дермальный признак	Частота	%
Интенсивность дермального инфильтрата		
0 – отсутствует	0	0
1 – периваскулярный	5	20,0
2 – плотный лихеноидный	12	48,0
3 – очень плотный или глубокий	8	32,0
Атипичные (церебриформные) лимфоциты в дерме		
0 – отсутствуют	0	0
1 – 1–5 в поле зрения (400х)	3	12,0
2 – 6–10 в поле зрения (400х)	3	12,0
3 – >10 в поле зрения (400х)	19	76,0

положительными в 95,5 и 79,17% соответственно; CD8 в 75% был слабоположительным. Положительная экспрессия сразу 2 маркеров – CD4 и CD8, а также одновременная негативная ИГХ-реакция с данными антителами практически не встречались. Потерю экспрессии на CD7 наблюдали даже на ранних стадиях ГМ. Однако следует отметить, что отсутствие экспрессии CD7 не является достаточным критерием для постановки

Таблица 17
Парапсориаз: выраженность экспрессии иммуногистохимических маркеров

Table 17
Parapsoriasis: expression expression of immunohistochemical markers

ИГХ-маркер	Частота	% от числа окрашенных препаратов
CD3 (5 гистологических препаратов)		
0 – отсутствует (–)	0	0
1 – сомнительная (+/–)	0	0
2 – слабо выраженная (+)	4	80
3 – выраженная (++)	0	0
4 – резко выраженная (+++)	1	20
CD4 (4 гистологических препарата)		
0 – отсутствует (–)	0	0
1 – сомнительная (+/–)	0	0
2 – слабо выраженная (+)	3	75
3 – выраженная (++)	0	0
4 – резко выраженная (+++)	1	25
CD7 (5 гистологических препаратов)		
0 – отсутствует (–)	1	20
1 – сомнительная (+/–)	1	20
2 – слабо выраженная (+)	3	60
3 – выраженная (++)	0	0
4 – резко выраженная (+++)	0	0
CD8 (5 гистологических препаратов)		
0 – отсутствует (–)	0	0
1 – сомнительная (+/–)	5	100
2 – слабо выраженная (+)	0	0
3 – выраженная (++)	0	0
4 – резко выраженная (+++)	0	0

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Таблица 18
ГМ, ранние стадии: выраженность экспрессии иммуногистохимических маркеров

Table 18
MF early stages: expression expression of immunohistochemical markers

ИГХ-маркер	Частота	% от числа окрашенных препаратов
CD3 (22 гистологических препарата)		
0 – отсутствует (–)	0	0
1 – сомнительная (+/–)	0	0
2 – слабо выраженная (+)	1	4,5
3 – выраженная (++)	0	0
4 – резко выраженная (+++)	21	95,5
CD4 (24 гистологических препарата)		
0 – отсутствует (–)	0	0
1 – сомнительная (+/–)	0	0
2 – слабо выраженная (+)	4	16,67
3 – выраженная (++)	1	4,17
4 – резко выраженная (+++)	19	79,17
CD7 (24 гистологических препарата)		
0 – отсутствует (–)	13	54,16
1 – сомнительная (+/–)	1	4,17
2 – слабо выраженная (+)	10	41,67
3 – выраженная (++)	0	0
4 – резко выраженная (+++)	0	0
CD8 (24 гистологических препарата)		
0 – отсутствует (–)	1	4,2
1 – сомнительная (+/–)	2	8,3
2 – слабо выраженная (+)	18	75
3 – выраженная (++)	2	8,3
4 – резко выраженная (+++)	1	4,2

диагноза ГМ, поскольку подобная ИГХ-реакция может наблюдаться при хронических воспалительных дерматозах [35]. Позитивности CD30 на ранних стадиях ГМ не было обнаружено ни в одном из наблюдений.

При ППс ИГХ не имело значимой информативности. При ГМпс позитивность CD3 и CD4 снижалась; полуколичественная оценка CD8 оставалась слабоположительной в 88,9%.

Для оценки индекса пролиферативной активности (ИПА) (% позитивных клеток к общему числу клеток) выполнено ИГХ-исследование с антителами к Ki67 (MIB-1). Данный маркер изучен во всех группах выборочно, исходя из анализа уже сделанных гистологических исследований (рис. 9). В группе ППс (5 случаев) среднее значение ИПА не превысило 5,20% (стандартная ошибка среднего значения – 1,43; стандартное отклонение – 3,19; разброс значений от 1 до 10). У пациентов с ГМрс (19 случаев) ИПА возрос до 23,68% (стандартная ошибка среднего значения – 3,69; стандартное отклонение – 16,06; разброс значений от 10 до 70); аналогичные данные были получены в группе ГМпс (10 случаев) – ИПА также был невысоким, в среднем не превышая 25,0% (стандартная ошибка среднего значения – 4,014; стандартное отклонение – 12,69; разброс значений от 10 до 50). Таким образом, ИПА при ГМ, в том числе на поздних стадиях, характеризуется низкими значениями, не превышая 25,0%.

Таблица 19
ГМ, поздние стадии: выраженность экспрессии иммуногистохимических маркеров

Table 19
MF late stages: expression expression of immunohistochemical markers

ИГХ-маркер	Частота	% от числа окрашенных препаратов
CD3 (10 гистологических препаратов)		
0 – отсутствует (–)	0	0
1 – сомнительная (+/–)	0	0
2 – слабо выраженная (+)	3	30
3 – выраженная (++)	0	0
4 – резко выраженная (+++)	7	70
CD4 (10 гистологических препаратов)		
0 – отсутствует (–)	0	0
1 – сомнительная (+/–)	0	0
2 – слабо выраженная (+)	3	30
3 – выраженная (++)	0	0
4 – резко выраженная (+++)	7	70
CD7 (9 гистологических препаратов)		
0 – отсутствует (–)	6	66,7
1 – сомнительная (+/–)	1	11,1
2 – слабо выраженная (+)	2	22,2
3 – выраженная (++)	0	0
4 – резко выраженная (+++)	0	0
CD8 (9 гистологических препаратов)		
0 – отсутствует (–)	1	11,1
1 – сомнительная (+/–)	0	0
2 – слабо выраженная (+)	8	88,9
3 – выраженная (++)	0	0
4 – резко выраженная (+++)	0	0

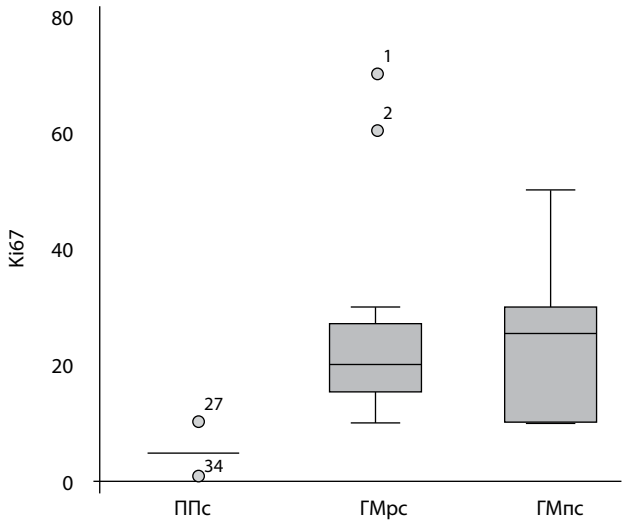


Рис. 9. Экспрессия Ki67 (MIB-1) в исследуемых группах (ППс, ГМрс, ГМпс)

Fig. 9. Expression of Ki67 (MIB-1) in the study groups (PPs, MFes, MFls)

Полное иммунофенотипирование Т-лимфоцитов с последующей оценкой характера экспрессии, например потери экспрессии CD2 и CD5, может представлять информацию, подтверждающую диагноз, но даже в этом случае чувствительность ИГХ-исследования остается низкой. С другой стороны, определение клональности обеспечивает высокую диагностическую специфичность, особенно при изолированной потере экспрессии CD7 [34, 35, 42]. Диагностический метод, наиболее часто используемый в молекулярной биологии для обнаружения моноклональных Т-лимфоцитов, – это анализ реаранжировки гена TCR, который можно проводить методами ПЦР и Саузерн-блоттинга. Однако в некоторых исследованиях было показано, что только 53% случаев ГМ на стадии пятна имеют популяцию моноклональных Т-лимфоцитов. Кроме того, при ряде хронических кожных заболеваний также может происходить экспансия моноклональных Т-клеток [36–39].

Существующие диагностические трудности ранней верификации ГМ требуют постоянного мониторинга эффективности патогистологических, иммуногистохимических, молекулярно-биологических исследований и обязательного проведения клинико-морфологической корреляции.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что известны случаи ювенильных форм, клиническая картина ГМ чаще стартует у мужчин, находящихся в 5-й и 6-й декадах жизни. Среднее время от момента начала клинических проявлений до постановки окончательного диагноза или до верификации диагноза в среднем составляет от 5 до 8 лет; только половине пациентов за это время выполняется диагностическая биопсия, несмотря на неэффективность проводимой терапии, отсутствие или частую смену клинического диагноза. К сожалению, часто используется панч-биопсия с недостаточным диаметром ножа (до 5 мм), что затрудняет работу патологоанатома и напрямую влияет на низкий процент верификации диагноза на ранних стадиях. Не учитывается принцип мультифокального взятия биоптатов из нескольких сайтов кожи, имеющих элементы на разных стадиях развития ГМ.

Клиника высыпаний на ранних стадиях ГМ проявляется в 100% случаев пятнами, а также бляшками (50%), часто с шелушением на поверхности, в 95% случаев сопровождающимися интенсивным зудом. Площадь поражения редко бывает ниже 30%, не исключены случаи возникновения суб- и эритродермии.

На ранних стадиях ГМ эпидермальные изменения в биоптатах носят неспецифический характер. Интенсивность эпидермотропизма, спонгиоза, паракератоза, наличие церебриформных лимфоцитов в биоптатах пациентов с ранними стадиями ГМ сравнимы с таковыми при парапсориазе. Микроабсцессы Потрие, считающиеся, по данным литературы, наиболее патогномоничным гистологическим признаком ГМ, отсутствовали в 75% изученных случаев.

Дермальные гистологические признаки имеют бóльшую информативность. Интенсивность и клеточный состав дермального инфильтрата на стадии пятна при ГМ часто могут быть такими же, как и при парапсориазе, однако при трансформации пятна в тонкую бляшку эти

характеристики меняются в сторону утяжеления. Степень достоверности таких признаков, как дермальный или папиллярный фиброз, атипичные (церебриформные) лимфоциты, а также вовлеченность в процесс придатков кожи, у пациентов с ГМ на ранних стадиях всегда выше по сравнению с парапсориазом.

На ранних стадиях ГМ характеризуется эпидермотропностью опухолевых Т-лимфоцитов с сохранением экспрессии CD3, CD4 и снижением экспрессии CD8 и CD7. Положительная экспрессия сразу 2 маркеров – CD4 и CD8, а также одновременная негативная ИГХ-реакция с данными антителами практически не встречались. На ранних стадиях ГМ можно наблюдать потерю экспрессии CD7, однако это не является абсолютным критерием для постановки диагноза ГМ, поскольку подобный иммунофенотип может отмечаться при других Т-клеточных лимфомах кожи и воспалительных дерматозах (парапсориаз). В настоящее время диагноз ГМ требует синтеза клинических и патоморфологических признаков, на что указывается и в последней редакции Международной классификации новообразований кожи [43].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. (2005) WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* (electronic journal) Available at: https://ashpublications.org/blood/article/105/10/3768/19915/ WHO-EORTC-classification-for-cutaneous-lymphomas (accessed 16.11.2021).
2. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J. (eds.) (2017) *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th ed*. IARC: Lyon.
3. Criscione V.D., Weinstock M.A. (2007) Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973–2002. *Arch Dermatol*, 143: 854–9.
4. Evans K.G., Troxel A.B., DeNardo B.J., Introcaso C.E., Rook A.H., Kim E.J. (2011) Validity assessment of the cutaneous T-cell lymphoma severity index to predict prognosis in advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 64(4): 682–689.
5. Klemke C.D., Mansmann U., Poenitz N., Dippel E., Goerdt S. (2005) Prognostic factors and prediction of prognosis by the CTCL Severity Index in mycosis fungoides and Sezary syndrome. *British Journal of Dermatology*, 153 (1): 118–124.
6. Scarisbrick J.J., Morris S. (2013) How big is your hand and should you use it to score skin in cutaneous T-cell lymphoma? *British Journal of Dermatology*, 169(2): 260–265.
7. Lund C., Browder N. (1944) The estimation of areas of burns. *Surg Gynecol Obstet*, 79: 352–8.
8. Kirby N.G., Blackburn G. (1981) *Field Surgery Pocket Book*. London: HMSO, 85.
9. Herrmann J.J., Kuzel T.M., Rosen S.T. (1994) Proceedings of the Second International Symposium on Cutaneous T-cell Lymphoma. *J Am Acad Dermatol*., 31: 819–822.
10. Massone C., Kodama K., Kerl H., Cerroni L. (2005) Histopathologic features of early (patch) lesions of Mycosis Fungoides. *Am J Surg Pathol*., 29: 550–560.
11. Piris M.A., Ortiz-Romero P.L., Vaque J.P. (2021) Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: An integrative review of the pathophysiology, molecular drivers, and targeted therapy. *Cancers*, 13, 1931. doi: 10.3390/cancers13081931
12. Borrie P. (1971) *Modern Trends in Dermatopathology*. New York: Appleton-Century-Crofts.
13. Brehmer-Anderson E. (1976) Mycosis foungoides and its relation to Sezary syndrome, lymphomatoid papulosis and primary cutaneous Hodgkin's disease. *Acta Derm Venereol*., 56 (suppl 75).
14. Caro W.A. (1978) Biopsy in suspected malignant lymphoma of the skin. *Cutis*., 21: 197–201.
15. Darier J.A. (1920) *Textbook of Dermatology*. Philadelphia: Lea&Fabiger.
16. Graham J.H., Johnson W.C., Helwig E.B. (1972) *Dermal Pathology*. Hagerstown, MD: Harper & Row.
17. Lever W.F., Schamburg-Lever G. (1975) *Histopathology of the Skin*. Philadelphia: Lippincott.
18. Montgomery H. (1967) *Dermatopathology*. New York: Harper & Row.
19. Pinkus H., Mehregan A. (1975) *A Guide to Dermatopathology*. New York: Appleton-Century-Crofts.
20. Samman P.D. (1972) The natural history of parapsoriasis en plaques (chronic superficial dermatitis) and prereticulotic poikiloderma. *Br J Dermatol*., 87: 405–411.
21. Samman P.D. (1976) Mycosis fungoides and other cutaneous reticuloses. *Clin Exp Dermatol*., 1: 197–214.
22. Zackheim H.S. (1981) Cutaneous T-cell lymphomas: a review of the recent literature. Arch Dermatol., 117: 295–304.
23. Kerl H., Kresbach H. (1979) Lymphoretikulare Hyperplasien und Neoplasien der Haut. *Schnyder UW* (ed. Spezielle Pathologische Anatomie). Berlin: Springer Verlag, pp. 396–399.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

24. Sanchez J.L., Ackerman A.B. (1979) The patch stage of mycosis fungoides: criteria for histologic diagnosis. *Am J Dermatopathol*., 1: 5–26.
25. Naraghi Z.S., Seirafi H., Valikhani M. (2003) Assessment of histologic criteria in the diagnosis of mycosis fungoides. *Int J Dermatol*., 42: 45–52.
26. Nickoloff B.J. (1988) Light-microscopic assessment of 100 patients with patch/plaque-stage mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol*., 10: 469–477.
27. Santucci M., Biggeri A., Feller A.C. (2000) Efficacy of histologic criteria for diagnosing early mycosis fungoides: an EORTC cutaneous lymphoma study group investigation. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Am J Surg Pathol*., 24: 40–50.
28. Shapiro P.E., Pinto F.J. (1994) The histologic spectrum of mycosis fungoides/ Sezary syndrome (cutaneous T-cell lymphoma): a review of 222 biopsies, including newly described patterns and the earliest pathologic changes. *Am J Surg Pathol*., 18: 645–667.
29. Smoller B.R., Bishop K., Glusac E. (1995) Reassessment of histologic parameters in the diagnosis of mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol*., 19: 1423–1430.
30. Ackermann A.B. (1978) *Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Disease*. Philadelphia: Lea & Febiger, 215–217.
31. King-Ismael D., Ackerman A.B. (1992) Guttate parapsoriasis/digitate dermatosis (small plaque parapsoriasis) is mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol*., 14: 518–530.
32. Santucci M., Biggeri A., Feller A.C. (2000) Efficacy of histologic criteria for diagnosing early mycosis fungoides: an EORTC cutaneous lymphoma study group investigation. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Am J Surg Pathol*., 24: 40–50.
33. Guitart J., Kennedy J., Ronan S. (2001) Histologic criteria for the diagnosis of mycosis fungoides: proposal for a grading system to standardize pathology reporting. *J Cutan Pathol*., 28: 174–183.
34. Pimpinelli N., Olsen E.A., Santucci M., Vonderheid E., Haeffner A.C., Stevens S. (2005) Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*., 53: 1053–63.
35. Robson A. (2010) Immunocytochemistry and the dignoses of Cutaneous Lymphoma. *Histopathology*, 56: 71–90.
36. Keehn C.A., Belongie I.P., Shistik G., Fenske N.A., Glass L.F. (2007) The diagnosis, staging and treatment options for mycosis fungoides. *Cancer Control*., 14: 102–11.
37. Ferrara G., Blasi A.D., Zalaudek I., Argenziano G., Cerroni L. (2008) Regarding the algorithm for the diagnosis of early mycosis fungoides proposed by the International Society for Cutaneous Lymphomas: suggestions from routine histopathology practice. *J Cutan Pathol*., 35: 549–53.
38. Baum C., Liu V. (2011) Inflammatory Mimics of Mycosis Fungoides. *Pathology Case Reviews*, 16: 45–51.
39. Ashton-Key M., Diss T.C., Du M.Q., Kirkham N., Wotherspoon A., Isaacson P.G. (1997) The value of the polymerase chain reaction in the diagnosis of cutaneous T-cell infiltra- tes. *Am J Surg Pathol*., 21: 743–7.
40. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G. (2005) WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 105: 376–85.
41. Olsen E., Vonderheid E., Pimpinelli N. (2007) Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*, 110: 1713–22.
42. Alsayyah A. (2020) Is it mycosis fungoides? A comprehensive guide to reaching the diagnosis and avoiding common pitfalls. *Annals of Diagnostic Pathology*, 47, 151546. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151546
43. Elder D.E., Massi D., Scolyer R.A., Willemze R. (eds.) (2018) *WHO Classification of Skin Tumours*, 4th ed. IARC: Lyon.

Подана/Submitted: 10.12.2021
Принята/Accepted: 17.12.2021
Контакты/Contacts: alexlukyanau@gmail.com

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

DOI: https://doi.org/10.34883/PI.2021.7.4.020
УДК 616.5-004.1

Заславский Д.В.[1], Сыдиков А.А.[2], Гарюткина Л.В.[1], Большакова Е.С.[1], Манылова Е.С.[1], Минеева О.К.[1], Дроздова Л.Н.[1], Артыкова А.А.[1], Козлова Д.В.[1]
[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия
[2] Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Узбекистан

Zaslavsky D.[1], Sidikov A.[2], Garyutkina L.[1], Bolshakova E.[1], Manylova E.[1], Mineeva O.[1], Drozdova L.[1], Artykova A.[1], Kozlova D.[1]
[1] Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia
[2] Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Uzbekistan

Клинико-морфологические критерии ограниченной склеродермии

Clinical and Histological Criteria of Localized Scleroderma

Резюме

Введение. В дебюте морфеа может иметь неспецифическую клиническую и гистологическую картину. Ранняя верификация диагноза позволит вовремя начать курацию пациента и избежать инвалидизирующих осложнений заболевания.
Цель. Составление клинико-морфологической корреляции для пациентов с морфеа в эритематозной и фиброзной стадиях для выявления характерных гистологических признаков и улучшения диагностического алгоритма.
Материалы и методы. Участниками исследования были 40 пациентов с ограниченной склеродермией. Всем был проведен объективный осмотр и биопсия с последующим гистологическим исследованием. На основании длительности заболевания пациенты были разделены на 2 группы: в первую группу вошли 20 пациентов с манифестацией заболевания не более 2 месяцев, вторую группу составили пациенты с более длительным анамнезом. Всем пациентам была проведена биопсия кожи с последующим гистологическим исследованием.
Результаты. У пациентов первой группы как клинически, так и гистологически преобладали воспалительные изменения, однако стоит отметить, что фиброзные изменения стартовали уже в дебюте заболевания. У пациентов второй группы были зарегистрированы более выраженные фиброзные изменения в виде сглаженности кожи, отсутствия волосяных фолликулов, выраженного пальпируемого уплотнения в центральной части очага поражения и окраски цвета слоновой кости. Гистологически данные изменения соответствовали сглаженности дермо-эпидермального сочленения, гипоплазии/атрофии эпидермиса, придатков кожи, а также выраженной дегенерации коллагеновых волокон по всей толще ретикулярной дермы.
Выводы. Можно сделать вывод о малой специфичности клинических и гистологических признаков морфеа в дебюте. Оценка совокупности клинических и гистологических изменений пациентов в начальной стадии заболевания более информативна и способна повысить точность верификации диагноза, что даст возможность как можно быстрее приступить к курации пациента, взять течение заболевания под контроль и исключить возможность развития инвалидизирующих осложнений.
Ключевые слова: ограниченная склеродермия, гистологическое исследование, клинико-морфологическая корреляция.

Abstract

Background. Clinical and histological features of morphea in the debut are nonspecifical. Early verification of the diagnosis will allow to take control of the disease course and avoid disabling complications.
Purpose. Our study was devoted to the compilation of clinical and morphological correlation for patients with morphea in the erythematous and fibrous stages to identify characteristic histological signs and improve the diagnostic algorithm.
Materials and methods. The study participants were 40 patients with morphea. All patients underwent an objective examination and biopsy followed by histological assay. Based on the duration of the disease, the patients were divided into 2 groups: the first group included 20 patients with a manifestation of the disease no more than 2 months, and the second group consisted of patients with a longer anamnesis. All patients underwent skin biopsy followed by histological assay.
Results. In patients of the first group, both clinically and histologically, inflammatory changes prevailed, however, it should be noted that fibrotic changes started already at the onset of the disease. In patients of the second group, more pronounced fibrotic changes were recorded in the form of skin smoothness, absence of hair follicles, pronounced palpable induration in the central part of the lesion, and ivory color. Histologically, these changes corresponded to the smoothness of the dermo-epidermal junction, hypoplasia / atrophy of the epidermis, skin appendages, as well as pronounced degeneration of collagen fibers throughout the thickness of the reticular dermis.
Conclusion. Thus, it can be concluded that the clinical and histological signs of morphea at the onset have low specificity. Total assessment of clinical and histological changes in patients at the initial stage of the disease is more informative and can increase the accuracy of diagnosis verification, which will make it possible to start supervising the patient as soon as possible, take the course of the disease under control and exclude the possibility of disabling complications.
Keywords: localized scleroderma, histological assay, clinico-morphological correlation.

■ ВВЕДЕНИЕ

Ограниченная склеродермия – это аутоиммунное заболевание из группы коллагенозов, которое гистологически характеризуется склерозом, фиброзом и атрофией кожи и более глубоких тканей [1]. На сегодняшний день заболевание имеет сравнительно высокую распространенность, которая составляет 27 человек на 1 млн населения с гендерным преобладанием женщин в соотношении 2–4 : 1 [2]. Учитывая неспецифическую клиническую картину заболевания при манифестации, проведение клинико-морфологической корреляции для пациентов с подозрением на морфеа наиболее целесообразно. Также известно, что течение заболевания характеризуется преобладанием воспалительного процесса над фиброзным в дебюте, а с его прогрессией сменяется в пользу фиброзного [3, 4]. Так, необходима более детальная характеристика признаков клинической и гистологической картины заболевания, учитывающая динамику течения патологического процесса. Такой подход призван упростить и ускорить постановку диагноза морфеа и приступить к терапии гораздо быстрее, что снизит риск появления осложнений и потери контроля над заболеванием.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сопоставить клинические и гистологические признаки пациентов с ограниченной склеродермией на ранних и поздних стадиях заболевания для улучшения диагностических мероприятий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 2017 по 2020 г. на базе «ЛенОблЦентра» проходили обследование и лечение 40 пациентов с диагнозом «ограниченная склеродермия». Критериями включения являлись клиническая картина (наличие единичных или множественных эритематозных пятен красно-коричневого цвета, иногда с лиловым оттенком, с четкими границами) и патоморфологическое исследование кожи. Всем участникам исследования был проведен сбор данных анамнеза на предмет давности первичной манифестации заболевания, объективный осмотр, затем взятие биопсии с помощью трубчатого ножа (панчера) диаметром 4 мм. Перед выполнением иссечения очаг подвергался асептической обработке и анестезии раствором лидокаина 2%. Затем биоптат фиксировали в 10%-ном растворе формалина на 24 часа и в условиях патоморфологического отделения СПбГПМУ подвергали стандартной проводке. Локусы толщиной 5 мкм подвергались окраске гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по Ван-Гизону для лучшей визуализации соединительнотканных волокон. Затем была составлена клинико-морфологическая корреляция для сопоставления проявлений заболевания с гистологическими признаками.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди участников исследования было 40 пациентов с ограниченной склеродермией, а именно 36 женщин и 4 мужчины в возрасте от 24 до 44 лет (средний возраст 34 года). На основании полученных анамнестических данных пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 20 пациентов с первичной манифестацией заболевания не ранее 2 месяцев перед обращением в клинику. Вторую группу составили 20 пациентов с большей длительностью заболевания. Таким образом, средняя длительность заболевания в первой группе была 1,7 месяца, а во второй – 1,5 года. Клинические проявления у всех пациентов были представлены единичными или множественными эритематозными пятнами красно-коричневого цвета с лиловым оттенком и четкими границами, диаметром от 2 до 20 см (табл. 1, рис. 1).

У всех пациентов была проведена биопсия кожи из очага поражения, после чего биопсийный материал был проанализирован патоморфологом. На первом этапе был сделан акцент на принадлежность образцов к определенным паттернам воспаления: все гистологические образцы в нашем исследовании соответствовали паттерну «фиброзирующий/склерозирующий дерматит». Все микропрепараты были проанализированы на предмет изменений эпидермиса, дермы (соединительнотканные волокна, инфильтрат), а также придатков кожи. У 21 пациента из 40 (55%) была выявлена сглаженность дермо-эпидермального соединения, атрофия/гипоплазия эпидермиса – у 13/40 (32,5%) пациентов. У всех обследованных был выявлен воспалительный инфильтрат в дерме,

Таблица 1
Клинические проявления у пациентов с ограниченной склеродермией

Table 1
Clinical features in patients with morphea

Признак	Группа 1, N=20	Группа 2, N=20
Локализация на коже туловища	14/20 (70%)	16/20 (80%)
Локализация на коже верхних конечностей	1/20 (5%)	2/20 (10%)
Локализация на коже нижних конечностей	5/20 (25%)	2/20 (10%)
Локализация в области головы и шеи	0/20 (0%)	0/20 (0%)
Локализация в аногенитальной области	0/20 (0%)	0/20 (0%)
Наличие пальпируемого уплотнения	2/20 (10%)	20/20 (100%)
Разрешение в центре (окраска цвета слоновой кости)	2/20 (10%)	20/20 (100%)
Отсутствие волосяных фолликулов в очаге	3/20 (15%)	20/20 (100%)
Сглаженность кожи в очаге поражения	5/20 (25%)	20/20 (100%)
Наличие зуда	1/20 (5%)	0/20 (0%)
Наличие шелушения	0/20 (0%)	0/20 (0%)
Наличие пигментации	6/20 (30%)	17/20 (85%)

представленный лимфоцитами, гистиоцитами и плазмоцитами. Оценка интенсивности инфильтрата проводилась полуколичественным методом с подсчетом клеток в поле зрения. Утолщение коллагеновых волокон отмечалось у 25 пациентов (62,5%), их гомогенизация – у 15 (37,5%). У 18 пациентов отмечалась гипоплазия эккриновых потовых желез, а также отсутствие волосяных фолликулов в очаге поражения (табл. 2).

A **B**

Рис. 1. A – пациент с диагнозом «ограниченная склеродермия», дебют клинических проявлений заболевания. Высыпания представлены эритематозным пятном на коже спины красно-коричневого цвета с четкими границами. B – пациент с диагнозом «ограниченная склеродермия» с длительным анамнезом заболевания. Высыпания представлены эритематозным пятном красно-коричневого цвета на коже груди с пальпируемым уплотнением в центре и видимым «разрешением» очага в центральной части (окраска цвета слоновой кости)

Fig. 1. A – a patient with morphea in the debut of clinical manifestations. The rashes are represented by an erythematous spot on the skin of the back of a cranial brown color with clear borders. B – a patient with localized scleroderma with a long history of the disease. The rashes are represented by an erythematous red-brown spot on the skin of the chest with a palpable seal in the center and a visible "resolution" of the focus in the central part (ivory color)

Таблица 2
Гистологические признаки у пациентов с ограниченной склеродермией

Table 2
Histologic features in patients with localized scleroderma

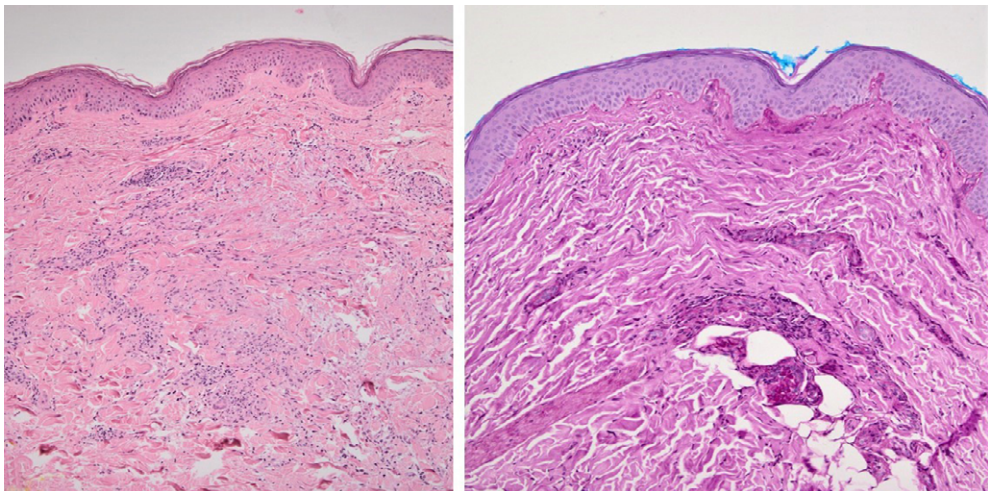
Гистологический признак	Группа 1, N=20	Группа 2, N=20
Сглаженность дермо-эпидермального сочленения	2/20 (10%)	19/20 (95%)
Атрофия/гипоплазия эпидермиса	0/20 (0%)	13/20 (65%)
Утолщение коллагеновых волокон	5/20 (25%)	20/20 (100%)
Гомогенизация коллагеновых волокон	3/20 (15%)	12/20 (60%)
Гипоплазия/отсутствие потовых желез	0/20 (5%)	18/20 (90%)
Отсутствие волосяных фолликулов	0/20 (5%)	18/20 (90%)
Высокое расположение придатков кожи	0/20 (0%)	18/20 (100%)
Дермальный инфильтрат из: Лимфоцитов Гистиоцитов Плазмоцитов Эозинофилов Меланофагов	 >100 клеток 20/20 (100%) 25–50 клеток 20/20 (100%) <25 клеток 20/20 (70%) <25 клеток 2/20 (10%) Единичные клетки 1/20 (5%)	 50–100 клеток 7/20 (35%) 25–50 клеток 13/20 (65%) 25–50 клеток 20/20 (100%) 25–50 клеток 6/20 (30%) <25 клеток 14/20 (70%) Отсутствовали Единичные клетки 4/20 (20%)

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты клинической и гистологической картины участников исследования были сопоставлены между собой. В первой группе у пациентов преобладали следующие клинические признаки: более интенсивная окраска очагов поражения, менее выраженное уплотнение в центральной части очага, более гомогенная окраска в сравнении с пациентами 2-й группы. В гистологической картине пациентов 1-й группы преобладали более выраженный воспалительный инфильтрат в дерме, расширенные сосуды в ретикулярной и сосочковой дерме в сравнении со 2-й группой. Во второй группе наиболее характерными клиническими признаками являлись наличие «разрешения» очага поражения в центре, пальпируемое уплотнение, отсутствие волосяных фолликулов, пор; гистологически определялись утолщение и гомогенизация коллагеновых волокон. Сглаженность дермо-эпидермального сочленения, атрофия/гипоплазия эпидермиса, придатков кожи, а также более высокое расположение придатков кожи определялись преимущественно у пациентов второй группы и клинически соответствовали пальпируемому уплотнению, сглаженности кожи, отсутствию волосяных фолликулов в пределах очага поражения (рис. 2).

Ограниченная склеродермия имеет фазность течения. Так, первая фаза заболевания характеризуется преобладанием воспалительных изменений, что прослеживается как клинически, так и гистологически [5, 6]. На основании полученных нами результатов исследования справедливо утверждение о том, что уже в дебюте морфеа у пациентов начинаются и фиброзные изменения тканей, чаще всего они представлены гомогенизацией коллагеновых волокон в сосочковой дерме, фокальным утолщением последних в ретикулярной дерме. Стоит отметить, что нарастание фиброзных изменений происходит быстро и клинически

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ



A **B**

Рис. 2. A – микрофотография, окраска гематоксилином и эозином, ×100. На микрофотографии представлена гистологическая картина пациента со склеродермией в дебюте заболевания. В эпидермисе не отмечается патологических изменений, однако в дерме определяется выраженный периваскулярный инфильтрат из лимфоцитов и гистиоцитов. В ретикулярной дерме отмечается гомогенизация коллагеновых волокон, в ретикулярной дерме отмечаются фокальные утолщения коллагеновых волокон. B – микрофотография, окраска гематоксилином и эозином, ×200. На микрофотографии представлена гистологическая картина пациента с длительным анамнезом морфеа. Отмечается сглаженность дермо-эпидермального сочленения, в дерме – незначительный периваскулярный лимфогистиоцитарный инфильтрат, гомогенизация коллагеновых волокон в сосочковой дерме, а также их деструкция на протяжении ретикулярной дермы.

Fig. 2. A – micrograph, hematoxylin and eosin staining, ×100. The micrograph shows histological features of a patient with scleroderma at the onset of the disease. There are no pathological changes in the epidermis, but a pronounced perivascular infiltrate of lymphocytes and histiocytes is detected in the dermis. Homogenization of collagen fibers and focal thickening of collagen fibers are noted in the reticular dermis. B – micrograph, hematoxylin and eosin staining, ×200. The micrograph shows histological features of a patient with a long history of morphea. The smoothness of the dermo-epidermal joint is noted, and the dermis has a slight perivascular lymph-histiocytic infiltrate, homogenization of collagen fibers in the papillary dermis, as well as their destruction throughout the reticular dermis

проявляется в виде пальпируемого уплотнения и глянцевой гладкости кожи. При прогрессии заболевания у пациентов отмечаются отсутствие волосяных фолликулов и окраска цвета слоновой кости в очаге поражения; уплотнение кожи усиливается. Гистологически в ретикулярной дерме у пациентов с длительным анамнезом ограниченной склеродермии определяется незначительный воспалительный инфильтрат, представленный лимфоцитами, гистиоцитами и плазмоцитами. Последние можно отметить среди клеточного инфильтрата и у пациентов с недавним дебютом морфеа.

Дифференциальную диагностику ограниченной склеродермии в дебюте манифестации можно проводить с кольцевидной гранулемой, мелкобляшечным и крупнобляшечным парапсориазом, так как их клиническая картина может быть схожей (эритематозные пятна с лиловым оттенком и более интенсивной окраской по периферии, отсутствие шелушения) [6, 7]. Несмотря на малую специфичность проявлений морфеа при манифестации, гистологическое исследование у пациентов

с ограниченной склеродермией имеет отличительные особенности в сравнении с дифференцируемыми заболеваниями [7]. Так, паттерн воспаления при мелкобляшечном и крупнобляшечном парапсориазе – «поверхностный и глубокий периваскулярный дерматит», в то время как при кольцевидной гранулеме – «гранулематозная реакция», а при склеродермии – «фиброзирующий/склерозирующий дерматит». Также на основании полученных нами результатов можно сказать, что при подозрении на ограниченную склеродермию необходимо проводить совокупную оценку клинических и гистологических проявлений, так как наличие признаков деструкции соединительной ткани характерно для таких пациентов уже на первых этапах развития заболевания.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При постановке диагноза «ограниченная склеродермия» следует обращать внимание на совокупность клинических и гистологических признаков, так как изолированное клинические или гистологическое исследование не имеет достаточно высокой специфичности, а в ряде случаев может привести к промаху в верификации диагноза. На сегодняшний день изменения соединительнотканных волокон и придатков кожи на фоне выраженного или незначительного воспалительного инфильтрата в дерме являются точкой опоры в формировании диагноза «морфеа». Необходим дальнейший поиск более специфичных признаков для улучшения диагностического алгоритма при подозрении на ограниченную склеродермию.

Финансирование. Исследование не имело финансирования.
Funding. The study had no financial support.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rodionov A.N., Zaslavsky D.V., Chuprov I.N., Nasyrov R.A., Zaitsev V.S., Ibragimov K.U., Sidikov A.A., Skrek S.V. (2014) *Dermatopathology of inflammatory skin diseases.* Tasklent: Geotar, 208 p. (in Russian)
2. Fett N., Werth V.P. (2011) Update on morphea Part 1. Epidemiology, clinical presentation and pathogenesis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 64, no 2, pp. 217–228.
3. Nasyrov R.A., Rodionov A.N., Zaslavsky D.V., Chuprov I.N., Kolobukhov P.V., Egorova Yu.S., Sidikov A.A. (2015) *Diffuse diseases of the connective tissue: clinic and morphology of the lesions.* Saint-Petersburg: Navoi, 160 p. (in Russian).
4. Zaslavsky D.V., Sidikov A.A., Garyutkina L.V., Sadykov A.I., Chuprov I.N., Kozlova D.V. (2020) New aspects of the pathogenesis of localized scleroderma: practical basis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*, vol. 23(4), pp. 227–37. doi: https://doi.org/10.17816/dv48907
5. Draznin M. (2018) The "line sign" is a rapid and efficient diagnostic "test" for morphea: clinicopathological study of 73 cases. *Am. J. Dermatopathol.,* vol. 40, no 12, pp. 873–878.
6. Rongioletti F., Ferreli C., Atzori L., et all. (2018) Scleroderma with an update about clinico-pathological correlation. *G Ital Dermatol Venereol.*, vol. 153(2), pp. 208–215. doi: 10.23736/S0392-0488.18.05922-9
7. Asano Y., Fujimoto M., Ishikawa O., et all. (2018) Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of localized scleroderma. *J Dermatol.,* vol. 45(7), pp. 755–780. doi: 10.1111/1346-8138.14161

Подана/Submitted: 29.11.2021
Принята/Accepted: 17.12.2021
Контакты/Contacts: venerology@gmail.com

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

DOI: https://doi.org/10.34883/PI.2021.7.4.021
УДК 616.5

Маркевич Е.Б., Станько Э.П., Хворик Д.Ф.
Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Markevich E., Stanko E., Khvorik D.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Псориаз, ассоциированный с психическими расстройствами: обзор литературы

Psoriasis Associated with Mental Disorders: A Literature Review

Резюме

Проблемы взаимосвязи психического здоровья и кожи изучаются давно. Существуют разные мнения относительно того, что влияет первично – псориаз на состояние психики или изменения психического здоровья пациентов – на развитие дерматоза. В настоящее время регистрируется рост заболеваемости псориазом, ассоциированным с психическими расстройствами, что, в свою очередь, обусловливает повышенный интерес к психосоматическим болезням и все чаще приводит пациентов с данной патологией к психодерматологу. У пациентов, страдающих псориазом, часто выявляются психосоциальные проблемы, вследствие которых увеличивается риск возникновения нарушений эмоциональной регуляции, и, как результат, они выступают одним из звеньев в формировании и развитии данного заболевания. В патогенезе псориаза можно выделить генетическую и иммунологическую составляющие. За реализацию генетической программы, приводящей к манифестации псориатического процесса, отвечает нейроэндокринная система, реакция которой на стресс выступает так называемым посредником между внешней средой и кожным покровом. В данной статье представлен литературный обзор на тему вклада психических расстройств в патогенез псориатической болезни.
Ключевые слова: кожа, псориаз, стресс, тревожность, депрессия, кортизол, ДГЭА-С, нейропептиды.

Abstract

The problems of the relationship between mental health and skin have been studied for a long time. There are different opinions as to what influences primary psoriasis on the state of the psyche or changes in the mental health of patients lead to the development of dermatosis. Currently, there is an increase in the incidence of psoriasis associated with mental disorders, which, in turn, causes an increased interest in psychosomatic diseases and increasingly leads patients with this pathology to a psychodermatologist. Patients suffering from psoriasis often have psychosocial problems, as a result of which the risk of violations of emotional regulation increases and, as a result, they act as one of the links in the formation and development of this disease. In the pathogenesis of psoriasis, genetic and immunological components can be distinguished. The neuro-endocrine system is responsible for the implementation of the genetic program leading to the manifestation of the psoriatic process, the reaction of which.
Keywords: skin, psoriasis, stress, anxiety, depression, cortisol, DHEA-C, neuropeptides.

■ ВВЕДЕНИЕ

Псориаз является одной из наиболее актуальных проблем современной психодерматологии, что обусловлено его распространенностью, хроническим рецидивирующим течением заболевания, особенностями клинических проявлений и вынужденной необходимостью в постоянном лечении. Являясь одним из самых распространенных в мире хронических дерматозов, он негативно влияет на социальный статус пациентов и их межличностные взаимоотношения, создает ощутимые препятствия в повседневной жизни, снижает работоспособность и социальную активность пациентов, приводит к существенному ухудшению их качества жизни, что и определяет медико-социальную значимость проблемы [3].

Проблема взаимосвязи психики и кожи как предмет научного познания уходит корнями далеко в историю человечества. Издавна врачами отмечалось особое место психического компонента в структуре целого ряда кожных заболеваний. Отголоски подобного подхода можно найти еще в трудах Гиппократа, который, формулируя идею о природе человеческой сущности в виде четырех основополагающих черт характера, отметил единые формирующие механизмы и для кожных заболеваний. В связи с этим для дерматолога определенный интерес представляют так называемые психосоматические болезни [52].

Эпидемиология псориаза

В мире псориазом страдает около 125 млн человек. Он представляет собой одну из наиболее тяжелых болезней кожи, распространенность которой достаточно велика и составляет в среднем 3% от всех заболеваний кожи и подкожной клетчатки, в связи с чем в настоящее время особое внимание уделяется ведению, наблюдению и терапии пациентов с данной патологией [53]. В разных регионах распространенность псориаза варьирует от 0,6 до 11%, и наиболее высока она среди этнических групп Северной Европы. Псориаз чаще встречается в умеренных и холодных климатических условиях и реже в тропическом климате. Среди европейцев псориазом страдают в среднем 2–3% населения: в Скандинавии – 7–8%, Дании – 5–6%, Германии – 4%, России – 2–3%, Северной Европе – 2–3%. В США и Канаде распространенность заболевания составляет 2–3%, в Великобритании – 2%. Менее, чем в европейских странах, псориаз распространен в Китае (0,37%) и Кувейте (0,11%) [3, 18].

В Республике Беларусь заболеваемость папулосквамозными нарушениями занимает одно из лидирующих мест среди всей кожной патологии. Так, в 2016 г. частота встречаемости составила 6,9% случаев, в 2017 г. – 7,4% случаев, в 2018 г. – 7,0% случаев, в 2019 г. – 6,0% случаев, в 2020 г. – 10,1% случаев среди всех дерматозов. При анализе показателей общей заболеваемости населения Гродненской области болезнями кожи и подкожно-жировой клетчатки получены следующие данные: в 2016 г. кожная патология встречалась в 3174 случаях на 100 тыс. населения, при этом в г. Гродно 841 пациент с псориазом находился на диспансерном учете; в 2017 г. дерматологическая патология выявлена в 2434 случаях на 100 тыс. населения по области, в г. Гродно 1145 пациентов с псориазом находились на диспансерном учете; в 2018 г. заболеваемость кожными болезнями по Гродненскому региону составила

2813 случаев на 100 тыс. населения, из них 1199 пациентов с псориазом на диспансерном учете; в 2019 г. зарегистрировано 3155 пациентов с кожной патологией на 100 тыс. населения, 1625 состояли на диспансерном учете с псориазом; в 2020 г. выявлено 2838 пациентов с болезнями кожи и подкожно-жировой клетчатки на 100 тыс. населения, 1032 пациента с псориазом находились на диспансерном учете.

Высокий уровень заболеваемости псориазом на нынешнем этапе развития цивилизации объясняется стремительным темпом жизни общества, увеличением эмоциональной нагрузки, требующей огромных нервных и интеллектуальных усилий, в результате чего нередко возникают «ножницы» между возможностями биологической природы человека и условиями жизни. Исходя из этого, псориаз нередко относят к группе так называемых болезней цивилизации [3].

Псориаз является хроническим дерматозом мультифакторной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, в патогенезе которого важную роль играют иммунные нарушения. Заболевание развивается как следствие неадекватной активации клеточного звена иммунитета, вызывающей воспалительный процесс с Th1-цитокиновым профилем [44].

К псориазу склонны лица в любом возрасте, чаще всего он возникает у людей от 15 до 35 лет, в равной степени у мужчин и женщин. Среди взрослого населения псориаз выявляется в 2 раза чаще, чем среди детей. Городские жители болеют дерматозом чаще, чем сельское население. После достижения 20-летнего возраста увеличивается число вновь заболевших [26, 38].

Одной из распространенных форм заболевания является инфильтративно-бляшечная. Пустулезный, каплевидный, эритродермический псориаз являются достаточно редкими формами дерматоза. Показано, что 95% пациентов составляют лица с вульгарным псориазом, а 5% – с пустулезным. Из них у 16% выявляется поражение ногтевых пластин в виде наперстковидной истыканности, подногтевого гиперкератоза и онихолизиса [38].

Примерно у 2/3 пациентов с псориазом заболевание протекает в легкой форме с поражением менее 3% поверхности кожи, у 1/3 – характеризуется среднетяжелым или тяжелым рецидивирующим течением и может сопровождаться развитием псориатического артрита, частота встречаемости которого в популяции пациентов с псориазом достигает 30–40% [2, 26, 53].

Основными факторами риска развития заболевания являются наследственная предрасположенность, инфекционные заболевания, травмы, стресс, употребление алкоголя и курение. Данные из анамнеза об отягощенной наследственности отмечены у 30% пациентов, в том числе у пациентов с дебютом псориаза до 30-летнего возраста. Выделяют три возрастных периода максимальной вероятности возникновения заболевания: пубертатный период, возраст около 30 лет и 50 лет. Медиана возраста начала заболевания составляет 28 лет. Средний возраст возникновения заболевания у детей – 10–11 лет. Позднее начало заболевания (в возрасте старше 60 лет) встречается у 3,2% пациентов, при этом заболевание, как правило, протекает с более благоприятным течением [38, 53].

Роль психических расстройств в этиопатогенезе псориаза

В последние годы наблюдается рост заболеваемости хроническими дерматозами, в том числе и псориазом, при котором регистрируется высокая распространенность психических расстройств [6, 36]. В связи с этим наибольший интерес для дерматолога представляют психосоматические болезни – соматические расстройства, которые возникают под влиянием или при участии эмоционального напряжения, в частности психических воздействий, испытанных пациентом с кожной патологией в прошлом или в настоящее время. При хронических дерматозах, по мнению некоторых исследователей, чаще, чем при других заболеваниях, возникают психические расстройства, приводящие таких пациентов в сферу профессиональной деятельности психодерматолога. Отнесение псориаза к разряду психосоматических заболеваний кожи основано на огромном клиническом материале, позволяющем проследить очевидную взаимосвязь между эмоционально-стрессовыми ситуациями и манифестацией дерматоза [36, 52]. Психосоматические механизмы определяют возникновение кожных симптомов в результате воздействия внутренних или внешних психологических факторов, а чаще их совокупности. В этих случаях причина заболевания находится в области влияния психического компонента, который лежит в основе нарушения соматических функций. О «вторичности» дерматоза можно говорить не только при стрессовых, травматичных событиях, но и в первую очередь при выявлении внутриличностных противоречий и определенных личностных характеристик, способствующих снижению адаптационных возможностей индивидуума и затрудняющих формирование проблемно-решающего поведения [16].

При псориазе психические расстройства рассматривают не просто как ситуационно обусловленные состояния, связанные с наличием высыпаний на коже (в том числе на ее открытых участках и в чувствительных областях), а ассоциируют с системным иммунным воспалением в организме пациентов. Взаимосвязь между психикой и состоянием кожи может быть частично объяснена взаимоотношением нейроэндокринной и иммунной систем, так называемой нейро-иммуно-кожно-эндокринной системой (NICE). Установлено, что некоторые воспалительные заболевания кожи и психические состояния дестабилизируют NICE-систему [2, 43].

Различные расстройства в психодерматологии можно разделить на две категории: по типу психодерматологического расстройства или по лежащему в основе психическому расстройству. Типы психодерматологических расстройств включают психофизиологические, первичные и вторичные психические расстройства, а также кожные сенсорные расстройства. Психические расстройства включают тревогу, депрессию, обсессивно-компульсивное расстройство, а также психотические расстройства. В структуре психической патологии пациентов, страдающих кожными заболеваниями, депрессии составляют 60–80%, расстройства личности – 40–60%, тревожные расстройства – до 30% [16, 27].

В то же время во многих исследованиях показаны не только психосоматические, но и соматопсихические механизмы, поскольку кожные заболевания, в особенности те, которые приводят к косметическому дефекту и дискомфортным ощущениям, способствуют развитию

психических расстройств. В таком случае дерматоз является не следствием, а причиной возникновения и развития психических нарушений, вызывает у пациента беспокойство, приводит к развитию хронического стресса, что, в свою очередь, ухудшает течение болезни. Не случайно до 5% лиц с псориазом страдают выраженными депрессивными расстройствами [16, 26].

Психопатологическая симптоматика у пациентов с псориазом чаще всего представлена эмоциональной неустойчивостью, тревожностью, раздражительностью, депрессией. Факторами, способствующими развитию психических расстройств при псориазе, являются социальная тревога, страх инвалидизации, длительность, упорство и непредсказуемость течения заболевания, тягостные ощущения зуда и боли, внешне заметный и уродующий характер высыпаний [6, 36, 40]. Длительное течение псориаза влечет за собой нарушение сна, аппетита, депрессию при одновременном снижении качества жизни пациентов, в том числе за счет психологической составляющей. В результате возникает своеобразный «порочный круг» – псориатическая болезнь [28, 33].

Одной из причин, обостряющих псориаз, служит стресс. Стрессовые события очень часто называются пациентами причиной появления или обострения болезни, 60% пациентов утверждали, что стресс, эмоциональное напряжение, психические травмы были причинными факторами для развития заболевания [10, 26, 28, 40]. Значимая роль психоэмоционального стресса в манифестации и формировании обострений хронических кожных заболеваний неоднократно подчеркивается в ряде публикаций. Возникающее у пациентов с псориазом невротическое состояние может быть первичным, если оно предшествует появлению кожного заболевания, или вторичным, когда является результатом имеющегося дерматоза и приводит к психологическим проблемам, усугубляющим психическое состояние пациентов. У лиц с псориазом обнаружены существенные различия в способности противостоять стрессам и справляться с их последствиями. В свою очередь, переживания и эмоциональное напряжение, психогенные факторы, снижающие качество жизни пациентов, отрицательно влияют на течение патологического процесса и эффективность терапии псориаза [8, 26].

К отличительным личностным чертам пациентов с псориазом можно отнести неустойчивое эмоциональное состояние, повышенную тревожность, ипохондрию и мнительность, конфликтность, что приводит к значительной психологической дезадаптации и нарушениям межличностных отношений, а впоследствии и к определенной социальной изоляции. Связь между алекситимией и различными заболеваниями позволяет предположить, что она может представлять собой фактор риска для их развития, вероятно, потому что усиливает стрессовые реакции за счет вегетативной дисрегуляции. Эти пациенты демонстрируют более высокий уровень соматизации, межличностной чувствительности, тревожности и фобической тревожности по сравнению с пациентами, не страдающими алекситимией. Повышенная распространенность алекситимии у пациентов с псориазом может привести к недооценке депрессии и суицидальности [29, 31, 32].

У пациентов с псориазом часто встречаются психосоциальные проблемы, такие как стыд, гнев, беспокойство, трудности в повседневной

деятельности и общественной жизни. Все проблемы были связаны с тяжестью псориаза и депрессией или тревогой. Стыд, беспокойство и раздражение чаще встречались у женщин, чем у мужчин, а стыд и гнев были связаны с низким уровнем образования. Учитывая психосоциальные последствия псориаза, существует высокий риск нарушения эмоциональной регуляции, которая включает в себя осознание, понимание и принятие эмоций, умение контролировать импульсивное поведение, действие согласно поставленным целям при переживании негативных эмоций и использование стратегий эмоциональной регуляции, соответствующих различным ситуациям. Отсутствие любого из этих навыков может указывать на трудности эмоциональной регуляции [1, 37, 39].

В последние годы значительно повысился интерес специалистов к проблеме тревожности и депрессии при дерматозах. У 13,1% пациентов с псориазом наблюдаются тревожные расстройства. Показано, что личностная тревожность у пациентов, страдающих псориазом, выше реактивной. Реактивная тревожность характеризуется напряжением, беспокойством, нервозностью, нарушением внимания, иногда – тонкой координации и бывает вызвана какой-либо конкретной ситуацией. Очень высокая личностная тревожность прямо коррелирует с наличием невротического конфликта, эмоциональными, невротическими срывами и психосоматическими заболеваниями [2, 33, 40].

Депрессию принято считать коморбидным псориазу состоянием, которое не просто сопутствует дерматозу, а имеет общие с ним патогенетические особенности, обусловленные развитием системного иммуновоспалительного процесса в организме. Высокий уровень психологического стресса, негативные представления о своей внешности и более низкий уровень эмоциональной и социальной поддержки, наличие других сопутствующих заболеваний являются факторами, предрасполагающими к развитию депрессии при псориазе. Исключением могут быть более молодые пациенты с тяжелым псориазом, у которых сам псориаз служит фактором риска. Высокая частота коморбидной депрессии у пациентов с псориазом характеризуется плохой приверженностью к лечению, отрицательным терапевтическим ответом и худшими результатами. Результаты некоторых исследований показывают, что женщины были более склонны к депрессивным симптомам и психологическим расстройствам. Возможной причиной высокой распространенности депрессии у пациентов с псориазом при анализе самооценки может быть чрезмерный акцент на внешности. Также пациенты с ранним началом псориаза были значительно более депрессивными и тревожными, чем пациенты с поздним началом [2, 32, 51].

Таким образом, у лиц с псориазом наблюдается значительная частота тревожных, депрессивных расстройств как психогенного, так и соматогенного характера, невротического уровня, а также расстройств личности, что подчеркивает необходимость проведения психодиагностических исследований у пациентов с данной патологией и применения в лечении наряду с традиционными медикаментозными методами психологической коррекции и психотерапии [33, 36]. В некоторых исследованиях показано, что псориаз, занимающий четвертое место среди причин возникновения депрессии, является единственным кожным

заболеванием, связанным с повышенной частотой суицидальных мыслей. Причины этого повышенного риска многочисленны и связаны как с биологическими изменениями, так и с негативным влиянием на самооценку и качество жизни. Биологические изменения, снижение самооценки и качества жизни могут привести к клиническому диагнозу депрессии, а также к повышенной суицидальности. Концептуально суицидальность делится на 3 категории: суицидальные мысли, попытка самоубийства и завершенное самоубийство. В целом попытку самоубийства и завершенный суицид называют суицидальным поведением [31, 34]. В доступной литературе выделяют несколько факторов риска повышенного суицидального поведения у пациентов с псориазом. Эти факторы риска включают молодой возраст, сопутствующее психическое расстройство, более тяжелое течение заболевания. При оценке связи между псориазом и попыткой самоубийства было обнаружено, что пациенты с псориазом чаще пытались совершить самоубийство, чем лица контрольной группы [41, 45].

Большинство пациентов с псориазом средней и тяжелой степени (96%) сообщили о зуде. Зуд – это клинически важный симптом псориаза, который оказывает большое влияние на качество жизни. Существуют исследования, показывающие, что пациенты с псориазом с сильным зудом имеют более высокие баллы по шкале депрессии и тревоги, а также у них выявляют такие черты характера, как соматическая тревога, озлобленность, недоверие и физическая агрессивность. Также выявлена прямая положительная связь между выраженностью кожного зуда и тяжестью депрессии у пациентов с псориазом. Сильный зуд может способствовать возникновению негативного аффективного состояния, а депрессия может усилить восприятие зуда и быть предрасполагающим фактором [30, 37].

Роль некоторых биологически активных веществ в патогенезе псориаза

Особое внимание в современных исследованиях, посвященных влиянию средового стресса на здоровье человека, уделяется соотношению кортизол/дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С) [47, 48]. Обычно повышение уровня кортизола расценивают как индикатор наличия стресса. Действительно, содержание кортизола при остром стрессе повышается, это можно рассматривать как ответ на депрессивное состояние [43, 50]. Следовательно, наличие связи между депрессией и повышением секреции кортизола не вызывает сомнений. При этом увеличение тяжести депрессивных состояний способствует снижению индекса кортизол/ДГЭА-С [4, 35].

Результаты метаобзоров свидетельствуют о том, что повышенная продукция кортизола чаще наблюдается при депрессивных состояниях, тогда как посттравматические стрессовые расстройства, синдром хронического напряжения и психологическое истощение ассоциируются с тенденцией к снижению уровня кортизола. Более высокий базальный уровень кортизола во время ожидания стресса связан с более высокой алекситимией [12, 21].

Из всего вышеотмеченного можно сделать вывод о том, что статистически значимый повышенный уровень кортизола, достоверное

снижение содержания ДГЭА-С и соотношения ДГЭА-С/кортизол у лиц с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций, возможно, характеризуют данный тип реагирования как острую стрессовую реакцию организма на психотравмирующую ситуацию, которая протекает на гормональном, клеточном и личностном уровнях. У лиц с диссоциативными расстройствами концентрации кортизола, ДГЭА-С и соотношение ДГЭА-С/кортизол не отличаются от данных показателей в группе психически здоровых лиц [11].

В исследованиях показано, что стресс может также провоцировать экзацербацию псориаза путем стимуляции высвобождения различных противовоспалительных олигопептидов (нейропептидов), таких как субстанция P, пептид, связанный с геном кальцитонина, вазоактивный интестинальный пептид, нейропептид Y, а также соматостатина из дермальных нервных окончаний. Для качественного и количественного определения содержания нейромедиаторов в биосубстратах существуют такие лабораторные методы исследования, как иммуногистохимический, иммунофлюоресцентный, иммуноферментный, метод полимеразной цепной реакции [5, 13].

Нейропептиды – биологически активные вещества, имеющие в своей структуре от 2 до 50–60 аминокислотных остатков, синтезирующихся преимущественно в центральной или периферической нервной системе и оказывающих влияние на ее функции. Отдельное внимание стоит уделить субстанции P и пептиду, связанному с геном кальцитонина, являющимся одними из наиболее часто встречающихся в коже. Данные вещества продуцируются окончаниями нервных С-волокон [1, 7, 9]. Субстанция P стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток с последующим усиленным образованием новых кровеносных сосудов, а также обладает сосудорасширяющим действием, изменяет проницаемость капилляров в сторону увеличения и тем самым вызывает сосудистую реакцию по типу эритемы и отека кожи с преимущественным вовлечением в данный процесс посткапиллярных венул [15, 46, 49], которые обладают адгезионными свойствами для лимфоцитов и отвечают за их выход в очаг воспаления. Субстанция P способна вызывать усиление экспрессии молекул клеточной адгезии IcAM-1 и VcAM-1 на эндотелиоцитах, обеспечивает выход из кровеносного русла в ткани лимфоцитов и эозинофилов, стимулирует активацию тучных клеток, эозинофилов, макрофагов, лимфоцитов, а также натуральных киллеров с повышением их цитотоксических свойств. Под действием субстанции P происходит индуцирование продукции многих цитокинов, дегрануляция тучных клеток. Эти процессы приводят к выделению нейропептидов из сенсорных окончаний нервов, увеличивая уровень субстанции P [23]. Под действием субстанции P повышается пролиферация кератиноцитов, фибробластов и эндотелиальных клеток, усиливается созревание и функциональная активность дендритных клеток. Таким образом, субстанция P является первичным медиатором воспаления [24, 25, 33, 43].

Пептид, связанный с геном кальцитонина, способствует длительному расширению артериол с развитием стойкой эритемы, высвобождению гистамина путем дегрануляции тучных клеток, принимает участие в стимуляции пролиферации кератиноцитов [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время сочетание тяжелого течения псориаза с психическими расстройствами скорее правило, чем исключение. На фоне псориаза часто развиваются тревожные, депрессивные расстройства как психогенного, так и соматогенного характера, расстройства личности, что подтверждает целесообразность проведения психодиагностических исследований у пациентов с данной патологией и применения наряду с традиционными медикаментозными методами психологической коррекции и психотерапии.

Применение только медикаментозных методов лечения приводит к утяжелению течения сочетанной патологии, ухудшению ее прогноза, росту расходов на лечение, что в конечном итоге приводит к полипрагмазии. Одновременное назначение большого количества лекарственных препаратов делает невозможным контроль над эффективностью терапии, увеличивает материальные затраты, а у пациентов пожилого возраста приводит к резкому росту местных и системных нежелательных эффектов. Вышеописанная сочетанная патология должна нацеливать врача-дерматовенеролога на персонифицированный, а не на болезньориентированный подход к диагностике, лечению, профилактике и прогнозу псориаза, ассоциированного с психическими расстройствами.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Маркевич Е.Б.; редактирование, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования – Хворик Д.Ф., Станько Э.П.

Authors' contribution: concept and design of the study, collection, processing, writing – Markevich E.; editing, final approval of the version of the article for publication – Khvorik D., Stanko E.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Almeida V. (2017) Emotion regulation in patients with psoriasis: correlates of disability, clinical dimensions, and psychopathology symptoms. *Int. J. Behav. Med.,* no 24, pp. 563–570. doi: 10.1007/s12529-016-9617-0.
2. Bakulev A.L. (2019) Psoriasis: clinical features, risk factors and associated comorbid conditions. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya,* no 28 (1), pp. 35–39. doi: 10.32756/0869-5490-2019-1-35-39. (in Russian)
3. Beisebaeva U.T., Al'menova L.T., Khabizhanov A.B. (2018) The influence of the prevalence of the skin process on the dermatological index of the quality of life of patients with psoriasis. *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta,* no 3, pp. 457–459. (in Russian)
4. Cepuch G., Wojtas K., Zych B. (2014) Assessment of emotional state of psoriasis patients and the degree of acceptance of the disease. *Fam. Med. Prim. Care Rev.,* no 16, pp. 85–87.
5. Chikin V.V. (2012) Modern methodological approaches to the study of the role of neurotransmitters in the pathogenesis of chronic inflammatory skin diseases accompanied by itching. *Vestnik dermatologii i venerologii,* no 5, pp. 30–36. (in Russian)
6. Choi J.E., Di Nardo A. (2018) Skin neurogenic inflammation. *Semin Immunopathol.,* no 40 (3), pp. 249–259. doi: 10.1007/s00281-018-0675-z.
7. Dontsova E.V. (2015) Psychoneuroendocrine features in patients with psoriasis. *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei,* no 5, pp. 34–37. (in Russian)
8. Fleming P., Bai J.W., Pratt M. (2017) The prevalence of anxiety in patients with psoriasis: a systematic review of observational studies and clinical trials. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.,* no 31, pp. 798–807. doi: 10.1111/jdv.13891.
9. Gibbs B.F., Patsinakidis N., Raap U. (2019) Role of the pruritic cytokine IL-31 in autoimmune skin diseases. *Front Immunol.,* no 10, p. 1383. doi: 10.3389/fimmu.2019.01383.
10. Gross J.J., Jazaieri H. (2014) Emotion, emotion regulation and psychopathology. *Clin. Psychol. Sci.,* no 2, pp. 387–401.
11. Hrehorów E., Salomon J., Matusiak Ł. (2012) Patients with psoriasis feel stigmatized. *Acta Derm. Venereol.,* no 92, pp. 67–72. doi: 10.2340/00015555-1193.
12. Innamorati M., Quinto R.M., Imperatori C. (2016) Health-related quality of life and its association with alexithymia and difficulties in emotion regulation in patients with psoriasis. *Compr. Psychiatry,* no 70, pp. 200–208. doi: 10.1016/j.comppsych.2016.08.001.
13. Jafferany M., Patel A. (2019) Understanding psychocutaneous disease: psychosocial and psychoneuroimmunologic perspectives. *Int. J. Dermatol,* no 59, pp. 8–15. doi: 10.1111/ijd.14629.

14. Jensen P., Ahlehoff O., Egeberg A. (2016) Psoriasis and new-onset depression: a danish nationwide cohort study. *Acta Derm. Venereol.,* no 96, pp. 39–42. doi: 10.2340/00015555-2183.
15. Jose M.R., Menon S.B. (2017) Cognitive emotional regulation, perceived stress and psychological general well-being in patients with skin diseases: a comparative study. *Int. J. Indian Psychol.,* no 4, pp. 5–19. doi: 10.25215/0404.002.
16. Karavaeva T.A., Korolkova T.N. (2018) Psychological mechanisms and psychosomatic relationships in various dermatoses. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya,* no 5, pp. 7–17. (in Russian)
17. Klimov E., Tretiakov A., Rudko O. (2018) Psychodermatology: The molecular relationship between psoriasis and anxiety disorder. *Acta. Derm. Venereol.,* no 27, pp. 179–183. doi: 10.15570/actaapa.2018.38.
18. Klyutova A.S., Mergalieva A.M. (2020) Dynamics of the prevalence and incidence of psoriasis for the period from 2013 to 2017 in Russia and the Orenburg region. *Ehnigma*, no 19, pp. 141–148. (in Russian)
19. Kodji X., Aubdool A.A., Brain S.D. (2016) Evidence for physiological and pathological roles for sensory nerves in the microvasculature and skin. *Curr Res Transl Med.,* no 64 (4), pp. 195–201. doi: 10.1016/j.retram.2016.09.002.
20. Korkoliakou P., Efstathiou V., Giannopoulou I. (2017) Psychopathology and alexithymia in patients with psoriasis. *An. Bras. Dermatol.,* no 92, pp. 510–515.
21. Kozlov A.I., Kozlova M.A. (2014) Cortisol as a stress marker. *Fiziologiya cheloveka,* no 40 (2), pp. 123–136. (in Russian)
22. Kubanova A.A. (2014) Neurotrophins and neuropeptides as inflammatory mediators in chronic dermatoses. *Vestnik dermatologii i venerologii,* no 6, pp. 57–61. (in Russian)
23. Kwon C.W., Fried R.G., Nousari Y.F. (2018) Psoriasis: Psychosomatic, somatopsychic, or both? *Clin Dermatol.,* no 36 (6), pp. 698–703. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.08.009.
24. Lahousen T., Kupfer J., Gieler U. (2016) Differences between psoriasis patients and skin-healthy controls concerning appraisal of touching, shame and disgust. *Acta Derm. Venereol.,* no 96, pp. 78–82.
25. Lamb R.C., Matcham F., Turner M.A. (2017) Screening for anxiety and depression in people with psoriasis: a cross-sectional study in a tertiary referral setting. *Br. J. Dermatol.,* no 176, pp. 1028–1034. doi: 10.1111/bjd.14833.
26. Latypova A.F. (2019) Psoriasis is a mysterious disease of the Egyptian pharaohs. *Innovatsionnye tekhnologii v farmatsii,* pp. 495–499. (in Russian)
27. Leon A., Levin E.C., Koo J.Y. (2013) Psychodermatology: an overview. *Semin. Cutan. Med. Surg.,* no 32 (2), pp. 64–67. doi: 10.12788/j.sder.0002.
28. Lutsenko A.V. (2019) Identification of the features of the development of mental disorders in patients with psoriasis. *Sinergiya Nauk.,* no 33, pp. 540–549. (in Russian)
29. Matyushenko V.P. (2019) Analysis of associated psychoemotional disorders in patients with advanced psoriasis in the acute stage and their impact on the quality of life. *Dermatologiya ta venerologiya,* no 86 (4), pp. 30–33. (in Russian)
30. Mehta D., Granstein R.D. (2019) Immunoregulatory effects of neuropeptides on endothelial cells: relevance to dermatological disorders. *Dermatology*, no 235 (3), pp. 175–186. doi: 10.1159/000496538.
31. Nicholas M., Gooderham M. (2017) Psoriasis, depression, and suicidality. *Skin therapy letter,* no 22 (3), pp. 1–4.
32. Panasiti M.S., Ponsi G., Violani C. (2020) Emotions, alexithymia and emotion regulation in patients with psoriasis. *Front. In psychol.,* no 1, p. 836. doi: 10.3389/fpsyg.2020.00836.
33. Petrova N.N., Smirnova I.O., Likhonos L.M. (2013) Comparative evaluation of different approaches to the treatment of patients with psoriasis. *Obozrenie psikhiatrii i meditsinskoi psikhologii,* no 1, pp. 63–70. (in Russian)
34. Pompili M., Innamorati M., Erbuto D. (2016) Psychiatric comorbidity and suicide risk in patients with psoriasis. *Eur. Psychiatry,* no 33, pp. 395–396. doi: 10.1177/0300060515593253.
35. Pondeljak N., Lugović-Mihić L. (2020) Stress-induced interaction of skin immune cells, hormones, and neurotransmitters. *Clin Ther.,* no 42 (5), pp. 757–770. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.03.008.
36. Ponsi G., Monachesi B., Panasiti V. (2019) Physiological and behavioral reactivity to social exclusion: a functional infrared thermal imaging study in patients with psoriasis. *J. Neurophysiol.,* no 121, pp. 38–49. doi: 10.1152/jn.00555.2018.
37. Remröd Ch., Sjöström K., Svensson A. (2015) Pruritus in psoriasis: a study of personality traits, depression and anxiety. *Acta. Derm. Venereol.,* no 95, pp. 439–443. doi: 10.2340/00015555-1975.
38. Rysbekova D.E., Beisebaeva U.T., Mashkunova O.V. (2019) Quality of life in comorbid conditions in patients with psoriasis. *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta,* no 4, pp. 44–49. (in Russian)
39. Sampogna F., Tabolli S., Abeni D. (2012) Living with psoriasis: prevalence of shame, anger, worry, and problems in daily activities and social life. *Acta. Derm. Venereol.,* no 92, pp. 299–303. doi: 10.2340/00015555-1273.
40. Sandoval-Talamantes A.K., Gómez-González B.A., Uriarte-Mayorga D.F. (2020) Neurotransmitters, neuropeptides and their receptors interact with immune response in healthy and psoriatic skin. *Neuropeptides,* no 79: 102004. doi: 10.1016/j.npep.2019.102004.
41. Singh S. (2017) Psoriasis and suicidality: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology,* no 77, pp. 425–440. doi: 10.1016/j.jaad.2017.05.019.
42. Smol'yannikova V.A. (2015) The role of expression of neuropeptides, neutrophils and their receptors in the skin in the pathogenesis of dermatoses. *Arkhiv patologii,* no 4, pp. 33–39. (in Russian)
43. Sobolev V.V. (2017) Psychodermatology: the molecular community of psoriasis and anxiety disorder. *Ehffektivnaya farmakoterapiya,* no 15, pp. 10–15. (in Russian)
44. Stepovaya A.M. (2019) Socio-hygienic, pathogenetic, clinical aspects of the quality of life of patients suffering from psoriasis. *Izvestiya Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii,* no 2, pp. 186–191. (in Russian)
45. Sydney E.L., Jeffrey M.C., Roger S.H. (2018) Psoriasis and suicidality: a review of the literature. *Dermatologic Therapy,* no 32. doi: 10.1111/dth.12771.
46. Talamonti M., Galluzzo M., Servoli S. (2017) Alexithymia and plaque psoriasis: preliminary investigation in a clinical sample of 250 Patients. *Dermatology,* no 232, pp. 648–654. doi: 10.1159/000453661.
47. Tokarev A.R. (2019) Neuro-cytokine mechanisms of acute stress. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii,* no 3, pp. 194–204. (in Russian)
48. Tuchina O.P., Sidorova M.V., Turkin A.V. (2018) Molecular mechanisms of initiation and development of neuroinflammation in the model of post-traumatic stress disorder. *Geny i Kletki,* no 13 (2), pp. 47–55. (in Russian)
49. Van Beugen S., van Middendorp H., Ferwerda M. (2017) Predictors of perceived stigmatization in patients with psoriasis. *Br. J. Dermatol.,* no 176, pp. 687–694. doi: 10.1111/bjd.14875.
50. Warnecke C., Manousaridis I., Herr R. (2011) Cardiovascular and metabolic risk profile in German patients with moderate and severe psoriasis: a case control study. *Eur. J. Dermatol.,* no 21 (5), pp. 761–770.
51. Wojtyna E. (2017) Gender, body image and social support: biopsychosocial determinants of depression among patients with psoriasis. *Acta. Derm. Venereol.,* no 97, pp. 91–97. doi: 10.2340/00015555-2483.
52. Zhang X., He Y. (2020) The role of nociceptive neurons in the pathogenesis of psoriasis. *Front Immunol.,* no 11, p. 1984. doi: 10.3389/fimmu.2020.01984.
53. Znamenskaya L.F. (2012) The incidence and prevalence of psoriasis in the Russian Federation. *Vestnik dermatologii i venerologii,* no 5, pp. 20–29. (in Russian)

Подана/Submitted: 17.11.2021
Принята/Accepted: 17.12.2021
Контакты/Contacts: elenamarkevich056@gmail.com

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

DOI: https://doi.org/10.34883/PI.2021.7.4.022
УДК 615.5

Солметова М.Н.[1], Ваисов А.Ш.[2], Гафур-Ахунов М.А.[3], Аллаева М.Д.[4]
[1] Республиканская кожно-венерологическая клиническая больница, Ташкент, Узбекистан
[2] Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан
[3] Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент, Узбекистан
[4] Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Узбекистан

Solmetova M.[1], Vaisov A.[2], Gafur-Akhunov M.[3], Allaeva M.[4]
[1] Republican Dermatovenerologic Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan
[2] Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan
[3] Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers, Tashkent, Uzbekistan
[4] Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Uzbekistan

Дерматоскопические критерии пигментной формы базальноклеточного рака кожи у представителей азиатской расы в Ташкенте

Dermatoscopic Criteria for the Pigmented form of Basal Cell Skin Cancer in Representatives of the Asian Race in Tashkent

Резюме

В данной статье описана пигментная форма базальноклеточного рака кожи (БКРК), которая чаще встречается среди азиатов и представляет порой серьезную диагностическую задачу. В связи с чем большое значение в практике дерматоонколога приобретает дерматоскопия, которая помогает клиницистам отличить пигментный БКРК от других доброкачественных и злокачественных пигментных новообразований кожи. Проведена клинико-морфологическая и дерматоскопическая корреляция пигментных форм БКРК на примере пяти клинических случаев.
Ключевые слова: БКРК, пигментная форма БКРК, дерматоскопия, дерматоскопические критерии пигментной формы БКРК.

Abstract

This article describes a pigmented form of basal cell skin cancer (BCSC), which is more common among Asians and is sometimes a serious diagnostic challenge. In this connection, dermatoscopy is of great importance in the practice of a dermato-oncologist, which helps clinicians to distinguish pigmented BCSC from other benign and malignant pigmented skin neoplasms. Clinical, morphological and dermatoscopic correlation of pigment forms of BCSC was carried out, using the example of five clinical cases.
Keywords: BCSC, pigment form of BCSC, dermatoscopy, dermatoscopic criteria for the pigmented form of BCSC.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

■ ВВЕДЕНИЕ

Дерматоонкология, возникшая из насущной потребности дерматологов и онкологов в дифференцированном подходе к новообразованиям кожи, одной из своих основополагающих задач рассматривает внедрение в клиническую практику знаний этиоморфологических особенностей конкретной нозологической формы опухолевого поражения кожных покровов [1].

Со времен становления современной онкологии камнем преткновения между двумя дисциплинами – онкологией и дерматологией стала проблема ранней диагностики меланомы – агрессивной пигментной опухоли кожи, клинически протекающей как саркоматозная опухоль, что обусловлено ее морфогенезом, при котором в период эмбрионального развития происходит мезенхимально-эпителиальный переход (англ. Mesenchymal-epithelial transition), т. е. изначально мезенхимальная клетка группируется в эпителиальных слоях покровных тканей [2].

Начальное клиническое проявление меланомы внешне неотличимо от благоприятно текущей, но редко встречающейся (6% от всех базальноклеточных типов рака кожи (БКРК) [1]) его пигментной формы, что приводит к ряду случаев как ложноотрицательной, так и ложноположительной диагностики.

Современные технологии, а именно иммуногистохимические, позволили улучшить дифференциальную диагностику этих опухолей, однако уже после оперативного вмешательства. В то же время грамотно интерпретированная цифровая дерматоскопическая картина на этапе предварительной дифференциальной диагностики может установить правильный диагноз без дорогостоящих диагностических методов, утяжеляющих экономическое бремя рака, ощутимо уменьшая косметический урон, наносимый визуальному образу пациента. И напротив, установление грозного заболевания – меланомы – на ранних стадиях позволит предупредить фатальные последствия диагностической ошибки и добиться благоприятного прогноза.

На этапах уточняющей дооперационной диагностики при установлении диагноза БКРК разработаны параллели между визуальным осмотром и последующей патоморфологической природой опухоли. При этом многие авторы придерживаются клинико-патологической классификации БКРК, которая включает: узловой, поверхностный, склеродермоформный и пигментный варианты [3, 4].

В последние десятилетия физикальный осмотр опухоли кожи предполагает обязательное применение метода дерматоскопии. Дермоскопия – это неинвазивный метод, повышающий точность диагностики как пигментированных кожных поражений, так и непигментированных дерматологических заболеваний [5, 6]. Возможности современной цифровой дерматоскопии таковы, что позволяют выявлять зарождающиеся кожные поражения, незаметные невооруженным глазом, и в последующем динамически наблюдать и архивировать полученные высокоточные изображения [6].

Дерматоскопическая картина пигментированного варианта БКРК, первоначально описанная Menzies и соавт. [7], основана на отсутствии

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

пигментированной сети и наличии не менее одного из шести положительных морфологических признаков БКРК:

- изъязвление;
- скопление пигмента в виде кленового листа;
- сине-серые глобулы;
- синие яйцевидные гнезда (сине-голубые овоидные структуры);
- ветвящиеся древовидные телеангиоэктазии;
- области по типу колеса со спицами.

По мнению авторитетных авторов (Сойер Г. Питер, Залаудек Айрис, Гофман-Велленгоф Райнер и др.), освоение знаний данных дерматоскопических критериев поможет как избежать случаев ложноположительной диагностики меланомы, так и улучшит раннее распознавание БКРК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основой для изучения состояния диагностики и уровня заболеваемости пигментной формой БКРК послужили данные Канцер-регистра г. Ташкента, данные патоморфологических лабораторий Ташкентского городского филиала РСНПМЦ онкологии и радиологии, а также Республиканской кожно-венерологической клинической больницы МЗ РУз.

Как указано выше, второй клинической базой для исследований было выбрано дерматологическое лечебно-диагностическое учреждение – Республиканская кожно-венерологическая клиническая больница, где на основе анализа обращаемости пациентов в кабинет дерматолога в течение 4 лет (2018–2021 гг.) с различными новообразованиями кожи после комплексного клинико-анамнестического и дерматоскопического обследования была отобрана группа пациентов (n=50) с гистологически верифицированным диагнозом пигментной формы БКРК. Из этой группы отслежена судьба пятерых пациентов – как на клинико-диагностическом этапе, так и на этапе окончательной

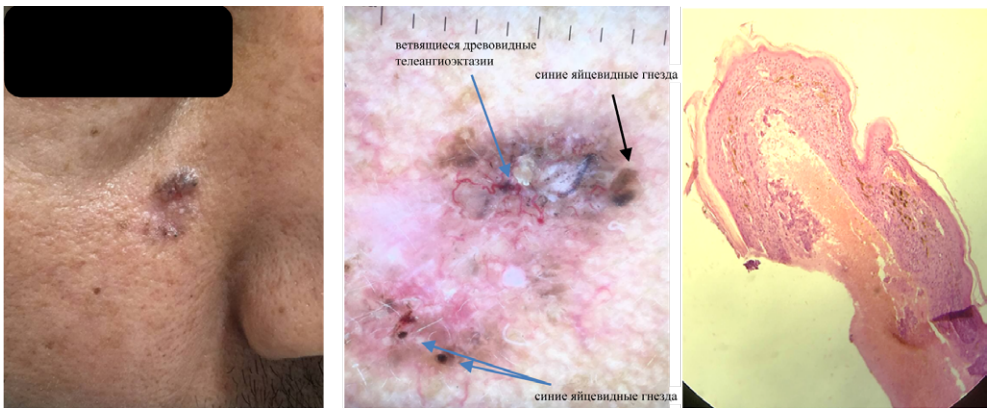


Рис. 1. Пациент А, клиническая картина, дерматоскопические особенности, патогистологическая картина

Fig. 1. Patient A, clinical picture, dermatoscopic features, pathohistological picture

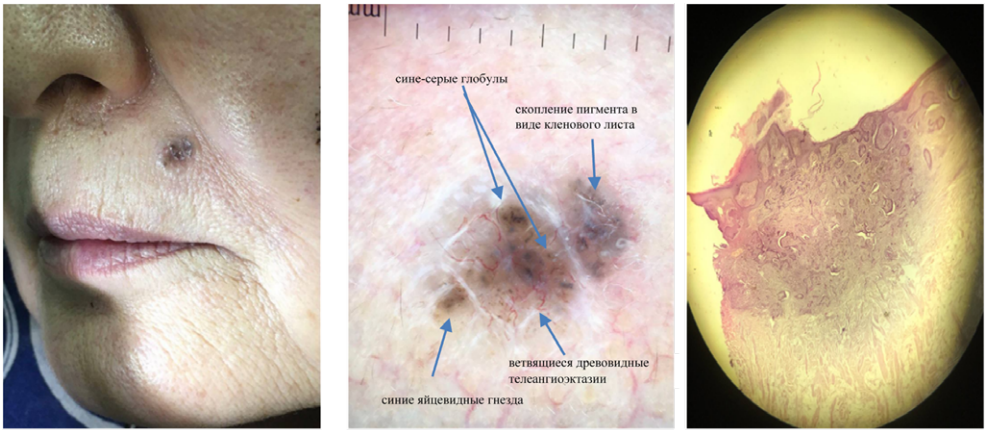


Рис. 2. Пациент В, клиническая картина, дерматоскопические особенности, патогистологическая картина

Fig. 2. Patient B, clinical picture, dermatoscopic features, pathohistological picture

патоморфологической диагностики удаленного пигментного новообразования. В приведенных клинических случаях (2 мужчин, 3 женщины) пациенты имели кожные пигментные новообразования, клинически подозрительные на предмет диагноза – пигментный тип БКРК. Автором, официально обученным дерматоскопистом, проведено дерматоскопическое обследование с последующей балльной оценкой пигментного новообразования кожи по общепринятым современным критериям (дерматоскопическая модель Мензиса для диагностики пигментированного варианта БКРК) [7]. Цифровые фотографии новообразований были сделаны с использованием дерматоскопического

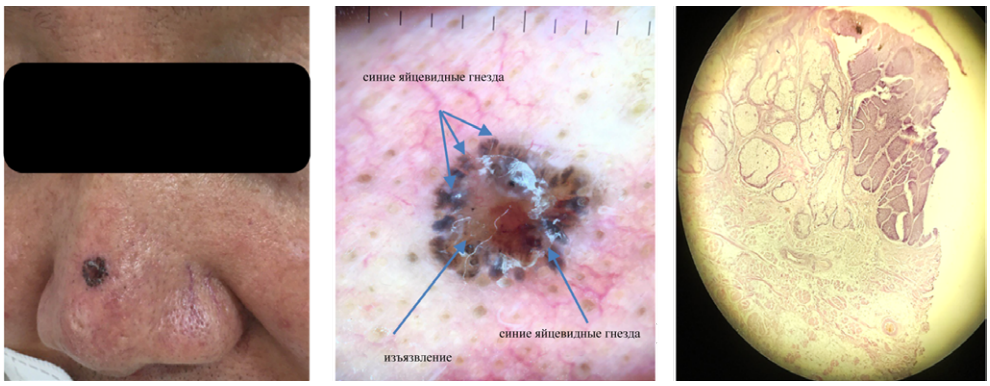


Рис. 3. Пациент С, клиническая картина, дерматоскопические особенности, патогистологическая картина

Fig. 3. Patient C, clinical picture, dermatoscopic features, pathohistological picture

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

аппарата Dermlite DL 1 (3Gen, Сан-Хосе, Калифорния, США). Клинико-дерматоскопические заключения сопоставлены с результатами гистопатологической интерпретации полученного биопсийного материала во всех пяти случаях. Для биопсии кожи использовали инцизионный способ взятия материала. Окрашивание гистопрепаратов – по стандарту гематоксилин-эозином. Результаты патоморфологических исследований автор оценивал и систематизировал в соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей кожи (WHO Skin tumors, 2018, ICD-O).

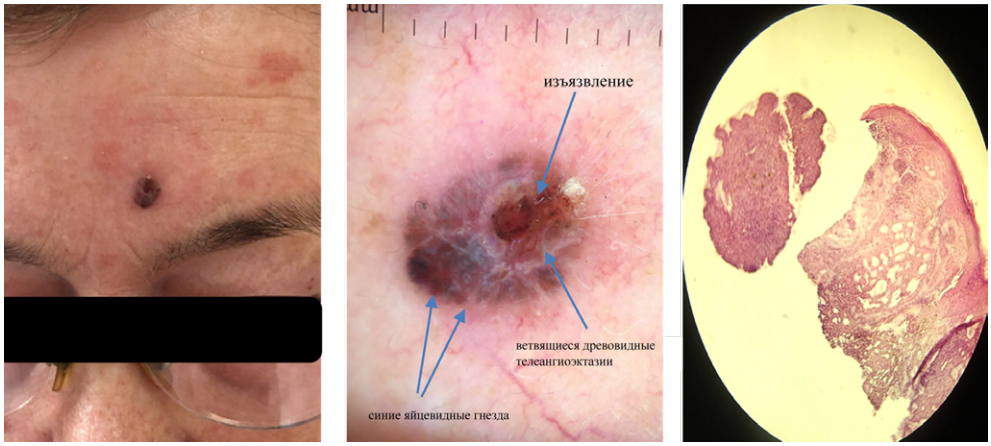


Рис. 4. Пациент D, клиническая картина, дерматоскопические особенности, патогистологическая картина

Fig. 4. Patient D, clinical picture, dermatoscopic features, pathohistological picture

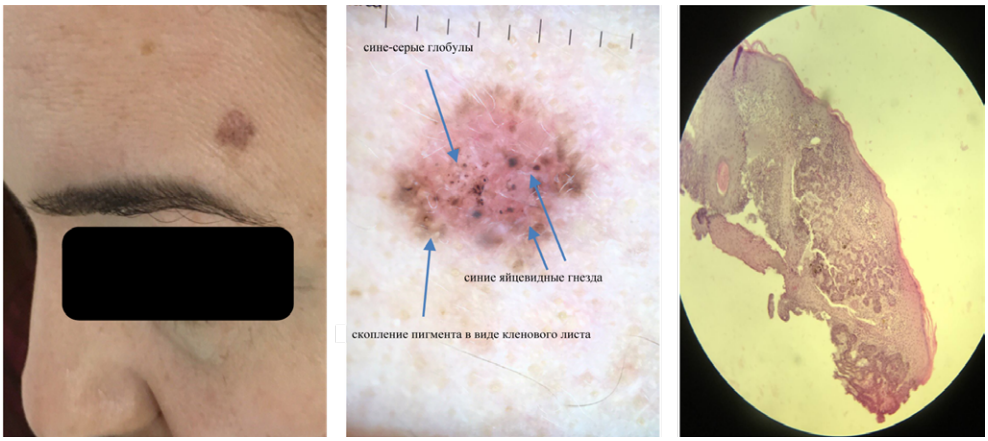
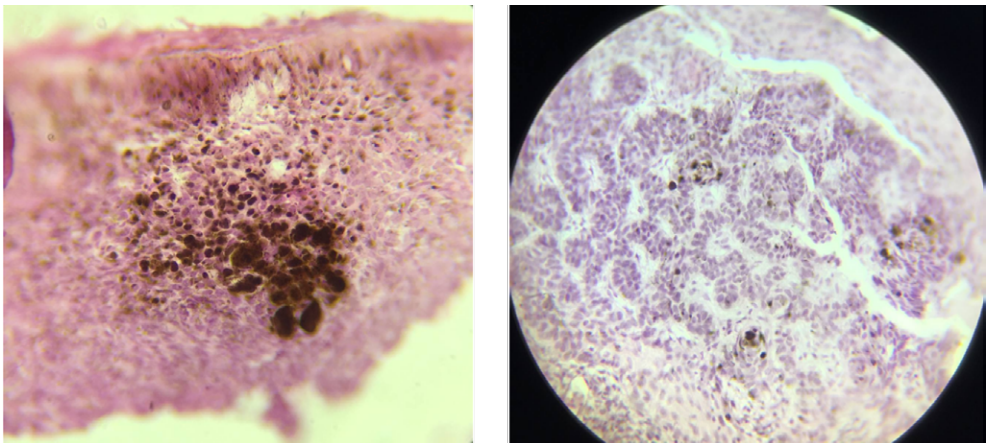


Рис. 5. Пациент E, клиническая картина, дерматоскопические особенности, патогистологическая картина

Fig. 5. Patient E, clinical picture, dermatoscopic features, pathohistological picture



A **B**

Рис. 6. Патогистологические особенности пигментной формы БКРК (2 пациента). Изображение А – пациент 3, изображение В – пациент 5. Окраска гематоксилин-эозин, 100-кратное увеличение, отмечается гнездное скопление базалоидных клеток с палисадными периферическими клетками, в опухолевых инфильтратах отмечается скопление пигмента

Fig. 6. Pathohistological features of the pigmented form of basal cell skin carcinoma (2 patients) Image A was taken from patient 3 while image B was taken from patient 5. Hematoxylin-eosin staining x100, a nested cluster of basaloid cells with palisaded peripheral cells is noted, pigment accumulation in tumour infiltrates is noted

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За 2018–2019 гг. в Ташкенте на учет первично взято 89 случаев (табл. 1) меланомы кожи и 727 случаев рака кожи (в том числе губы и вульвы). Таким образом, примерное соотношение первичной регистрации рака кожи и меланомы составляет 8 к 1. При раке кожи (n=727) морфологически в 16,8% случаев (n=122) установлен плоскоклеточный рак, в остальных 83,2% случаев (n=605) установлен БКРК, у части которых (358 случаев) гистопрепараты были доступны для гистотипирования постфактум.

Статистический анализ данных Канцер-регистра г. Ташкента подтвердил мировые данные по лидерству базальноклеточного рака кожи, который в нашем исследовании составил в общем объеме онкодерматологической заболеваемости до 72,5% случаев.

При анализе (табл. 2) прогистотипированных случаев БКРК основную массу составил солидный гистотип – 44,7%, а наиболее редкую форму гистотипа составил пигментный – 5,3%, что несколько коррелирует с литературными данными частоты встречаемости пигментной базалиомы – 6%.

Патогистологическая картина была относительно однотипна (рис. 6): во всех случаях обнаружено скопление большого количества меланофагов с высоким содержанием гранул меланина, опухолевые клетки состоят из недифференцированных базалоидных клеток с периферически частокольно вытянутыми клетками, местами отмечаются ретракционные щели вокруг опухолевого инфильтрата.

Клинико-дерматоскопическая картина отличалась некоторой вариабельностью (табл. 3).

Таблица 1
Первично зарегистрированные заболевания кожи в Ташкенте за 2018–2019 гг., по данным Канцер-регистра Ташкентского филиала РНПМЦОиР

Table 1
Primary registered skin diseases in Tashkent in 2018–2019 according to Cancer registry of Tashkent branch of Republican Specialized Scientific and practical Medical Center of Oncology and Radiology

Злокачественные образования кожи	Абс.	%
БКРК	605	72,5
Дерматофибросаркома	4	0,5
Саркома Капоши	15	1,8
Меланома	89	10,7
ПКРК	122	14,6
Итого	835	100,0

Примечание: БКРК – базальноклеточный рак кожи, ПКРК – плоскоклеточный рак кожи.

Таблица 2
Результат гистотипирования БКРК (из 605 случаев доступно БКРК-гистотипированию n=358)

Table 2
BCSC histotyping result (out of 605 cases available BCSC histotyping n=358)

Наименование гистотипа БКРК*	Абс.	%
Пигментный	19	5,3
Поверхностный	19	5,3
Морфеа	49	13,7
Метатипический рак	37	10,3
Микронодулярный	25	7,0
Солидный	160	44,7
Солидно-аденоидная базалиома	49	13,7
Итого	358	100,0

Примечание: * была использована классификация WHO Skin tumors, 2018, ICD-O.

Эта серия случаев продемонстрировала 100%-ную эффективность дерматоскопии как неинвазивного диагностического метода, позволяющего клиницистам на дооперационном этапе дифференцировать пигментированный БКРК от других пигментных поражений (меланомы, себорейного кератоза, доброкачественных меланоцитарных невусов). В приведенных клинических случаях мы могли наблюдать классические дерматоскопические особенности пигментированного БКРК, которые соответствовали описанию в текущей литературе и хорошо коррелировали с их гистопатологическими характеристиками. Крупные сине-серые яйцевидные гнезда постоянно встречались, присутствуя во всех пяти поражениях, тогда как сосудистых структур, таких как ветвящаяся телеангиоэктазия, было меньше (A, B, C, D). Это согласуется с выводами нескольких исследователей, которые сообщили о более низкой частоте сосудистых структур при пигментированном БКРК по сравнению с их непигментированными аналогами [8, 9]. Кроме того, большие сине-серые яйцевидные гнезда представляют собой пигментации в более глубоких слоях дермы, которые соответствуют гистопатологическим данным больших четко очерченных опухолевых гнезд со скоплением пигмента, распространяющиеся в собственно дерму, как показано на

Таблица 3
Клиническая и дерматоскопическая оценка пигментной формы БКРК

Table 3
Clinical and dermatoscopic evaluation of pigmented BCSC

Пациент	Локализация образования	Клиническая характеристика	Дерматоскопические особенности
A, муж., 1981 г. р., узбек	Лицо, правая щека	0,7×1,0 см яйцевидный темный коричневая папула с зоной регресса (фиброзирования)	Синие яйцевидные гнезда (сине-голубые овоидные структуры); сине-серые глобулы; ветвящиеся древовидные телеангиоэктазии
B, жен., 1960 г. р., узбечка	Лицо, ниже левой ноздри	0,5×0,7 см, округлой формы пигментная папула	Скопление пигмента в виде кленового листа; сине-серые глобулы; синие яйцевидные гнезда (сине-голубые овоидные структуры); ветвящиеся древовидные телеангиоэктазии
C, муж., 1965 г. р., кореец	Лицо, нос	0,4×0,5 см, пигментная папула округлой формы с изъязвлением	Синие яйцевидные гнезда (сине-голубые овоидные структуры); изъязвление
D, жен., 1957 г. р., татарка	Лицо, лоб	0,5×0,7 см, пигментная папула с изъязвлением	Синие яйцевидные гнезда (сине-голубые овоидные структуры); изъязвление; ветвящиеся древовидные телеангиоэктазии
E, жен., 1977 г. р., татарка	Лицо, висок слева	0,7×0,8 см, неоднородное пигментное пятно	Скопление пигмента в виде кленового листа; сине-серые глобулы; синие яйцевидные гнезда (сине-голубые овоидные структуры)

Примечания: жен. – женщина, муж. – мужчина, см – сантиметр.

рис. 6 [10–12]. Пигментация в виде кленового листа была обнаружена в 2 случаях (B, E), тогда как изъязвление (C, D) и сине-серые глобулы (A, B, E) в 3 случаях. Дермоскопия облегчает визуализацию поверхностных структур кожи, расположенных внутри эпидермиса, дермо-эпидермального соединения и сосочкового слоя дермы, которые в противном случае не видны невооруженному глазу [13, 14]. Это достигается за счет объединения повышенного проникновения света в очаг поражения кожи с увеличением.

В настоящее время существует три типа дерматоскопических методик: классические, или стандартный контакт; поляризованный контакт и поляризованный бесконтактный, в совокупности позволяющие врачу оценить морфологические структуры кожи с различными преломляющими свойствами. Помимо того, удобство, доступность и высокая разрешающая способность современной цифровой дерматоскопии с вовлечением больших возможностей облачных технологий (телемедицина, компьютерное архивирование и т. д.) уменьшают количество ненужных биопсий (т. е. соотношение доброкачественных и злокачественных иссеченных) путем разработки и внедрения в дерматологическую практику дифференциально-диагностических паттернов, позволяющих

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

установить доброкачественную или злокачественную природу кожного новообразования [14, 15].

Прогнозируемый рост заболеваемости раком кожи и, соответственно, его экономического бремени как у представителей европеоидной, так и азиатской расы, глобальное старение населения с увеличением слоя пожилого населения – более подверженного злокачественным заболеваниям [17–20], настоятельно требуют внедрения дерматоскопии в рутинную врачебную практику для обеспечения всеобъемлющего охвата нарастающего потока пациентов со сложной дерматоонкологической патологией.

■ ВЫВОДЫ

Наше исследование демонстрирует важность современной цифровой дерматоскопии на этапах уточняющей диагностики пигментного новообразования кожи, обеспечивающей раннее выявление редкой, но агрессивной опухоли – меланомы, которая, по нашим исследованиям, имеет высокую частоту встречаемости среди населения Ташкента: 1 случай меланомы на 8 случаев рака кожи. В то же время более распространенный и доброкачественно протекающий базальноклеточный рак, а именно его пигментный гистотип, клинически неотличим от грозной меланомы. По нашим исследованиям, частота пигментного гистотипа БКРК составила 5,3%.

При анализе ситуации по состоянию качества гистологических исследований в повседневной практике онкоцентра установлен чувствительно высокий процент гистологических заключений БКРК без проведенного гистотипирования, что указывает на необходимость внедрения обязательности его в рутинную практику отечественной дерматоонкологии в соответствии с мировыми стандартами WHO Skin tumors, 2018, ICD-O.

На примере описанных выше клинических случаев пигментного БКРК доказано, что дерматоскопия на практике позволяет на дооперационном этапе дифференцировать природу пигментного новообразования – меланома это или пигментный гистотип БКРК, и обеспечить разработку эффективной лечебной тактики с целью предупреждения в будущем развития рецидива или пролонгации заболевания.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Incidence, mortality and prevalence Worldwide in 2008. Global cancer statistic. IARC*. Available at: http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp
2. Deepadarshan K., Mallikarjun M., Noshin N. Abdu Epithelial-mesenchymal transition and tumour invasion. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(12):2153–60.
3. Roewert-Huber J., Lange-Asschenfeldt B., Stockfleth E., Kerl H. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2007;157 Suppl 2:47–51.
4. Altamura D., Menzies S.W., Argenziano G., Zalaudek I., Soyer H.P., Sera F. Dermatoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:67–75.
5. Salerni G., Cecilia N., Cabrini F., Kolm I., Carrera C., Alós L. Plantar basal cell carcinoma in a patient with xeroderma pigmentosum. Importance of dermoscopy for early diagnosis of non-pigmented skin cancer. *Br J Dermatol.* 2011;165:1143–5.
6. Zalaudek I., Argenziano G., Leinweber B., Citarella L., HofmannWellenhof R., Malvehy J. Dermoscopy of Bowen's disease. *Br J Dermatol.* 2004;150:1112–6.
7. Menzies S.W., Westerhoff K., Rabinovitz H., Kopf A.W., McCarthy W.H., Katz B. Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2000;136:1012–6.

8. Altamura D., Menzies S.W., Argenziano G., Zalaudek I., Soyer H.P., Sera F. Dermatoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:67–75.
9. Micantonio T., Gulia A., Altobelli E., Di Cesare A., Fidanza R., Riitano A. Vascular patterns in basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2011; 25:358–61.
10. Lallas A., Apalla Z., Argenziano G., Longo C., Moscarella E., Specchio F. The dermatoscopic universe of basal cell carcinoma. *Dermatol Pract Concept.* 2014;4:11–24.
11. Tabanlioglu Onan D., Sahin S., Gököz Ö., Erkin G., Çakir B., Elçin G. Correlation between the dermatoscopic and histopathological features of pigmented basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2010; 24:1317–25.
12. Demirtasoglu M., Ilknur T., Lebe B., Kusku E., Akarsu S., Özkan S. Evaluation of dermoscopic and histopathologic features and their correlations in pigmented basal cell carcinomas. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2006; 20:916–20.
13. Lallas A., Argenziano G., Kyrgidis A., Apalla Z., Moscarella E., Longo C. (2014) Dermoscopy uncovers clinically undetectable pigmentation in basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 170:192–5.
14. Marghoob A.A., Usatine R.P., Jaimes N. (2013) Dermoscopy for the family physician. *Am Fam Physician*. 88:441–50.
15. Carli P., De Giorgi V., Crocetti E., Mannone F., Massi D., Chiarugi A. Improvement of malignant/benign ratio in excised melanocytic lesions in the «dermoscopy era»: a retrospective study 1997–2001. *Br J Dermatol.* 2004;150:687–92.
16. Sng J., Koh D., Siong W.C., Choo T.B. Skin cancer trends among Asians living in Singapore from 1968 to 2006. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:426–32.
17. Agbai O.N., Buster K., Sanchez M., Hernandez C., Kundu R.V., Chiu M. Skin cancer and photoprotection in people of color: a review and recommendations for physicians and the public. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:748–62.
18. Menzies S.W., Emery J., Staples M., Davies S., McAvoy B., Fletcher J. Impact of dermoscopy and short-term sequential digital dermoscopy imaging for the management of pigmented lesions in primary care: a sequential intervention trial. *Br J Dermatol.* 2009;161:1270–7.
19. Chuprov I., Sydikov A., Zaslavsky D., Nasyrov R. *Dermatooncopathology. Illustrated guide for doctors*. Moscow, 2021; 528.
20. Rodionov A., Zaslavsky D., Chuprov I., Nasyrov R., Zaitsev V., Ibragimov K., Sydikov A., Skrek S. *Dermatopathology of inflammatory skin diseases.* Tashkent, 2014; 208.

Подана/Submitted: 07.12.2021
Принята/Accepted: 17.12.2021
Контакты/Contacts: solmetova.malika@gmail.com

БОЛЬШЕ НЕ НУЖНО ТРАТИТЬ ВРЕМЯ НА РЕГИСТРАЦИЮ!

«ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ» УПРАЗДНЯЮТ РЕГИСТРАЦИЮ НА САЙТЕ.
БОЛЬШЕ НИКАКОГО «LOG IN»!

Теперь все журналы вы можете скачивать
на сайте RECIPE.BY **БЕСПЛАТНО И БЕЗ РЕГИСТРАЦИИ.**

- Читайте обзоры оригинальных и экспериментальных исследований.
- Сравнивайте комментарии ведущих специалистов.
- Изучайте новые технологии диагностики и лечения.
- Перенимайте опыт коллег в нетипичных клинических случаях.

На печатные версии журналов вы можете подписаться через отделения РУП «Белпочта» или оформить подписку прямо на сайте издательства.

Для этого вам необходимо зарегистрироваться:

- заходим на сайт recipe.by;
- нажимаем «Регистрация» в правом верхнем углу и заполняем все поля;
- на главной странице сайта нажимаем «Посмотреть все журналы» и выбираем интересующий вас журнал;
- справа от обложки нажимаем «Оформить подписку»;
- выбираем период подписки и страну для отправки журналов, нажимаем «Оформить подписку»;
- ваша покупка появилась в корзине в правом верхнем углу, нажимайте на нее;
- в появившемся окне проверяем точность введенной информации, вписываем адрес доставки и нажимаем «Оформить заказ»;
- попадаем на сайт оплаты webpay.by, вводим всю необходимую информацию и оплачиваем;
- письмо с оплатой и информацией о подписке придет вам на почту, указанную при регистрации;
- по мере выхода журналов они будут отправляться по указанному адресу;
- при возникновении вопросов с вами может связаться наш специалист, поэтому обязательно указывайте ваш контактный телефон.

ТАКИМ ОБРАЗОМ ВЫ МОЖЕТЕ ПОДПИСЫВАТЬСЯ И НА ДРУГИЕ ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСТВА.

При возникновении вопросов вы можете связаться с нашим специалистом: podpiska@recipe.by, +375296330137.

Генферон®

Интерферон альфа-2b
Таурин
Бензокаин

ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА, В ТОМ ЧИСЛЕ ВО II И III ТРИМЕСТРАХ БЕРЕМЕННОСТИ

Интерферон альфа-2b оказывает противовирусное, иммуномодулирующее, антипролиферативное и антибактериальное действие[1]

Таурин способствует нормализации метаболизма в клетках и регенерации поврежденных тканей[1]

Бензокаин уменьшает боль, зуд и жжение, сопровождающие воспалительные заболевания урогенитального тракта[1]

ПРИ ВАГИНАЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ ГЕНФЕРОН® 1 000 000 МЕ, 500 000 МЕ ИЛИ 250 000 МЕ

- Повышает эффективность комплексной противомикробной терапии инфекций, передающихся половым путем[2]
- Способствует снижению частоты и тяжести гестационных осложнений[3]
- Положительно влияет на состояние местного иммунитета[3]
- Безопасен для матери и плода[2]

Суппозитории Генферон® с содержанием интерферона альфа-2b 1 000 000 МЕ и 500 000 МЕ применяются вагинально и/или ректально в зависимости от клинической ситуации

- При вагинальном применении высокая концентрация интерферона в очаге инфекции обеспечивает выраженный местный противовирусный, опосредованный антибактериальный, иммуномодулирующий и антипролиферативный эффекты
- При ректальном применении биодоступность интерферона составляет более 80%, что обеспечивает местное и системное действие

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Генферон.
2. Д. м. н., профессор Серова О.Ф. Сравнительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое проспективное исследование безопасности и эффективности препарата Генферон при лечении урогенитальных инфекций во 2 и 3 триместрах беременности. Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии.
3. Д. м. н., профессор Серова О.Ф. Дополнительное изучение эффективности комплексного лечения, включающего препараты Генферон, Вильпрафен и Тержинан, для лечения урогенитальных инфекций у беременных. Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии.

РЕКЛАМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ.

Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Клиническими исследованиями доказана безопасность применения при сроках беременности 13–40 недель. Применение в I триместре беременности противопоказано.

Минск, Беларусь, 220073, ул. Ольшевского, дом 20/11, оф. 510
Витебск, Беларусь, 210009, пр-т Фрунзе, дом 19

г. п. Бешенковичи, Витебская область, Беларусь. 211361, ул. Строителей, 3
info@nativita.com, www.nativita.com

NatiVita
Time for life

DOI: https://doi.org/10.34883/PI.2021.7.4.023
УДК 618.1-022.6-085.281.8.036

Жильцов И.В.[1], Занько Ю.В.[2], Голубев С.А.[3], Брухнов А.В.[3], Шнипов А.С.[3]
[1] Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь
[2] Центр семейного здоровья «БИНА», Витебск, Беларусь
[3] СООО «НАТИВИТА», Минск, Беларусь

Zhiltsov I.[1], Zanko Yu.[2], Golubev S.[3], Brukhnov A.[3], Shnipov A.[3]
[1] Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus
[2] Family Health Center "BINA", Vitebsk, Belarus
[3] JLLC "NATIVITA", Minsk, Belarus

Доказательная база применения препаратов альфа-интерферонов при вирусных инфекциях женских половых органов

Evidence Base for the Use of Alpha-Interferon Preparations in Viral Infections of Female Genital Organs

Резюме

В настоящее время реальная клиническая эффективность препаратов альфа-интерферонов, предназначенных для местного применения, при различных вирусных инфекциях – предмет интенсивных дискуссий медицинских специалистов. Мы проанализировали опубликованные результаты и качество клинических исследований, посвященных оценке клинической эффективности и безопасности препаратов альфа-интерферонов для местного применения при вирусных инфекциях аногенитальной зоны. В работах удовлетворительного методологического качества было показано, что препараты человеческого лейкоцитарного α-интерферона и рекомбинантного интерферона-α2b в виде гелей, кремов и растворов для местного применения способны оказывать лечебный эффект при поражениях слизистой оболочки женских половых органов, ассоциированных с вирусами папилломы человека и герпеса. При этом местное применение препаратов альфа-интерферонов безопасно: в ходе терапии нежелательные явления отмечались редко и имели незначительную выраженность. Тем не менее, следует принять во внимание, что размер изученных выборок в доступных клинических исследованиях невелик, что ограничивает надежность полученных результатов, несмотря на правильный дизайн и тщательность выполнения указанных исследований. Целесообразно дальнейшее изучение современных местных лекарственных форм рекомбинантного альфа-интерферона-α2b в условиях контролируемых клинических исследований и реальной клинической практики.

Ключевые слова: человеческий лейкоцитарный альфа-интерферон, рекомбинантный интерферон-α2b, лекарственные формы для местного применения, вирусные инфекции аногенитальной зоны, заболевания, передающиеся половым путем, рандомизированные контролируемые клинические исследования.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Abstract

Currently, the real clinical efficacy of alpha-interferon preparations for local use in various viral infections is a subject of intense discussion among medical specialists. We have analyzed the published results and the quality of clinical trials evaluating the clinical efficacy and safety of alpha interferon preparations for local use in viral infections of the anogenital zone. The works of satisfactory methodological quality have shown that human leukocyte α-interferon and recombinant interferon-α2b preparations in the form of gels, creams, and solutions for topical use can provide a therapeutic effect in the female genital organs mucous membrane lesions associated with human papillomavirus and herpes viruses. In addition, the local use of alpha-interferon preparations was safe: during therapy, adverse events were rarely observed and were of minor severity. However, we should consider that the sample size in the available clinical trials was small, which limited the reliability of the results obtained, despite the correct design and thoroughness of these studies. Further investigation of modern local dosage forms of recombinant alpha-interferons in controlled clinical trials and real clinical settings is needed.
Keywords: human leukocytic alpha-interferon, recombinant interferon-α2b, forms for topical use, viral infections of the mucosa of the anogenital zone, sexually transmitted diseases, randomized controlled clinical trials.

■ ВВЕДЕНИЕ

Интерфероны (ИФН) – группа сигнальных белков, принадлежащих к классу цитокинов, производимых и высвобождаемых клетками человека и животных в ответ на вторжение вирусов. Инфицированная вирусом клетка выделяет ИФН, заставляя соседние клетки повышать свою противовирусную защиту. Свое название ИФН получили из-за их способности «мешать» (англ. interfere) репликации вирусов, защищая клетки от вирусных инфекций [1, 2].

ИФН также обладают другими функциями: активируют иммунные клетки, такие как натуральные киллеры (NK-клетки) и макрофаги; неспецифически повышают противовирусную защиту организма путем активации механизма презентации вирусных антигенов за счет повышения синтеза молекул главного комплекса гистосовместимости (MHC). Определенные симптомы инфекций, такие как лихорадка, мышечная боль и гриппоподобные явления, также вызваны выработкой ИФН и других подобных цитокинов [3].

У животных и человека идентифицировано более 20 различных генов ИФН и соответствующих им белков. Их делят на три класса: ИФН типа I, ИФН типа II и ИФН типа III. Все три класса важны для борьбы с вирусными инфекциями и для регуляции иммунной системы [3, 4].

Интерфероны типа I включают в себя ИФН-α, ИФН-β, ИФН-ε, ИФН-к и ИФН-ω. ИФН типа I вырабатываются фибробластами и моноцитами, когда организм распознает вирус. После высвобождения ИФН типа I связываются со специфическим рецептором на клетках-мишенях, известным как рецептор ИФН-α/β, что приводит к синтезу белков, не позволяющих вирусу реплицировать свою РНК или ДНК. Различные препараты ИФН-α одобрены для лечения гепатитов B и C, а ИФН-β – для лечения рассеянного склероза [4, 5].

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Интерферон типа II – ИФН-γ, известный также как иммунный интерферон. ИФН типа II высвобождаются цитотоксическими Т-клетками, Т-хелперами 1-го типа (Th1) и блокируют пролиферацию Т-хелперов 2-го типа (Th2). Это приводит к подавлению иммунного ответа, регулируемого Th2, и дальнейшей индукции иммунного ответа, опосредуемого Th1.

Интерфероны типа III – ИФН-λ1, ИФН-λ2 и ИФН–λ3 – важны для развертывания защитной реакции организма при некоторых типах вирусных и грибковых инфекций.

Синтез ИФН I и III типов может быть индуцирован практически во всех типах клеток при распознавании цитоплазматическими и эндосомными рецепторами компонентов вирусов, в частности вирусных нуклеиновых кислот. Образование ИФН II типа индуцируется цитокинами, например, интерлейкином-12 (IL-12), и происходит в клетках системы иммунитета, таких как Т-клетки и NK-клетки [4].

Лекарственные препараты ИФН-α2 обладают противовирусным и противоопухолевым действием. Аминокислотная последовательность ИФН-α2 была впервые описана в лаборатории Чарльза Вейсмана в Цюрихском университете в 1980 году. Позднее ИФН-α2 был успешно воспроизведен при помощи рекомбинантного штамма E. coli, полученного в той же лаборатории [6]. К настоящему времени описано несколько альтернативных форм ИФН-α2, наиболее известными из них являются α2a и α2b [7].

Препараты ИФН-α2 были внедрены в клиническую практику по широкому кругу показаний: для лечения хронических вирусных гепатитов B и C, волосатоклеточного лейкоза, болезни Бехчета, хронического миелогенного лейкоза, множественной миеломы, фолликулярной лимфомы, карциноидной опухоли, мастоцитоза и злокачественной меланомы [8–11]. В последние 5–7 лет набирает силу дискуссия среди медицинских специалистов относительно реальной клинической эффективности препаратов ИФН-α2 (прежде всего ИФН-α2b для местного применения) в лечении различных вирусных инфекций.

Считается доказанным, что ИФН-α2 обладают умеренным противовирусным эффектом по отношению к вирусам гепатитов B и C [12, 13]. В этом случае препараты ИФН-α2 назначаются парентерально (преимущественно подкожно) и обладают широким спектром нежелательных реакций – наиболее частой является гриппоподобная реакция организма (высокая лихорадка, озноб, общая слабость, мышечные и суставные боли, головная боль, тошнота), наступающая через 15–30 минут после введения препарата и сохраняющаяся до 4–6 часов с момента его введения. Помимо этого, на фоне парентерального применения препаратов ИФН-α2 возможно появление или усугубление депрессии, обострение аутоиммунных процессов, а также декомпенсация цирроза печени, что обусловливает наличие ряда противопоказаний и ограничений при клиническом применении данных препаратов [14, 15].

Противовирусная эффективность различных лекарственных форм препаратов ИФН-α2 при других вирусных инфекциях, включая заболевания, передающиеся половым путем (первичные и рецидивирующие герпетические инфекции, папилломавирусные инфекции), подлежит обсуждению. Наиболее сомнительным представляется противовирусный

эффект препаратов ИФН-α2, назначаемых перорально. Считается, что пероральный прием препаратов ИФН-α2 с целью оказания ими системного противовирусного действия не эффективен, поскольку данные препараты не защищены от протеолитического воздействия ферментов желудочного сока. С другой стороны, разработка и внедрение в практику парентеральных лекарственных форм ИФН для лечения распространенных инфекций слизистых оболочек половых органов в амбулаторных условиях лишены клинического смысла.

При попадании на слизистые препараты ИФН-α2 могут оказывать прежде всего местный противовирусный эффект. Механизм природного действия ИФН-α2 именно таков: ИНФ продуцируются клетками, пораженными различными вирусами, и оказывают воздействие на непораженные клетки из своего непосредственного окружения, запуская в них ряд механизмов, препятствующих проникновению вируса внутрь клетки-мишени, репликации его генома и сборке вириона. Воздействие осуществляется через специфические рецепторы, располагающиеся на поверхности клеток, и реализуется через активацию ряда генов. В целом механизм действия ИФН-α2 сводится к следующему [4, 5]:

- индукторами ИФН-α2 являются вирусы, вирусные РНК/ДНК или липополисахариды; наиболее сильными индукторами интерферонов являются РНК-содержащие вирусы;
- при воздействии ИФН-α2 на непораженные клетки происходит активация группы генов, локализованных в 21-й хромосоме, что приводит к образованию более 20 новых внутриклеточных белков, способствующих возникновению резистентности к вирусам;
- начинается синтез двух ферментов, один из которых (протеинкиназа) опосредованно расщепляет вирусную РНК, а другой (2′,5′-олигоаденилатсинтетаза) также опосредованно тормозит синтез вирусных белков;
- происходит активация латентной эндорибонуклеазы, приводящая к разрушению вирусной РНК;
- увеличивается экспрессия белков 1-го класса МНС на всех видах клеток, тем самым улучшается распознавание инфицированных клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами;
- повышается экспрессия молекул 2-го класса МНС на антиген-презентирующих клетках, в результате чего улучшается презентация вирусных антигенов CD4+ лимфоцитам и активируются NK-клетки;
- стимулируется фагоцитоз [4, 5].

ИФН I типа индуцируют синтез ряда белков, которые препятствуют репликации вирусов, а также ограничивают распространение вирусов от клетки к клетке. Например, фермент 2′-5′-олигоаденилатсинтетаза активирует латентную рибонуклеазу L (RNase L), которая, в свою очередь, опосредует деградацию вирусной РНК. Другой фермент, РНК-активированная протеинкиназа, предотвращает рециклинг гуанозиндифосфата, что блокирует трансляцию вирусной РНК. Важными противовирусными белками, индуцируемыми ИФН I типа, являются ГТФазы (GTPases), которые ограничивают локализацию вирусного нуклеокапсида, активируют стимулированный интерфероном ген 15 (ISG15) и белок с трехчастным мотивом (TRIM), что препятствует высвобождению вирусных частиц из пораженной клетки, а также активируют белок APOBEC3,

который вызывает гипермутацию вирусной ДНК. Чтобы локализовать инфекцию, ИФН I типа также могут активировать апоптоз для уничтожения инфицированных вирусом клеток путем активации Fas-лиганда (FasL), PDL-1 и TRAIL [3–5].

Помимо активации противовирусного механизма в инфицированных клетках, ИФН I типа также могут ограничивать вирусную инфекцию, модулируя как врожденный, так и адаптивный иммунитет. ИФН I типа непосредственно активируют NK-клетки, повышая их цитотоксичность. Полное устранение внутриклеточной инфекции требует активации адаптивного иммунного ответа, ИФН I типа играют важную роль в этом процессе. ИФН I типа стимулируют созревание дендритных клеток (ДК), которые способствуют дифференцировке CD4+ Т-клеток в клетки Th1 или Th2. Исследования показали, что опытные ДК под воздействием ИФН I типа становятся способны к перекрестной презентации и стимулируют наивные CD8+ Т-клетки, что вызывает клональную экспансию (активную пролиферацию антиген-специфических лимфоцитов). Эти опытные ДК усиленно синтезируют хемокины, которые привлекают NK-, Т- и В-клетки к месту инфекции и вырабатывают IL-15, который важен для поддержания клеток памяти NK и CD8+. Все эти внутренние и внешние эффекты ИФН I типа подготавливают иммунную систему хозяина к выработке эффективного ответа против внутриклеточных патогенов [4].

Исходя из приведенных выше механизмов природного действия ИФН-α2, можно ожидать, что местное применение препаратов ИФН на слизистые оболочки может быть эффективным в лечении вирусных поражений, в особенности – вызванных РНК-вирусами [16], а также замедлять прогрессирование и распространение данных заболеваний, обеспечивая выздоровление.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск, анализ и обобщение результатов клинических исследований достаточно высокого методологического качества, посвященных оценке местного противовирусного эффекта лекарственных препаратов ИФН при вирусных инфекциях, поражающих слизистые оболочки женских половых органов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск публикаций результатов клинических исследований осуществлялся в электронных базах данных PubMed и Cochrane Library по ключевым словам «alpha interferon», «alfa interferon», «genital infections», «sexually transmitted infections»; срок окончания поиска – 01.08.2021.

Критериями включения явились исследования клинической эффективности и/или безопасности лекарственных препаратов ИФН (человеческого лейкоцитарного α-интерферона и рекомбинантного ИФН-α2b) для местного применения, выполненные с участием пациентов женского пола с вирусными поражениями аногенитальной зоны. Дизайн исследований – сравнительные рандомизированные клинические исследования (РКИ), а также их систематические обзоры и метаанализы. Включались либо полнотекстовые англоязычные публикации, либо публикации, имеющие достаточно подробное и структурированное резюме на английском языке.

Для оценки качества клинического исследования использовались следующие критерии:

1. Достаточный объем выборки – количество пациентов n ≥150 в каждой из групп сравнения; наличие в тексте публикации методики расчета размера выборки, исходя из желаемой мощности исследования.
2. Однородность изучаемых случаев (включение в исследование пациентов с ограниченным количеством нозологий, сопоставимых по степени тяжести и срокам развития).
3. Рандомизация надежным способом при распределении пациентов по группам сравнения.
4. Сокрытие результатов рандомизации (ослепление), в идеале – двойной слепой дизайн клинического исследования.
5. Идентичность терапии, проводимой в контрольной группе, таковой в опытной группе, за исключением испытуемого препарата, вместо которого назначалось идентичное по виду и режиму дозирования плацебо.
6. Методологически правильная статистическая обработка результатов исследования (принцип «intention-to-treat» – с включением в анализ всех пациентов, определенных в группу лечения вне зависимости от его завершения).
7. Независимость клинического исследования.

При этом методологический уровень исследования расценивался как высокий при соответствии всем указанным критериям качества. К работам среднего методологического качества были отнесены исследования с выборкой, незначительно отличавшейся от рекомендованной в меньшую сторону, при наличии рандомизации, по крайней мере простого слепого дизайна, а также плацебо-контроля или активного контроля. Исследования низкого методологического качества (не соответствовавшие указанным выше критериям среднего качества) в дальнейший анализ не включались.

Из анализа исключались статьи, опубликованные на национальных языках, не имеющие ни полнотекстовой версии, ни информативного резюме, а также протоколы выполняемых в настоящее время клинических испытаний, опубликованные без окончательных либо промежуточных результатов. Также из анализа исключались публикации, не являющиеся клиническими исследованиями (лабораторные исследования, выполненные in vitro, патофизиологические исследования, морфологические исследования).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенный по заранее определенному алгоритму первичный скрининг записей в международных базах научных публикаций выявил 48 уникальных (неповторяющихся) РКИ, посвященных изучению клинической эффективности и/или безопасности препаратов человеческого лейкоцитарного α-интерферона и ИФН-α2b для местного применения при лечении вирусных инфекций слизистой оболочки женских половых органов. В ходе анализа найденных публикаций было выявлено, что 14 публикаций не имели прямого отношения к теме настоящего обзора, 5 опубликованных исследований были выполнены исключительно

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

на мужчинах, в 19 публикациях описывалась эффективность препаратов ИФН, применяемых системно (подкожно либо внутримышечно), в 2 случаях имело место дублирование одной и той же публикации в разных журналах, 4 публикации были исключены из дальнейшего анализа ввиду их неприемлемо низкого методологического качества. При этом обобщающих работ, представляющих собой систематические обзоры и/или метаанализы оригинальных исследований по данной проблеме, нами выявлено не было.

Таким образом, по результатам оценки качества работ согласно предварительно сформулированным критериям для дальнейшего анализа было отобрано 5 публикаций РКИ. Все они представляли собой исследования среднего методологического качества. Работы были посвящены лечению аногенитальных бородавок, включая интравагинальные, папилломавирусного вагинита и цервицита, а также первичных герпетических поражений слизистой оболочки вульвы и влагалища. Препараты ИФН назначались местно в виде кремов, гелей, растворов. Ниже представлены основные результаты указанных РКИ.

1. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [17]. Цель – определение клинической эффективности и переносимости лейкоцитарного человеческого ИФН-α (2×10^6 МЕ/г) в виде гидрофильного крема для лечения генитальных кондилом. Предварительно отобранные пациентки азиатского происхождения (n=150) в возрасте 18–40 лет (в среднем 22,5 года) с клиническим и подтвержденным биопсией диагнозом остроконечных кондилом (в среднем по 2,64 кондиломы на пациентку), преимущественно – плоских влагалищных кондилом, были случайным образом разделены на 3 параллельные группы. Каждой пациентке выдавали кодированную пробирку, содержащую 80 г плацебо либо активного препарата с градуированным аппликатором. Пациенткам было рекомендовано вводить 6 г плацебо либо активного крема глубоко во влагалище трижды в день в течение 3 дней подряд (группа А) или 4 дня подряд (группа В) в неделю, и, если излечение не происходило, лечение продлевалось до 3 недель (максимум 4 недели активной терапии). Для оценки клинической эффективности лейкоцитарного ИФН-α пациентки обследовались еженедельно. Полное освобождение от кондилом (подтвержденное биопсией) расценивалось как полное излечение. К концу исследования доля полностью излеченных пациенток составила 57,2% (227/397): 48% пациенток в группе А, 90% пациенток в группе В и 10% пациенток в группе плацебо.

   Из 150 пациенток 128 (85,3%) не жаловались на какие-либо побочные явления, связанные с приемом ИФН. Наиболее частыми побочными эффектами были временное повышение температуры тела (в среднем до 38,4 °С), сопровождающееся головной болью (14,6%) и генерализованным зудом (6,6%); тем не менее лечение хорошо переносилось всеми пациентками и никто из них его не прекратил.
2. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [18]. Цель – изучить клиническую эффективность и переносимость человеческого лейкоцитарного ИФН-α (2×10^6 МЕ/г) в виде гидрофильного крема для лечения пациенток, страдающих первичным генитальным герпесом. 60 пациенток в возрасте

18–40 лет (в среднем 24,5 года) с подтвержденным наличием вируса простого герпеса в воспалительных элементах слизистой оболочки гениталий и 755 очагами поражения (в среднем по 12,6 герпетических элементов на пациентку) были рандомизированы в группы активной терапии и плацебо-контроля. Пациентки включались в исследование в течение 7 дней (в среднем 4,1 суток) после появления высыпаний. Каждой пациентке давали кодированную пробирку на 40 г, содержащую плацебо либо активный препарат, с инструкциями по самостоятельному нанесению исследуемого лекарства на поражения слизистой оболочки гениталий три раза в день в течение 5 дней подряд (15 местных аппликаций в неделю). Всего было использовано 160 пробирок. Пациентки обследовались три раза в неделю для оценки клинической эффективности и безопасности терапии. Повторно эпителизированные эрозии с явлениями остаточной гиперемии считались зажившими. У пациенток, получавших крем с лейкоцитарным ИФН-α, средняя продолжительность вирусовыделения и заживления эрозий оказалась значительно короче, чем у пациенток, получавших плацебо (6,2 дня против 15 дней, $p<0,01$); таким образом, общее число излеченных пациенток составило 25 из 30 (83,3%) в группе активной терапии по сравнению с 5 из 30 (17%) в группе плацебо-контроля ($p<0,001$). Из 60 пациенток 48 (80%) не отмечали никаких побочных эффектов проводимой терапии. У 12 пациенток (20%) имело место кратковременное повышение температуры тела (>38 °C), ассоциированное с умеренной головной болью, слабостью и миалгией; ни одна из испытуемых не прекратила лечение и не вышла из исследования из-за побочных эффектов.

3. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [19]. Цель – оценка клинической эффективности, безопасности и переносимости человеческого лейкоцитарного ИФН-α (2×10^6 МЕ/г) в форме гидрофильного геля (1% гидроксиэтилцеллюлоза) для лечения интравагинальных папиллом у женщин. В исследование было включено 60 женщин в возрасте от 18 до 50 лет (в среднем 23,7 года), у которых имелось 275 вагинальных бородавок (в среднем по 4,6 на пациентку). Клинические, гистопатологические данные и результаты ПЦР-тестов однозначно указывали на наличие у всех участниц исследования инфекций, вызванных вирусами папилломы человека (ВПЧ). Участницы исследования были рандомизированы в две параллельные группы – активной терапии и плацебо-контроля. Каждой пациентке выдавались кодированные пробирки, содержащие лекарственное средство либо плацебо массой 45 г, с одноразовыми аппликаторами и инструкциями по применению. Участницы исследования должны были вводить по 4 г препарата глубоко во влагалище два раза в день в течение 5 дней подряд. Пациентки обследовались еженедельно в течение 4 недель. Отсутствие клинических признаков инфекции, а также отрицательный результат ПЦР-исследования и саузерн-блоттинга на ДНК ВПЧ трактовались как полное излечение. К моменту прекращения исследования полное излечение наблюдалось у 41,7% пациенток, у которых разрешилось 44,4% интравагинальных кондилом. Раскрытие рандомизационных кодов показало, что терапия ИФН-α (2×10^6 МЕ/г)

в форме гидрофильного геля привела к излечению 73,3% пациенток и исчезновению 79,3% интравагинальных папиллом, в то время как на фоне назначения плацебо излечилось 10% пациенток и исчезло 8,1% папиллом ($p<0,0001$). 51 пациентка (85%) отметила отсутствие побочных реакций, связанных с проведением терапии. Девять пациенток (15%), которые принимали гель ИФН-α, предъявляли жалобы на легкую головную боль, общую слабость и кратковременное повышение температуры тела (>38 °C).

4. Рандомизированное простое слепое контролируемое клиническое исследование [20]. Цель – оценить клиническую эффективность сочетания рекомбинантного ИФН-α2b в виде инъекционного раствора, вводимого непосредственно в очаги поражения, со стандартной местной терапией подофиллином при лечении аногенитальной папилломавирусной инфекции. 97 пациентов обоего пола (63 мужчины, 34 женщины) с аногенитальными папилломами были рандомизированы на короткий курс лечения либо интерфероном в комбинации с подофиллином, либо только подофиллином. Раствор ИФН-α2b ($1,5\times10^6$ МЕ) вводили непосредственно в очаг поражения, а подофиллиновую смолу наносили на каждую из папиллом один раз в неделю в течение 3 недель. Максимальный ответ наблюдался в течение 2 недель терапии, и в целом имело место полное исчезновение пролеченных папиллом у 67% пациентов, получавших ИФН и подофиллин, по сравнению с 42% пациентов, получавших только подофиллин ($p<0,05$, тест по критерию хи-квадрат). Показатели выздоровления были выше у женщин (в сравнении с мужчинами), у пациентов с папилломавирусной инфекцией продолжительностью менее 12 месяцев и у ВИЧ-негативных пациентов. Рецидивы папилломавирусной инфекции наблюдались у 67% пациентов, получавших ИФН и подофиллин, и у 65% пациентов, получавших только подофиллин. Таким образом, при коротких курсах лечения аногенитальных папиллом внутриочаговое введение ИФН-α усиливало эффект от местного применения подофиллина.
5. Рандомизированное контролируемое клиническое исследование [21]. Цель – оценить эффективность и безопасность комбинированной терапии высокими дозами ИФН-α в виде крема (доза 1×10^6 МЕ) либо раствора для местного применения (доза 9×10^6 МЕ) и красным светом для лечения субклинических и латентных инфекций, вызванных ВПЧ. 90 пациенток с диагнозом «субклиническая или латентная ВПЧ-инфекция» были рандомизированы для местного применения рекомбинантного ИФН-α2b в низкой дозе (1×10^6 МЕ), в высокой дозе (9×10^6 МЕ) или комбинации высокой дозы ИФН-α2b и фототерапии шейки матки и влагалища красным светом. Все пациентки получали лечение один раз в день в течение 4 недель. Концентрацию ВПЧ измеряли сразу и через 4, 8 и 12 недель после окончания терапии. Также оценивалась клиническая динамика ВПЧ-ассоциированных вагинита и цервицита. Было показано, что сразу и через 4, 8 и 12 недель после завершения курса лечения показатели клиренса ВПЧ и излечения инфекции были выше в группах, получавших ИФН-α2b в высокой дозе, в виде монотерапии и в комбинации с фототерапией, по сравнению с группой, получавшей ИФН-α2b в низкой дозе. Высокая

доза ИФН, равно как и комбинированная терапия, оказались весьма эффективны против ВПЧ-инфекций как низкого, так и высокого риска. Показатели излечения вагинита и цервицита были значительно выше в группе пациенток, получавших ИФН-α2b в высокой дозе, по сравнению с группой пациенток, получавших низкие дозы ИФН. Кроме того, указанные показатели были выше в группе комбинированной терапии по сравнению с группой ИФН в высокой дозе. Нежелательные явления, связанные с терапией, были легкими и отмечались только у 3 пациенток, относящихся к группе комбинированной терапии (ощущение жжения и покалывания незначительной интенсивности в месте нанесения препарата, которые проявлялись в течение 2 дней с момента начала терапии и постепенно разрешались). В ходе исследования не наблюдалось ни одного случая местного инфицирования, образования язв или рубцов; ни одна пациентка не жаловалась на лихорадку, тошноту, рвоту, утомляемость или дизурию.

Таким образом, проанализированный массив научных данных позволяет прийти к заключению об эффективности и безопасности местного применения препаратов ИФН при вирусных поражениях аногенитальной зоны. Обращает на себя внимание достаточно высокая клиническая эффективность данного терапевтического подхода, которая может быть достигнута в относительно короткие сроки. Местное применение препаратов ИФН возможно в амбулаторных условиях, при этом оно является простым и удобным как для лечащего врача, так и для пациента. Следует также отметить, что за время, прошедшее с конца XX века, когда было выполнено большинство включенных в анализ работ, фармацевтической индустрией достигнут значительный прогресс как в разработке генно-инженерных препаратов ИФН, так и в создании их оптимальных лекарственных форм для местного применения (суппозитории). Накопление и обобщение клинического опыта применения этих лекарственных препаратов является важным для успешного решения задач своевременного и эффективного лечения вирусных поражений аногенитальной зоны – распространенной патологии в практике врачей различных специальностей.

■ ВЫВОДЫ

1. Проанализированные РКИ имеют качественный дизайн и тщательно выполнены, однако размер изученных выборок невелик (от 60 до 150 пациентов), что ограничивает надежность полученных результатов.
2. Почти все включенные в данный обзор РКИ выполнены в конце XX века; лишь одно исследование датировано 2018 годом.
3. В открытом доступе не найдено систематических обзоров и метаанализов, обобщающих результаты клинических исследований данной тематики.
4. Большая часть исследований выполнена с использованием препаратов человеческого лейкоцитарного ИФН-α. В качестве местных лекарственных форм использовались кремы, гели, растворы.
5. Вопреки распространенному мнению, препараты ИФН для местного применения, используемые для лечения вирусных инфекций слизистой оболочки женских половых органов, не являются

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

плацебо-препаратами. Имеются достаточно убедительные доказательства того, что препараты человеческого лейкоцитарного ИФН-α и рекомбинантного ИФН-α2b для местного применения, в том числе при введении непосредственно в очаги поражения, способны в короткие сроки оказывать лечебный эффект при ВПЧ-ассоциированных и первичных герпетических поражениях женских половых органов.

6. Локальное применение препаратов ИФН является безопасным: нежелательные явления во всех проанализированных клинических исследованиях отмечались редко и имели незначительную выраженность.
7. Целесообразно дальнейшее изучение современных лекарственных форм препаратов рекомбинантного ИФН-α2b в условиях контролируемых клинических исследований и реальной клинической практики, включая возможности комбинирования с другими препаратами и средствами немедикаментозного воздействия.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bandurska K., Król I., Myga-Nowak M. (2014) Interferony: między strukturą a funkcją [Interferons: between structure and function]. *Postepy Hig Med Dosw* (Online), no 68, pp. 428–40.
2. Fensterl V., Sen G.C. (2009) Interferons and viral infections. *Biofactors,* no 35 (1), pp. 14–20.
3. Pestka S., Krause C.D., Walter M.R. (2004) Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol Rev.,* no 202, pp. 8–32.
4. Lin F.C., Young H.A. (2014) Interferons: Success in anti-viral immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev.,* no 25 (4), pp. 369–376.
5. Ghosh D., Ghosh D., Parida P. (2016) Physiological Proteins in Therapeutics: A Current Review on Interferons. *Mini Rev Med Chem.,* no 16 (12), pp. 947–52.
6. Weissmann C. (2012) The end of the road. *Prion*, no 6 (2), pp. 97–104.
7. Spiegel R.J. (1986) Intron A (interferon alfa-2b): clinical overview and future directions. *Semin Oncol*., no 13 (3 Suppl 2), pp. 89–101.
8. Nodarse-Cuní H., López-Saura P.A. (2017) Cuban interferon alpha-2b. Thirty years as an effective and safe drug. *Biotecnol Apl*., no 34 (1), pp. 1211–1217.
9. Von Gabain A., Lundgren E., Ohlsson M. (1990) Three human interferon-alpha 2 subvariants disclose structural and functional differences. *Eur J Biochem*., no 190 (2), pp. 257–61.
10. Kirkwood J.M., Ernstoff M.S. (1984) Interferons in the treatment of human cancer. *J Clin Oncol*., no 2 (4), pp. 336–52.
11. Chou S. (1984) Advances in antiviral therapy. *J Invest Dermatol.,* no 83 (suppl. 1), pp. 116–120.
12. Berraondo P., Sanmamed M.F., Ochoa M.C. (2019) Cytokines in clinical cancer immunotherapy. *Br J Cancer,* no 120 (1), pp. 6–15.
13. Kiladjian J.J., Giraudier S., Cassinat B. (2016) Interferon-alpha for the therapy of myeloproliferative neoplasms: targeting the malignant clone. *Leukemia,* no 30 (4), pp. 776–81.
14. Carithers R.L. Jr., Emerson S.S. (1997) Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alfa-2b trials. *Hepatology,* no 26 (3 suppl. 1), pp. 83–88.
15. Wong J.B., Koff R.S., Tine F. (1995) Cost-effectiveness of interferon-alpha 2b treatment for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med.,* no 122 (9), pp. 664–75.
16. Zhiltsov I., Golubev S., Brukhnov A., Shnipov A. (2021) Evidence Base for the Use of Alpha-Interferon Preparations for ARVI. *Recept,* no 5 (24), pp. 663–683.
17. Syed T.A., Lundin S., Cheema K.M. (1994) Human leukocyte interferon-alpha in cream, for the treatment of genital warts in Asian women: a placebo-controlled, double-blind study. *Clin Investig*., no 72 (11), pp. 870–3.
18. Syed T.A., Lundin S., Cheema K.M. (1995) Human leukocyte interferon-alpha in cream for the management of genital herpes in Asian women: a placebo-controlled, double-blind study. *J Mol Med (Berl)*, no 73 (3), pp. 141–4.
19. Syed T.A., Ahmadpour O.A. (1998) Human leukocyte derived interferon-alpha in a hydrophilic gel for the treatment of intravaginal warts in women: a placebo-controlled, double-blind study. *Int J STD AIDS*, no 9 (12), pp. 769–72.
20. Douglas J.M. Jr, Eron L.J., Judson F.N. (1990) A randomized trial of combination therapy with intralesional interferon alpha 2b and podophyllin versus podophyllin alone for the therapy of anogenital warts. *J Infect Dis*., no 162 (1), pp. 52–9.
21. Shi H.J., Song H., Zhao Q.Y. (2018) Efficacy and safety of combined high-dose interferon and red light therapy for the treatment of human papillomavirus and associated vaginitis and cervicitis: A prospective and randomized clinical study. *Medicine (Baltimore)*, no 97 (37), e. 12398.

Подана/Submitted: 29.11.2021
Принята/Accepted: 17.12.2021
Контакты/Contacts: zhyltsou@tut.by

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

DOI: https://doi.org/10.34883/PI.2021.7.4.024
УДК 616.5

Белова Л.В., Заславский Д.В., Машкиллейсон Н.А.
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Санкт-Петербург, Россия

Belova L., Zaslavsky D., Mashkillejson N.
Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

К истории первого описания хронической трихофитии гладкой кожи в России. Л.В. Штамова (1890–1980) и Я.З. Штамов (1885–1939): годы и судьбы

On the History of the First Description of Chronic Trichophytosis of Smooth Skin in Russia. L.V. Shtamova (1890–1980) and Ya.Z. Shtamov (1885–1939): Years and Destinies

Резюме

Целью исследования было проанализировать малоизученные вопросы о первых работах по хронической трихофитии в России, определить вклад кандидата медицинских наук, доцента Л.В. Штамовой в дерматологию, микологию, венерологию, лепрологию, вклад Я.З. Штамова в организацию научно-исследовательских физиотерапевтических институтов и в развитие курортов Сибири.

Изучены научные труды и доклады, издания периодической печати, воспоминания современников. Впервые публикуются редкие фотографии.

Восполнен пробел в историко-медицинской литературе. Деятельность Л.В. Штамовой и Я.З. Штамова, их окружения проходила в сложнейших политических и экономических условиях в России первой половины XX века. В историю дерматологии и микологии к.м.н., доцент Л.В. Штамова вошла как первый в России автор, описавший хроническую трихофитию гладкой кожи и ее атипичную форму, как научный работник и педагог.

Талантливый, незаурядный руководитель Я.З. Штамов вошел в историю как создатель и директор новаторских научно-исследовательских физиотерапевтических институтов в Томске (Штамовский) и Иркутске, крупный организатор курортного дела в Сибири.

Научно-педагогическая и лечебная деятельность Л.В. Штамовой, опыт восстановления здоровья в сибирских условиях, упорный, продуктивный труд Я.З. Штамова заслуживают высокой оценки, являются достоянием российской медицины, непреходящей ценностью для следующих поколений.

Ключевые слова: Л.В. Штамова, Я.З. Штамов, А.М. Бобович, А.А. Боголепов, Б.В. Глуховцев, В.Я. Некачалов, А.Н. Аравийский, Л.Н. Машкиллейсон, Л.И. Юдович, Н.В. Шилов, И.И. Гительзон, Х.Г. Ходос, М.Г. Курлов, П.В. Бутягин, С.М. Гитман, С.М. Немой, Н.П. Кузнецова, В.В. Кулага.

Abstract

Purpose of the study is to analyze little-studied issues about the first works on chronic trichophytosis in Russia, to determine the contribution of Ph.D. Associate Professor L.V. Shtamova in dermatology, mycology, venereology, leprology, the contribution of Ya.Z. Shtamov to the organization of scientific research physiotherapeutic institutes and to the development of resorts in Siberia.

Study of scientific papers and reports, periodicals, memoirs of contemporaries. Rare photos are published for the first time.

The gap in the medical history literature has been filled. The activities of L.V. and Ya.Z. Shtamovs and their entourage took place in the most difficult political and economic conditions in Russia in the first half of the twentieth century. In the history of dermatology and mycology, candidate of medical sciences, associate professor L.V. Shtamova entered as the first author in Russia who described chronic trichophytosis of smooth skin and its atypical form, as a scientist and teacher.

The talented, outstanding leader Ya. Z. Shtamov went down in history as the founder and director of innovative research physiotherapy institutes in Tomsk (Shtamovsky) and Irkutsk, a major organizer of the spa business in Siberia.

The scientific, pedagogical and medical activities of L.V. Shtamova, the experience of restoring health in Siberian conditions, the persistent, productive work of Ya. Z. Shtamov deserve a high assessment, are the property of Russian medicine, an enduring value for future generations.

Keywords: L.V. Shtamova, Ya.Z. Shtamov, A.M. Bobovich, A.A. Bogolepov, B.V. Glukhovtsev, V.Ya. Nekachalov, A.N. Arabian, L.N. Mashkillejson, L.I. Yudovich, N.V. Shilov, I.I. Gitelzon, H.G. Khodos, M.G. Kurlov, P.V. Butyagin, S.M. Gitman, S.M. Dumb, N.P. Kuznetsova, V.V. Kulaga.

Бывают люди, про которых можно сказать: «И один в поле воин». Таких людей не останавливают удары судьбы и непонимание окружающих. Они идут вперед, падают, поднимаются и снова идут. Масштаб и потенциал их личности часто остаются недооцененными современниками.

Один из тех, кто намного опередил свое время и жестоко расплатился за свою незаурядность, – Яков Захарович (Янкель Схарович) Штамов, который родился в г. Бийске Томской губернии в семье рано умершего мещанина Схария Мееровича Штамова (Штамма) и его жены Гинды Яковлевны. С нежностью Я.З. Штамов вспоминал о матери и о трех своих сестрах. После смерти отца семья переехала в Семипалатинск, где жили родственники.

Закончив с серебряной медалью Семипалатинскую мужскую гимназию, Яков Захарович поступил в Императорский Томский университет (ИТомУ), который и закончил в 1911 г. Рассказывали, что в молодости Я.З. Штамов поражал окружающих своими экстравагантными выходками, однако конкретных примеров этого не сохранилось.

В 1909 г. Я.З. Штамов женился на слушательнице Императорского Юрьевского университета – благовоспитанной Лие Вениаминовне Кругляковской. Вскоре у них родилась дочь Белла. Лекарь «со всеми правами и преимуществами», Я.З. Штамов работал в нервно-психиатрической клинике ИТомУ в Омске, имел частную практику в Томске. Его сестра Хая (Глафира) стала зубным врачом.

По ходатайству Я.З. Штамова в ноябре 1920 г. 3-й нейрохирургический военный госпиталь в Томске был реорганизован, и по разрешению

Губздравотдела там был открыт физиотерапевтический кабинет «для обслуживания и красноармейцев, и гражданских больных» [1].

В марте 1921 г. госпиталь стал областным физиотерапевтическим институтом, а затем, в сентябре 1923 г., – бальнеофизиотерапевтическим. Я.З. Штамов «сумел довольно быстро привести в порядок крайне запущенное помещение и направить лечебную и хозяйственную деятельность по правильному руслу» [1].

Отлично оснащенный Я.З. Штамовым в годы разрухи уникальный Томский физиотерапевтический институт (ТомФИ) (Штамовский) (1921) (с 1935 г. – Западно-Сибирский краевой институт физических методов лечения и курортологии, ныне – Томский НИИ курортологии и физиотерапии) был создан по решению Сибревкома. Большую поддержку в реконструкции ТомФИ оказал первый секретарь Восточно-Сибирского краевого комитета ВКП(б) М.О. Разумов [1].

Начали работу стационар на 125 коек, поликлиника, пять физиотерапевтических кабинетов, водо- и грязелечебница. Приказом губисполкома у практиковавших на дому частных врачей реквизировали превосходную аппаратуру и передавали ее Я.З. Штамову.

Пользуясь покровительством комиссаров в расширении ТомФИ и наступая на частный капитал, Я.З. Штамов присоединил соседние здания: бывшую гостиницу, несколько магазинов, дом бывшей Мещанской управы. Комплекс ТомФИ в центре города протянулся на целый квартал и занял еще два здания в соседнем квартале. Главный корпус разместился (1922) в бывшей гостинице по адресу ул. Р. Люксембург (ул. Магистратская), 1, угол ул. Обруб, 2а, в здании красно-розово-пастельного цвета.

На втором этаже в квартире № 15 исторического роскошного розового каменного дома по ул. Р. Люксембург, 6, рядом с ТомФИ, проживала семья Штамовых. Когда в 2000-х гг. жильцы продавали эту квартиру, то выложили в Интернете видеоролик о ней. Даже по прошествии стольких лет квартира поражала качеством материалов, в частности, кедровым паркетом XIX века, дубовыми дверями, толщиной стен и высотой потолков.

Облик самого Я.З. Штамова был колоритным: рослый, плечистый, румяный, с густой копной черных волнистых волос, с неизменной улыбкой, обаятельный, внушающий доверие, убежденный в поставленных целях, подвижный, энергичный, напористый, неугомонный. С ним соглашались, предоставляли полномочия, его расположения добивались директора предприятий, влиятельные чиновники. Ему удавалось заставить говорить о себе и московских «небожителей», бывать в их кабинетах.

Стиль руководства Я.З. Штамова был авторитарным, всегда все он решал сам. Он был прирожденным лидером и, кроме того, обладал исключительной смекалистостью в области организации и ведения хозяйства. В то время на руководящие посты назначали только коммунистов, исключения были единичными, однако Я.З. Штамову до конца жизни удалось остаться беспартийным.

Через полгода после создания ТомФИ председатель Сибирского ВЦСПС Ю.П. Фигатнер назвал Я.З. Штамова «преданным работником-интеллигентом». Эта характеристика прозвучала на съезде профсоюзов Томской губернии в августе 1922 г. То же самое отметил в октябре того

же года и глава Сибревкома М.М. Лашевич, поддержавший предложение съезда наградить Я.З. Штамова орденом Трудового Красного Знамени [1].

Сибревком направил во ВЦИК письмо, где было указано: «Идея организации физиотерапевтического института получила воплощение благодаря исключительной энергии, колоссальной работоспособности и настойчивости доктора Штамова», «создавшего клиническую больницу, которой может гордиться Сибирь…» [1].

В 1921 г. Я.З. Штамов был удостоен звания Героя Труда, а в 1923 г. одним из первых в Сибири получил высшую тогда правительственную награду – орден Трудового Красного Знамени. По этому поводу 29 мая 1923 г. состоялось его чествование. Я.З. Штамову выделили академический паек, а из фонда Сибревкома ассигновали огромную сумму в 100 тысяч рублей – половину в качестве награды, половину – для поощрения служащих института.

Газеты превозносили Я.З. Штамова. Сам В.Д. Вегман, работавший на высших административных должностях Западно-Сибирского края, отдал должное незаурядным способностям Я.З. Штамова, сумевшего «преодолеть и превозмочь все стоящие на пути препятствия и довести затеянное до конца» [1]. Про Я.З. Штамова говорили, что «он мог пройти между капелек дождя». Яков Захарович умел добиваться расположения властей и дорожил этим расположением, использовал связи, умел показать себя, умел ждать и оборачивать во благо любые обстоятельства.

В это же время в клинике ТомГУ Л.В. Штамова под руководством проф. А.А. Боголепова изучала новую разновидность трихофитии. Крупный миколог проф. Александр Александрович Боголепов (1874–1941) был «оригиналом», со многими научными авторитетами не согласным. В 1907 г. был в рабочей командировке в Париже и в Гамбурге. Он был членом-корреспондентом французского дерматологического общества. В далеком Томске он поднял на должную высоту микологию, гистопатологию, описал новые виды грибов.

Будучи ассистентом, А.А. Боголепов был назначен в 1921 г. заведующим кафедрой кожных и венерических болезней медфака ТомГУ, которой он руководил до 1931 г. В 1926 г. А.А. Боголепов получил звание профессора. В 1927 г. он возглавил организованную им кафедру кожных и венерических болезней Сибирского ГИДУВ в Томске.

Первые демонстрации больных хронической трихофитией гладкой кожи у взрослых в России провела А.М. Бобович. На заседаниях Московского дерматовенерологического общества 06.04.1921 и 03.04.1923 она представила трех больных с шелушащимися пятнами по всему телу и конечностям, гиперкератозом ладоней и изменениями ногтей.

Пациентов с хронической трихофитией взрослых демонстрировал в ТомГУ А.А. Боголепов. Первая опубликованная в России работа по хронической трихофитии гладкой кожи с описанием ее атипичной формы принадлежит Л.В. Штамовой (1924), «ординатору по вольному найму при кожно-венерическом отделении университетской клиники», позже – ассистенту профессора А.А. Боголепова [1, 3].

В работе Л.В. Штамовой были подробно рассмотрены четыре случая трихофитии, протекавшей в форме бляшечного парапсориаза. Л.В. Штамова обратила внимание на особый характер шелушения:

«…едва заметные при осмотре чешуйки оказались при соскабливании значительно больше и массивнее» [3]. Были отмечены локализация пятен, их склонность к слиянию, одновременное изменение ногтей.

Необычность клинической картины заставила автора предположить в первом наблюдении о «каком-то поверхностном микозе», так как в чешуйках с очагов поражения были обнаружены споры и нити мицелия, а во втором были получены и культуры [3]. Л.В. Штамова пришла к заключению, что данное поражение кожи «…является еще не описанной в литературе разновидностью дерматомикоза трихофитии» [3].

Несмотря на то что предположение Л.В. Штамовой о том, что первичной следует считать трихофитию ногтей, откуда грибы проникают в кожу гематогенным путем, оказалось ошибочным, ее работа положила начало развитию учения о хронической трихофитии гладкой кожи. На заседаниях научных обществ демонстрировались больные, а в литературе продолжились публикации на эту тему.

Вместе с Л.В. Штамовой в томской клинике работали выпускники ТомГУ, ученики профессора А.А. Боголепова: врач-лаборант Б.В. Глуховцев, ассистент А.Н. Аравийский, ординатор В.Я. Некачалов.

Б.В. Глуховцев впоследствии защитил докторскую диссертацию по дрожжеподобным грибам (Ленинград, 1950).

В докторской диссертации профессора Александра Николаевича Аравийского (1897–1975) «Изменчивость возбудителя и клинический полиморфизм фавуса» (Новосибирск, 1946) приведены данные о поражении фавусом внутренних органов и центральной нервной системы.

На примере фавусного поражения ногтей у новорожденных по-новому был представлен патогенез онихомикозов. В 1952–1956 гг. профессор А.Н. Аравийский был ректором Сибирского ГИДУВ, а с 1956 по 1971 г. заведовал кафедрой кожных и венерических болезней I ЛМИ (Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова).

Хронической трихофитии была посвящена докторская диссертация видного миколога профессора Владимира Яковлевича Некачалова (1906–1970), заведующего (1964–1970) вновь созданной в 1964 г. микологической клиникой ЛИАН (Ленинградского института антибиотиков) (впоследствии микологической клиникой ЛенГИДУВ) («Хроническая трихофития», Ленинград, 1963).

Его дочь – профессор Валерия Владимировна Кулага (1933 г.р.) – автор работ по васкулитам кожи и по микологии. По ее воспоминаниям, В.Я. Некачалов преклонялся перед проф. А.А. Боголеповым, однако за все время работы у последнего оформить и защитить кандидатскую диссертацию ему не удалось. Называя В.Я. Некачалова любимым учеником, профессор А.А. Боголепов не помогал ему.

По воспоминаниям той же В.В. Кулаги, когда шестилетней девочкой она была вместе с отцом в гостях у А.А. Боголепова, последний напугал ее своим высоким ростом и грозным обликом.

Детей у А.А. Боголепова не было. Его супруга была музыкантом, привлекательной, доброй и мягкой женщиной. В одной квартире с ними жила и сестра жены – Любовь Борисовна Соколова, одинокая, чопорная, классическая дама из прошлого. Она заведовала отделением в КВД Новосибирска. Профессор А.А. Боголепов умер от осложнений на третий день после операции по поводу рака желудка.

С представителями московской микологической школы проф. В.Я. Некачалов и проф. А.Н. Аравийский были в резкой конфронтации, являясь ее инициаторами. Характер у В.Я. Некачалова был трудным, что подтверждает следующий случай. Когда В.В. Кулага в 1961 г. уезжала из Красноярска в Новокузнецк в аспирантуру на кафедру кожных и венерических болезней им. А.А. Боголепова Сибирского ГИДУВ, которой с 1958 по 1964 г. руководил ее отец, то главный врач Красноярского краевого КВД Александр Иосифович Заблоцкий (1924–1969) сказал ей: «Если не сработаетесь с Некачаловым – возвращайтесь». Об этом рассказывала сама В.В. Кулага [1].

В ТомФИ консультировали профессора ТомМИ. Научным руководителем ТомФИ стал выпускник Императорской Военно-медицинской академии (ИВМА) крупный терапевт, «отец сибирской бальнеологии», профессор М.Г. Курлов (1859–1932) – автор ставшей классической бальнеологической формулы, отражающей физико-химические параметры минеральной воды.

Благодаря неутомимому Я.З. Штамову ТомФИ выпускал научные сборники, проводил врачебные конференции. ТомФИ представлял собой громадное хозяйство: шесть лечебных корпусов, столовая, кухня с подъемником для подачи пищи, пекарня, прачечная с центрифугами и стиральными машинами, склады, столярная, слесарная и пошивочная мастерские, котельная, электростанция, гаражи с двумя полуторками, конюшня с 15 лошадьми. Все помещения были оснащены по последнему слову техники.

Поскольку питание для больных обходилось дорого, Я.З. Штамов открыл за городом ферму, взял в аренду 670 гектаров земли для пахоты, сенокоса, выпаса. В этой крупной «усадьбе» содержались пять коров, десятки лошадей, больше сотни свиней, полторы сотни овец.

По ходатайствам Я.З. Штамова на обустройство курортов Сибири государство в 1927 г. выделило ТомФИ около 300 тысяч рублей. Когда реквизированных физиотерапевтических приборов уже не хватало, Я.З. Штамов выписал из-за рубежа «ряд ценных и редких предметов медицинского оборудования дорогих» [1]. Новую аппаратуру получили из Великобритании, ее доставили корабли Карской научной экспедиции.

По некоторым видам приборов ТомФИ держал пальму первенства в стране. Я.З. Штамов задумал и осуществил в своих мастерских силами подобранных им талантливых умельцев выпуск физиотерапевтических и рентгеновских аппаратов и снабжал ими учреждения Сибири.

Лечиться у Я.З. Штамова считалось и престижным, и полезным. Пациенты попадали в ТомФИ через страховые кассы, по профсоюзным путевкам и на платной основе. По словам Я.З. Штамова, лечили большей частью рабочих и крестьян, хотя молва утверждала обратное. Разговоры об избранности больных выводили Я.З. Штамова из себя. «Часто можно слышать, что лечиться стационарно в институте могут только ответственные работники и их жены», – негодовал директор и убедительно опровергал «праздную болтовню досужих кумушек…» [1].

Еще яростнее он защищал репутацию ТомФИ на I Сибирском съезде врачей: «Смею уверить, у нас «толстобрюхие» не лечатся… Наш институт единственный от Урала до Владивостока, количество желающих попасть на лечение – тысячи, а удается попасть не более чем половине.

Вот некоторые из них и распространяют подобного рода легенды…» [1]. Я.З. Штамов умел и убеждать, и лукавить, ведь ТомФИ не мог обойтись без денежных вливаний богатых пациентов.

Условия в ТомФИ называли райскими: отменное диетическое питание, изящная отделка помещений, антиквариат, картины, ковры, мягкая мебель, аквариумы, пальмы, радиоточки, библиотека. В кинозале местные «светила» читали лекции.

«Что бы в институте ни случилось – перебои с деньгами, снабжением и т. д., больные никогда этого не знают и не чувствуют, об этом подумает Я.З. Штамов, он все устроит, все урегулирует. Больные всегда окружены здесь вниманием, заботой и уютом», – поясняли в газете «Советская Сибирь» (23 октября 1925 г., № 267, с. 4) [1].

Совершавшего в 1925 г. поездку по здравницам России наркома здравоохранения Н.А. Семашко Я.З. Штамов, к удивлению окружающих, повез на малоизвестный тогда курорт «Озеро Карачи» (основанный в 1880 г.) возле Татарска в Барабинской степи, где с давних пор лечились сульфидной иловой грязью и йодобромной водой. Я.З. Штамов видел блестящую перспективу этого курорта, расположенного далеко от Томска, и убедил в этом наркома здравоохранения.

Реконструкцию (1925) «Озера Карачи» поручили ТомФИ, а не представителям близкого к тому Омска. «Курорт резко изменился, стал неузнаваем, крупная затрата на него – 500 тысяч рублей со стороны страховых органов – имела свои результаты», – делился впечатлениями Н.А. Семашко [1]. Санаторий и в настоящее время специализируется на лечении кожных и других болезней.

Возродил Я.З. Штамов и пришедший в упадок курорт «Озеро Шира», основанный в 1891 г. и ставший летней резиденцией ТомФИ. Использовали рапу соленого озера, минеральную воду, соответствующую Баталинской близ Пятигорска.

Лишь три физиотерапевтических института в СССР получили государственную поддержку: в Москве, Севастополе и Томске. Бюджетные ассигнования (1926) шли на научные работы, а содержать лечебную базу приходилось самим.

С ростом расходов Я.З. Штамов искал и находил новые источники финансирования. В условиях жесткого государственного регулирования он проявлял чудеса коммерческой находчивости, чему были рады и пациенты, и персонал, и администрация Томска, у которой Я.З. Штамов арендовал здания.

В ТомФИ с 1922 по 1935 г. были организованы 15 научных экспедиций, проделана огромная работа по восстановлению и развитию курортов «Озеро Карачи», «Озеро Шира», «Белокуриха», «Лебяжье», «Чемал», «Озеро Учум» в Красноярском крае с уникальной лечебной грязью, «Тагарское», «Кульдур», «Садгород» и др.

Репутация преданного работника до какого-то времени помогала Я.З. Штамову уберечься от неумолимых «чисток» 1930-х гг., когда неугодных, по выражению тех лет, «вычищали». В штате ТомФИ из 300 сотрудников было всего восемь коммунистов, что в первую очередь этих самых коммунистов и не устраивало.

«Наш институт представляет собой довольно своеобразное явление. Мы имеем, с одной стороны, крупного организатора в лице товарища

Штамова, большое количество чуждого советской власти элемента, а с другой стороны – очень малочисленную, слабую партячейку и местком, не имеющий ярко выраженного лица», – утверждал секретарь партбюро Вейль.

И дальше: «Принципиальная установка ячейки была поддерживать доктора Штамова в работе. Но надо отметить… недопустимое поведение доктора Штамова по поводу самокритики, его сопротивление по вопросу укомплектования института коммунистами…» «До создания партячейки институт жил замкнуто, жизнь текла мимо него, мы всколыхнули массу… пробили брешь в единоначалии Штамова», – продолжал выживать директора Вейль [1].

Кроме него, усердствовал помощник Я.З. Штамова Поспелов, писавший жалобы в прокуратуру на «неблагонадежных» работников, «свору тоскующих по прошлому», которых якобы подбирал Я.З. Штамов. В результате трений с партячейкой и потока доносов Я.З. Штамов в 1930 г. был арестован и исключен из числа кандидатов в члены ВКПб. Но тогда ему удалось каким-то образом уцелеть, вынужденно покинуть Томск и выехать в 1930 г. в Иркутск. Сами сотрудники позже признавали, что с уходом Я.З. Штамова ТомФИ начал приходить в упадок.

В это же время из клиники ТомМИ и ТомФИ вышла статья Л.В. Штамовой «Лечение таллием грибковых поражений волосистой части головы» (1930). При трихомикозах были получены хорошие результаты путем чисто таллиевой эпиляции, а также сочетанной эпиляции таллием и рентгеновыми лучами. Однако, сославшись на литературные данные, возможность отдаленных осложнений, от окончательного суждения о целесообразности таллиевой эпиляции Л.В. Штамова предусмотрительно воздержалась [4].

Доцент II ММИ Семен Львович Либерман (1902–1945) после защиты в 1937 г. докторской диссертации «Местное применение таллия при грибковых заболеваниях волосистой части головы» (1937–1940) с 1937 по 1940 г. заведовал кафедрой кожных и венерических болезней Томского медицинского института и продолжал упорно работать с таллием.

Основными достоинствами уксуснокислого таллия были дешевизна, простота в использовании, возможность применения в раннем детском возрасте, когда рентгеновское облучение противопоказано. Применение таллия внутрь при множественных рассеянных поражениях волосистой части головы у детей «дорентгеновского» возраста было единственным способом лечения. А наружно таллий применяли при единичных очагах поражения волосистой части головы.

Существенным недостатком таллия была затрата времени на индивидуальный расчет количества, взвешивание, приготовление раствора. Поэтому проф. С.Л. Либерман с ассистентом М.А. Евгеньевым изготовили и применяли с осени 1938 г. 10%, 15%, 20% таллиевый пластырь. Однако впоследствии В.А. Рахманов, подробно описав осложнения от применения таллия, справедливо посчитал его непригодным для широкой практики.

В ТомГУ работал крупный ученый – заведующий кафедрой микробиологии профессор Павел Васильевич Бутягин (1867–1953), изучавший в том числе серологию сифилиса. В 1931 г. он был арестован органами НКВД по доносу, один год провел в тюрьме, два – на поселении в

Кзыл-Орде, где вел работу по диагностике и лечению сифилиса среди местного населения.

Из крупных сибирских городов Иркутск был ближе всего к Монголии. По просьбе МНР и по распоряжению советского правительства иркутский врач П.Н. Шастин возглавил в 1925 г. первую экспедицию советских медиков в МНР. До приезда в декабре 1930 г. в МНР венеролога члена ВКПб С.М. Немого там работали дерматовенерологи Н.М. Орлов и С.Т. Ильин, боровшиеся с катастрофически распространенными сифилисом и кожными болезнями.

Первый в МНР КВД был организован С.М. Немым – его главным врачом. Во время контрреволюционного мятежа 21 мая 1932 г. отважный врач был зверски убит: ему кинжалом распороли грудь и вырвали сердце.

В МНР в 1933 г. прибыл С.М. Гитман, работавший в ОГВИ (позже – ЦКВИ), автор «Библиографических указателей» русской и советской дерматологии и венерологии.

Два года в Иркутске Я.З. Штамов работал врачом, знакомился с людьми. Страстное желание организовать в Иркутске институт физиотерапии не оставляло его. По заданию Наркомздрава РСФСР (НКЗ) Я.З. Штамову, человеку с неуемной энергией и жаждой созидания, удалось в феврале 1932 г. организовать Иркутский физиотерапевтический институт (ИрФИ) (Восточно-Сибирский краевой физиотерапевтический институт, с 1955 г. – санаторий «Ангара»).

Первые 100 тысяч рублей ИрФИ получил в порядке безвозвратной ссуды от начальника Главзолото стахановца А.П. Серебровского. От Иркутской конторы Госбанка был получен кредит в 300 тысяч рублей.

ИрФИ начал работу в здании, принадлежавшем с 1924 г. туберкулезной больнице, прежней городской, построенной на средства в 600 тысяч рублей известной благотворительницы – купчихи Александры Медведниковой. ИрФИ расположился в красивейшем месте – на Кайской горе, в любимом месте отдыха иркутян. Институт получил в свое распоряжение шесть дачных помещений, дополнительно 265 тысяч рублей безвозвратной ссуды и почти полную свободу действий.

В газету «Власть труда» Я.З. Штамов подавал объявления о покупке у населения старинной красивой мебели, фарфоровых сервизов, зеркал, оборудования. Нужное имущество было приобретено на многие тысячи рублей. Интерьер ИрФИ и его курортов был богатым, даже роскошным, а утварь – изысканной.

«Чуткое, человеческое отношение к больному», которого «лечат все, от швейцара и повара до врача и профессора», становилось непреложным для ИрФИ [1]. В его состав хлопотами Я.З. Штамова в 1933 г. вошел курорт «Усолье» с соляно-серными водами и лечебной грязью, расположенный в 70 км от Иркутска на окраине г. Усолье-Сибирское на берегу Ангары на высоте 400 м над уровнем моря. Его сравнивали с «Мацестой» и «Минеральными водами».

Впервые на улучшение и расширение курорта в 1934 г. были направлены значительные капиталовложения. Затраты ИрФИ на курорт «Усолье» составили в 1934–1935 гг. более 1 миллиона рублей – почти половину всех средств, направленных на реконструкцию его подразделений. Серьезной была проблема изыскания денег на реконструкцию.

Коллектив «Усолья» работал с огромным напряжением. Над курортом постоянно висела угроза остаться без основного лечебного фактора – рассольных ванн из-за дряхлости резервуара для нагревания рассола. Взамен старого был построен новый – емкостью не 4000 ведер, а 6500. За счет установки нового оборудования в ванных помещениях были ликвидированы очереди. В 1935 г. были очищены колодцы с минеральной водой, что дало возможность без перебоев отпускать больше рассольных ванн.

Увеличилось количество врачей с 16 в 1932 г. до 28 в 1934 г., массажистов – с двух в 1933 г. до пяти в 1934 г. Работали два врача-лаборанта и один химик, количество анализов возросло с 1037 в 1933 г. до 4367 в 1934 г. С 1934 г. проводилась уже индивидуальная лечебная физкультура. С 1934 г. курорт также отказался от услуг городской амбулатории Усолья-Сибирского, был открыт зубоврачебный кабинет.

К 1934 г. фактически заново было создано физиотерапевтическое отделение. Количество аппаратов выросло с 17 в 1933 г. до 28 в 1934 г., площадь отделения увеличилась с 80 до 259 м^2. Была установлена собственная паровая машина, приводившая в действие генератор переменного тока. Отделение перестало зависеть от сользавода, ежедневно отключавшего электроэнергию. В 1934 г. был оборудован рентген-кабинет, модернизирована система приготовления пресно-хвойных ванн.

Если прежде грязевые процедуры отпускались мужчинам и женщинам в одном небольшом перегороженном помещении, то в 1934 г. было развернуто специальное женское отделение. Грязь на курорт привозили из Мальтинского озера. Вследствие рациональной организации нагрева грязи отпуск процедур увеличился. В 1936 г. курорт был включен в сеть городского водопровода.

Было обеспечено разнообразное полноценное питание, а в 1934 г. введено диетпитание, построены пекарня, баня. Каждый пациент в течение месяца был обязан пять раз помыться в бане. Выдавали по куску туалетного и хозяйственного мыла, мочалку. Регулярно вели борьбу с клопами: дезинфицировали помещения, заново оштукатуривали стены, деревянные топчаны заменили железными кроватями.

Размах работ (1934–1935) подтверждался следующими цифрами: за 1934–1935 гг. было капитально отремонтировано 10 зданий, 32 печи, 1745 м^2 полов, 1921 м^2 крыш, проведено 6700 м наружных электролиний на столбах, 366 электрических лампочек освещали территорию курорта.

Библиотека пополнялась новыми книгами, ежедневно получала центральные и местные газеты, артисты Иркутской оперы, Иркутского драмтеатра и даже московские актеры давали представления, играл духовой оркестр. Летом 1934 г. курорт установил собственный радиоузел, были поставлены громкоговорители. Пациенты играли в шахматы, шашки, домино, волейбол, городки, кегельбан. Проводились экскурсии на сользавод, спичечную фабрику, в Александровский централ.

В «Усолье» работали лучшие врачи, консультировали профессора и доценты ИрМИ. Результаты лечения не уступали таковым на курортах Пятигорска, Одессы, Старой Руссы. «Усолье» стало одним из лучших курортов Восточной Сибири.

Проводилась интенсивная научная работа. На пяти научных конференциях (1934) обсуждались актуальные для курорта вопросы.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Х.Г. Ходос, Л.В. Штамова, Ескевич, Николаева, Галеркин, Трофимова читали пациентам лекции, в том числе и на темы «Существовал ли Христос?», «Культура и культурная Революция».

Всего к концу 1934 г. были оздоровлены 1455 стационарных и 575 амбулаторных пациентов, по социальному составу представленных в отчетах так: рабочие – 44,9%, служащие – 33,1%, колхозники – 7,3%, военнослужащие – 14,7%. Однако молва продолжала утверждать, что лечение в ИрФИ получали в основном партийные работники, военные, промышленники [1].

Старейший дерматолог России профессор Нина Петровна Кузнецова (1926 г.р.) из Иркутска вспоминала, как летом в 1934–1936 гг. видела Я.З. Штамова на курорте «Усолье», где консультировали ученые ИрМИ, в том числе и ее мать – зав. кафедрой акушерства и гинекологии ИрМИ проф. Маргарита Петровна Кузнецова-Мациевская, а также автор классического, культового учебника по нервным болезням проф. Х.Г. Ходос. О Л.В. Штамовой проф. Н.П. Кузнецовой рассказывал ее отчим – доцент Л.И. Юдович. Н.П. Кузнецова приступила к работе на кафедре в 1948 г.

На фотографии сотрудников курорта «Усолье» на природе в августе 1934 г. Я.З. Штамов сидит в центре, скромно одет, без галстука. Вторая справа от него – Л.В. Штамова, в белой кофточке, первый – врач Корнаков, слева – фтизиатр Донская. Стоят терапевт С.С. Тыкочинская, окулист Сотникова, гинекологи М.П. Кузнецова, А.Ф. Демидова (рис. 1).

По рассказам проф. Н.П. Кузнецовой, Л.В. Штамова была интеллигентной, хорошо образованной, уверенной в себе, а если говорить о внешности – невысокого роста, худенькая, черноволосая, гладко причесанная, в очках, одевалась скромно.

По мнению проф. Н.П. Кузнецовой, характерной чертой Я.З. Штамова была требовательность даже в мелочах. Квалифицированный персонал из врачей, медсестер, технических работников он подбирал сам. Учитывал не только их профессиональные качества, но и внешний вид.

По воспоминаниям доцента Л.И. Юдовича, однажды после удачного собеседования Я.З. Штамов отказал в приеме на работу женщине-врачу только потому, что, глядя ей вслед, увидел съехавшие с центра стрелки на чулках. В те годы модными были чулки со швом посередине их задней поверхности. Однако сам Я.З. Штамов допускал небрежность и в прическе густых непослушных волос, и в костюме.

В сосновом бору у реки Куды в 50 км от Иркутска Я.З. Штамов в июне 1936 г. организовал новый круглогодичный Жердовский санаторий для работников золотой и угольной промышленности на 200 коек с центральным отоплением и полностью оснастил его медицинским оборудованием. Из Баргузинской тайги туда направляли работников золотых приисков Бодайбо и Алдан.

Приехавшему в 1921 г. из Томска доценту Фаддею Леонтьевичу Юдалевичу было поручено организовать и возглавить кафедру кожных и венерических болезней ИрМИ. Он заведовал кафедрой до своей смерти в 1935 г. После него в 1935–1936 гг. кафедрой руководила доцент Л.В. Штамова, затем, с ноября 1936 по февраль 1940 г., доцент Лев Ильич Юдович. На кафедре до 1932 г. работал известный лепролог Иннокентий Николаевич Переводчиков (1886–1961).

Рис. 1. Я.З. Штамов (в центре) с сотрудниками. Справа вторая от него – Л.В. Штамова, первый – врач Корнаков, слева – фтизиатр Донская. Курорт «Усолье». Август 1934 г. Из личного архива проф. Н.П. Кузнецовой. Публикуется впервые

Fig. 1. Y.Z. Stamov (centre) with his staff. On his right is L.V. Stamova, 1st – doctor Kornakov, on the left – phthisiatrician Donskaya. Usolye resort. August 1934. From the personal archive of Prof. N.P. Kuznetsova. Published for the first time

Под руководством главного врача (1935–1974) Иркутского ОКВД М.Я. Явербаума получили развитие специализированные приемы. Кожный прием вела доцент Л.В. Штамова, консультировал доцент Л.И. Юдович.

Л.В. Штамова в 1932–1940 гг. также была научным руководителем Иркутского лепрозория. Благодаря ее усилиям и энергии в лепрозорий были привлечены зав. кафедрами и ассистенты ИрМИ для оказания специализированной помощи больным и разработки научных проблем. Бюро консультантов лепрозория возглавлял зав. клиникой глазных

болезней профессор В.Н. Иванов, а после его смерти – доцент Л.В. Штамова. С 1936 по 1937 год Иркутское общество дерматовенерологов возглавляла Л.В. Штамова.

Бюро консультантов определяло научную тематику, обсуждало отчеты и доклады. С анализом современных направлений в лепрологии и мер борьбы с лепрой выступил старший научный сотрудник лепрозного сектора Н.Ф. Павлов, который вместе со старшим научным сотрудником Н.А. Ивановой был в Иркутске проездом из Москвы в Якутию для экспедиционного обследования.

В 1934–1960 гг. клинический, а затем эпидотдел Иркутского лепрозория возглавлял Николай Васильевич Шилов (1900–1961), выпускник медфака Средне-Азиатского университета (САГУ, Ташкент, 1927). В 1920 г. он был исключен из Военно-медицинской академии и арестован за открытое проявление своей религиозности. Современники отмечали его исключительную преданность делу, необычайную скромность, трудолюбие. Н.В. Шилова считали образцом верности врачебному долгу.

В статье «Лепра половых органов мужчин» (1935) Л.В. Штамова и М.А. Акулин сообщили о нахождении возбудителей в секрете предстательной железы и в семенной жидкости. Эта работа стала частью собираемого Л.В. Штамовой материала для монографии «Половая лепра».

Под руководством доцента Л.В. Штамовой были выполнены и опубликованы несколько работ, главными из которых являются следующие: И. Карасёв «Рентгенологическое изучение костно-суставных изменений при лепре» (Тр. Восточно-Сибирского краевого ФИ, 1936); премированная НКЗ РСФСР монография И.М. Круковер, И.В. Гольдфарб «Верхние дыхательные пути и орган слуха при проказе» (1936).

Иркутский лепрозорий стал базой для занятий по лепре студентов ИрМИ. Врачи из области и соседних республик приезжали для освоения диагностики лепры и подготовки диссертаций. В год отъезда доцента Л.В. Штамовой из Иркутска (1940) начал работу известный лепролог Вячеслав Михайлович Козельский (1898–1966).

Работа Л.В. Штамовой «Гистопатология кожи кроликов при бессимптомной диссеминации бледной спирохеты» (1935) вышла из Объединенного государственного дерматовенерологического института им. В.М. Броннера (ОГВИ) (с 1938 г. – ЦКВИ) [5].

По данным Л.В. Штамовой, эти исследования были проведены ею во время научной командировки. Материал биопсированных кусочков кожи зараженных сифилисом кроликов в 10% формалине был предоставлен ей С.С. Орловым (ОГВИ), автором многих работ по экспериментальному сифилису. С.С. Орлов ранее работал в экспериментальном отделе под руководством крупного ученого в области серологии, экспериментальной венерологии, дерматологии и микологии Юлия Абрамовича Финкельштейна (1876–1937).

Гистологические препараты Л.В. Штамовой консультировала зав. патологоанатомическим отделом ОГВИ А.В. Ильина. Результаты работы были представлены в таблице из 9 пунктов. Вопреки прививкам бледной спирохеты гистологические изменения в здоровой на вид коже зараженного сифилисом кролика оказались банальными, бледная трепонема не обнаруживалась.

Был сделан вывод: «Кожа кроликов-сифилитиков, здоровая на вид (клинически), дававшая положительную прививку, гистопатологически не обнаруживает специфических изменений» [5]. Л.В. Штамова сделала «предположение о существовании у возбудителя сифилиса каких-то других неспирохетных форм жизни» [5].

После революции 1917 года ученые степени были отменены. Они считались признаком буржуазной науки, чуждыми советскому строю. После их восстановления в начале 1934 г. в течение короткого времени можно было получить ученую степень и без защиты, за заслуги, по совокупности научных работ. Таким образом Л.В. Штамовой была присвоена ученая степень кандидата медицинских наук.

Защитить докторскую диссертацию ей не удалось. Волна репрессий накрыла СССР. Арестованного ночью 22 июля 1937 г. Я.З. Штамова обвинили в диверсионной деятельности в составе контрреволюционной правотроцкистской организации. О муже с той поры, как его увез «черный ворон», Л.В. Штамова ничего не знала.

Два года она жила надеждой, пыталась добиться известий. «Мои хождения по начальству, мои мольбы о выдаче умершего, чтоб похоронить его и хотя бы иногда приходить погоревать на могилу, ни к чему не привели», – вспоминала она в письме к З.Д. Сапожниковой. «Ваш муж умер» – вот все, чем от меня отделались…» [1].

Как было на самом деле, стало известно лишь полвека спустя. Согласно архивной справке, Я.З. Штамов повесился на оконной решетке камеры ночью 28 декабря 1939 г. в тюрьме при УНКВД Иркутской области и был похоронен 9 января 1939 г. на Маратовском кладбище Иркутска [1]. В оставленной предсмертной записке он написал: «Нет больше сил жить в плену клеветы, бреда и навязчивых состояний».

После переезда (1940) в Москву доцент Л.В. Штамова работала в ЦКВИ у профессора Л.Н. Машкиллейсона, написала ряд работ. Во время Великой Отечественной войны она разрабатывала вопросы лечения околораневых поражений кожи, составила отчет «Данные работы кожного кабинета Архангельского областного туберкулезного диспансера за период 1942–1943 гг.» (1944), подготовила информационные материалы ЦКВИ «Особенности течения туберкулеза кожи в военное время» (1945) [6, 7].

Надо отметить, что Л.Н. Машкиллейсон также занимался проблемой хронической трихофитии взрослых. Этой теме была посвящена его докторская диссертация (1936). Готовя материал для диссертации, Л.Н. Машкиллейсон, будучи в то время заведующим кафедрой дерматовенерологии Воронежского мединститута, в присутствии сотрудников клиники привил себе содержимое соскоба с высыпаний больного с хронической трихофитией и получил очаг поверхностной трихофитии гладкой кожи, доказав таким образом идентичность двух форм единого заболевания трихофитии, возникающего после внедрения патогенного гриба трихофитона.

В 1945 г. Л.Н. Машкиллейсон, Е.Б. Беньямович, Е.И. Кричевская, Л.В. Штамова опубликовали работу о роли витаминов при кожных болезнях [2]. Лечение парапсориаза внутримышечным введением никотиновой кислоты проф. Л.Н. Машкиллейсон называл способом Л.В. Штамовой [1]. В 1948–1953 гг. в СССР была развернута кампания по борьбе с

космополитизмом, направленная против «западного влияния» в науке и культуре, против «низкопоклонства перед Западом». В жернова репрессий попали многие известные клиницисты и организаторы здравоохранения. Под следствием находился и корифей советской дерматологии профессор Л.Н. Машкиллейсон (1898–1964), который с 1941 по 1950 г. занимал пост заместителя директора по научной работе ЦКВИ, одновременно (1941–1952) являясь заведующим дерматологическим отделом (до этого с 1939 по 1941 г. был первым заведующим отделом микологии). С 1942 по 1950 г. Лев Николаевич был председателем Московского научного общества дерматовенерологов (рис. 2, 3).

В 1952 г. Л.Н. Машкиллейсон был обвинен в приверженности генетике, в космополитизме и низкопоклонстве перед Западом. Поводом для выдвинутых обвинений послужили также длительная командировка Л.Н. Машкиллейсона в США, контакты с американскими и европейскими коллегами, публикации в зарубежных научных журналах. Он был отстранен от всех должностей, и лишь инфаркт миокарда, случившийся после одного из допросов, спас его от неминуемого ареста.

После увольнения проф. Л.Н. Машкиллейсона Л.В. Штамову также отстранили от работы.

Таким образом, Л.Н. Машкиллейсон, один из лучших дерматологов своего времени, в 54 года оказался не у дел. До своей скоропостижной преждевременной смерти в возрасте 65 лет он консультировал один-два раза в неделю в нескольких ведомственных поликлиниках. Эти консультации, как и когда-то в ЦКВИ, собирали полные залы дерматологов из Москвы и близлежащих городов. Будучи активным человеком, Лев Николаевич посвятил образовавшееся свободное время написанию трехтомного руководства по дерматологии, в котором обобщил свой

Рис. 2. Л.Н. Машкиллейсон в своем кабинете в ЦКВИ, Москва, 1948 г.

Fig. 2. L.N. Mashkillejson in his study at the Central Clinical Hospital, Moscow, 1948

Рис. 3. Декадник для руководителей кожно-венерологических учреждений в ЦКВИ, Москва, ноябрь 1949 г. В первом ряду в центре Л.Н. Машкиллейсон, за его спиной справа Л.В. Штамова. В первом ряду третий справа А.М. Ариевич

Fig. 3. Ten-day campaign for the heads of dermatological and venereal institutions in CID, Moscow, November 1949. In the first row in the centre, L.N. Mashkillejson, behind him on the right, L.V. Shtamova. In the first row third right A.M. Ariyevich

богатый клинический опыт и данные отечественных и зарубежных исследований и наблюдений.

Лев Николаевич Машкиллейсон и его супруга Мария Исаевна (врач-рентгенолог, а впоследствии физиотерапевт) были хлебосольными хозяевами и славились своим гостеприимством. В их доме бывали профессора С.Т. Павлов, О.Н. Подвысоцкая, П.Н. Кашкин, А.М. Ариевич, Л.А. Нерадов, И.И. Гительзон, В.А. Рахманов, Д.А. Трутнев, Л.А. Абрамович, А.К. Якубсон, И.М. Щербаков, Л.А. Штейнлухт, С.С. Горбовицкий, С.М. Гитман, сексопатолог И.М. Порудоминский, ученики А.С. Рабен, Г.Б. Беленький, автор «Гистопатологии кожи» У.Ф. Левер, автор «Синтетической дерматологии» Л. Попов и многие другие. Частым и желанным гостем в доме была и Л.В. Штамова.

Щедрым и отзывчивым человеком был зав. кафедрой (1946–1969) кожных и венерических болезней Красноярского МИ профессор И.И. Гительзон (1896–1965). Жил он сверхскромно, даже аскетично, в квартире, где кроме книг практически ничего не было. Тем не менее Исай Исаакович бескорыстно помогал деньгами нуждающимся, особенно студентам. Неоднократно по собственной инициативе он посылал денежные переводы своему другу и коллеге Л.Н. Машкиллейсону, когда последний

остался без работы. Кстати, сын Исая Исааковича Иосиф Исаевич Гительзон (1928) – выдающийся биофизик, академик АН СССР и РАН, почетный гражданин Красноярска, создатель экспериментальной замкнутой системы жизнеобеспечения человека «БИОС».

В середине 1970-х гг. Л.В. Штамову, жившую в Москве вместе с дочерью-врачом, отыскала врач-рентгенолог ТомФИ Зинаида Дмитриевна Сапожникова. Завязалась переписка, но сохранилось лишь несколько писем, из которых мало что можно узнать. Лия Вениаминовна жаловалась на хвори, в ее 85-летнем возрасте вполне объяснимые, с теплотой вспоминала о Томске.

Писала, что «живет воспоминаниями», однако подробностей избегала и скупо отзывалась о муже, уклончиво представляя его «юным мечтателем», не решаясь выразить свою боль в связи с репрессиями 1930-х и 1950-х гг. [1]. Опасаясь за будущее дочери, Л.В. Штамова боялась написать лишнее. Вся эта тяжелая, трагическая история потрясла ее настолько, что ощущение растерянности сохранилось на всю жизнь. В 1959 г. Я.З. Штамов был посмертно реабилитирован за отсутствием состава преступления.

Жестокий, бурный, яростный, драматичный XX век ломал и калечил судьбы. Он прервал полет Л.В. Штамовой и Я.З. Штамова – двух ярких и стойких людей, не знавших спокойной жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Belova-Rahimova L.V., Prohorenkov V.I. (2013) *History of Dermatology, Venereology, Leprology of Russia and the USSR (1900–1959)*. Krasnoyarsk, 491 p. (in Russian)
2. Mashkillejson L.N., Ben'yamovich E.B., Krichevskaya E.I., Shtamova L.V. (1945) The role of vitamins in the pathogenesis and treatment of skin diseases. *Vestn. venerol. i dermatol.,* no 2, pp. 40–46. (in Russian)
3. Shtamova L.V. (1924) Trichophytosis of the skin in the form of parapsoriasis en plaques. *Venerol. i dermatol.,* no 5, pp. 11–16. (in Russian)
4. Shtamova L.V. (1930) Thallium treatment of fungal infections of the scalp. *Rus. vestn. dermatol.,* vol. VIII, no 2, pp. 162–165. (in Russian)
5. Shtamova L.V. (1935) Histopathology of rabbit skin in asymptomatic dissemination of pallidum spirochete. *Sov. vestn. venerol. i dermatol.,* no 6, pp. 590–595. (in Russian)
6. Shtamova L.V. (1944) Data from the skin office of the Arkhangelsk Regional Tuberculosis Dispensary for the period 1942–1943. *Vopr. eksperiment. i klinich. dermato-venerol., Arhangel'skij GMI. Arhangel'sk,* no I, pp. 8–14. (in Russian)
7. Shtamova L.V. (1945) *Features of the course of skin tuberculosis in wartime. CDI materials*. M. (in Russian)

Подана/Submitted: 22.11.2021
Принята/Accepted: 17.12.2021
Контакты/Contacts: venerology@gmail.com

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

СОТНИ АЛЛЕРГЕНОВ
ВЫЗЫВАЮТ
СИМПТОМЫ АЛЛЕРГИИ?
ЭРИУС ПРОТИВ!

ПЫЛЬ

ШЕРСТЬ

ПЫЛЬЦА

LMR-CH-20210621-15

РЕКЛАМА. ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ. НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ПРИНИМАТЬ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ.

BAYER

Производитель: Байер Консьюмер Кэр АГ, Швейцария.