На правах рукописи

Сыдиков Акмал Абдикахарович

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КРУПНОБЛЯШЕЧНОГО И МЕЛКОБЛЯШЕЧНОГО ПАРАПСОРИАЗА

14.01.10 – кожные и венерические болезни

14.03.02 – патологическая анатомия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2013

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители**

доктор медицинских наук профессор Заславский Денис Владимирович

доктор медицинских наук профессор Насыров Руслан Абдуллаевич

**Официальные оппоненты:**

Иванов Андрей Михайлович – доктор медицинских наук профессор, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования **«Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова»** Министерства обороны Российской Федерации, кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики, заведующий

Чупров Игорь Николаевич – доктор медицинских наук профессор, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патологической анатомии, профессор

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет».

Защита диссертации состоится «\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2013 года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.086.06 при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41)

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (195196, Санкт-Петербург, Заневский пр., д. 1/82)

Автореферат разослан «\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук профессор Шевяков М.А.

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность темы исследования.** Увеличение частоты первичных кожных лимфом диктует необходимость их дальнейшего всестороннего изучения. В первую очередь это касается грибовидного микоза (ГМ) как наиболее частого лимфопролиферативного заболевания кожи (Cerroni L., 2009). Для повышения эффективности лечения указанного заболевания требуется разработка методов диагностики ранних стадий грибовидного микоза, а также предопухолевых процессов, наиболее важным из которых является парапсориаз.Особый интерес представляют крупнобляшечный папрапсориаз (КБП) и мелкобляшечный парапсориаз (МБП), которые не только часто имитируют ГМ (Cerroni L., 2009), но также являются предопухолевыми процессами и со временем могут прогрессировать в вышеуказанную лимфому (Vakeva L., 2005, Belousova I., 2009, Cerroni L., 2009). Так, трансформация крупнобляшечного парапсориаза в грибовидный микоз отмечается в 10-40% cлучаев (Wood G., 2008), реже предшественником грибовидного микоза является мелкобляшечный парапсориаз. В связи с этим некоторые авторы считают указанные формы парапсориаза ранней стадией грибовидного микоза (Ackerman B., 1996, Burg G., 1996, Cerroni L., 2009). Учитывая малую специфичность начальных проявлений грибовидного микоза, а также значительное их сходство с крупнобляшечным парапсориазом и мелкобляшечным парапсориазом для диагностики опухолевого процесса необходимо использование современных методов, наиболее перспективным из которых является иммуногистохимическое исследование биоптатов кожи. Основным направлением совершенствования данного метода для использования его в ранней диагностике грибовидного микоза, а также для дифференциальной диагностики его с КБП и МБП стал поиск биомаркеров, позволяющих выявить случаи прогрессии последних в грибовидный микоз.

Таким образом, сложность диагностики ГМ на ранних стадиях болезни, а также дифференциальной диагностики ГМ и парапсориаза диктует необходимость дальнейшего изучения клинико-морфологических проявлений указанных заболеваний с использованием современных методов, наиболее перспективным из которых является иммуногистохимическое исследование.

**Степень разработанности темы исследования.** Вопросами изучения клинико-морфологических характеристик крупнобляшечного парапсориаза и мелкобляшечного парапсориаза, а также их дифференциальной диагностики с ранними стадиями грибовидного микоза занимались многие исследователи (Samman P.D., 1978; Разнатовский И.М., 1982; Аравийская Е.Р., 1993; Ackerman B., 1995; Burg G., 1996; Казаков Д.В. 1999;). В их работах изложены основные принципы дифференциальной диагностики указанных заболеваний. В тоже время, остается неясным этиопатогенез парапсориаза, а диагностика ранних стадий ГМ и его дифференциальный диагноз с КБП и МБП до сих пор представляют значительную сложность. Отсутствие ответов на эти вопросы, как в отечественной, так и в зарубежной литературе определили цель данной работы.

**Цель исследования**

Изучить клинические и морфологические проявления мелкобляшечного и крупнобляшечного парапсориаза с использованием иммуногистохимических методов для выработки критериев дифференциальной диагностики этих заболеваний с ранними стадиями грибовидного микоза.

**Задачи исследования**

1. Изучить клинические особенности течения мелкобляшечного и крупнобляшечного парапсориаза.
2. Определить характер взаимосвязи клинических и морфологических признаков заболевания у больных крупнобляшечным и мелкобляшечным парапсориазом.
3. Определить степень диагностической значимости экспрессии маркера незрелых дендритных клеток CD209/DC-SIGN и маркера макрофагов CD68 у пациентов с различными формами парапсориаза и грибовидного микоза.
4. Установить долю цитотоксических лимфоцитов по соотношению степени экспрессии  СD3 и CD8 в очагах поражения кожи у больных при крупнобляшечном парапсориазе, мелкобляшечном парапсориазе и грибовидном микозе.
5. Определить степень диагностической значимости маркера лимфоцитов, ассоциированных с кожей СLA-(HECA-452) у пациентов с различными формами парапсориаза и грибовидного микоза.
6. Оценить целесообразность проведения иммуногистохимического исследования с целью выявления антигенов инфекционных агентов (вирусов простого герпеса I и II типов, вируса папилломы человека и вируса Эпштейна-Барр) в очагах поражения кожи у больных различными формами парапсориза.
7. Оценить эффективность иммуногистохимических методов и определить их значение для проведения дифференциальной диагностики указанных форм парапсориаза и ранних стадий грибовидного микоза.

**Научная новизна исследования**

В работе представлены результаты сравнительного анализа данных клинического, гистологического и иммуногистохимического исследований биоптатов больных мелкобляшечным парапсориазом, крупнобляшечным парапсориазом и грибовидным микозом. Впервые установлено, что увеличение уровня экспрессии маркера лимфоцитов, ассоциированных с кожей Heca-452 (что по данным отдельных авторов считается признаком ранней стадии грибовидного микоза) имеет место также при мелкобляшечном парапсориазе и крупнобляшечном парапсориазе. Кроме того, проведен сравнительный анализ экспрессии маркера незрелых дендритных клеток СD209/DC-Sign при парапсориазе и грибовидном микозе. Выяснено, что количество незрелых дендритных клеток в очагах поражения кожи было умеренным при крупнобляшечном парапсориазе и незначительным при мелкобляшечном парапсориазе, а при грибовидном микозе незрелые дендритные клетки выявлялись в большем количестве, при этом их число зависело от формы и стадии заболевания. Нами установлено, что наиболее выраженная экспрессия СD209/DC-Sign отмечалась при пойкилодермической форме грибовидного микоза и в бляшечной стадии заболевания, а при фолликулотропном варианте болезни она была слабо положительной. Впервые обнаружена экспрессия антигена ВЭБ у больных мелкобляшечным парапсориазом и крупнобляшечным парапсориазом.

**Теоретическая и практическая значимость исследования.**

Исследование экспрессии изученных маркеров представляет новые данные о характере межклеточного взаимодействия, патогенезе мелкобляшечного парапсориаза, крупнобляшечного парапсориза и грибовидного микоза.

Применение клинических, гистологических и иммуногистохимических методов исследования позволяет провести дифференциальную диагностику между мелкобляшечным и крупнобляшечным парапсориазом, а также выявить случаи прогрессии последних в грибовидный микоз.

**Методология и методы исследования.** Работа выполнена в дизайне сравнительного открытого проспективного клинико-морфологического исследования. При выполнении работы использовались клинические, лабораторные, гистологические, иммуногистохимические и статистические методы исследования.

**Положения, выносимые на защиту.**

1. Клинические и морфологические проявления при парапсориазе и грибовидном микозе не имеют выраженных признаков отличия.
2. Экспрессия маркера лимфоцитов, ассоциированных с кожей Heca-452 в биоптатах кожи определяется в равной мере как у больных грибовидным микозом, так и у больных крупнобляшечным и мелкобляшечным парапсориазом. При этом выявление маркера незрелых дендритных клеток  СD209/DC-Sign в очагах поражения кожи больных парапсориазом является признаком трансформации крупнобляшечного и мелкобляшечного парапсориаза в грибовидный микоз.
3. Клинико-морфологическая оценка с учетом характера экспрессии CD3, CD8, CD68, CD209/DC-Sign, а также антигенов вирусов простого герпеса, Эпштейна-Барр в очаге поражения, позволяет проводить дифференциальный диагноз между парапсориазом и грибовидным микозом уже на ранних стадиях, а также выявлять переходные формы.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Степень достоверности полученных результатов проведенных исследований определяется достаточным и репрезентативным объемом выборок обследованных пациентов и использованием современных методов диагностики. Методы статистической обработки полученных результатов адекватны поставленным задачам. Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы и логически вытекают из результатов выполненных разноплановых исследований.

Основные положения работы представлены и обсуждены в Эдинбурге в 2013 г. на конгрессе “Интернациональная исследовательская дерматология” (International Investigative Dermatology – Edinburg, 2013), на 9-м весеннем симпозиуме Европейской академии дерматологов и венерологов в Вероне в 2012 г. (9th Spring symposium of European Academy of Dermatology and Venerology – Verona, 2012), на 10-м весеннем симпозиуме Европейской академии дерматологов и венерологов в Кракове, в 2013 г. (10th Spring symposium of European Academy of Dermatology and Venerology – Cracow, 2013), на IV cъезде Российского общества патологоанатомов (Белгород, 2013 г.), на 21-м конгрессе Европейской академии дерматологов и венерологов в Стамбуле, в 2013 г. (21th Congress of European Academy of Dermatology and Venerology – Stambul, 2013), на III Евразийском конгрессе дерматологов и косметологов в Астане в 2013 г., на V Всероссийском конгрессе дерматовенерологов и косметологов в Казани в 2013 г. Кроме того, полученные данные опубликованы в журналах “Клиническая дерматология и венерология” (2012 г.), “Проблемы медицинской микологии” (2013г.). По материалам диссертационного исследования опубликовано 13 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных изданиях ВАК РФ. Результаты проведенного нами исследования внедрены в научную и лечебно-диагностическую работу кафедры дерматовенерологии и кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины ГБО ВПО СПБГПМУ МЗ РФ, Ленинградского областного центра специализированных видов медицинской помощи, а также Краснодарского клинического кожно-венерологического диспансера. Кроме того, полученные данные используются в педагогическом процессе на кафедре дерматовенерологии и кафедре патологической анатомии с курсом судебной медицины ГБОУ ВПО СПБГПМУ МЗ РФ.

**Личное участие автора в получении результатов.** Автором проведен аналитический обзор зарубежной и отечественной литературы по изучаемой проблеме и разработан дизайн исследования. Морфологическое и ИГХ исследования, проводились с личным участием автора. Анализ историй болезни и другой медицинской документации, а также интерпретация полученных данных морфологического и ИГХ исследований выполнены автором самостоятельно.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, результатов исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста и иллюстрирована 19 таблицами, 49 рисунками и 1 приложением. Библиографический указатель содержит 168 наименований литературных источников, из которых 24 отечественных и 144 иностранных.

**СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материалы и методы исследования.** В настоящей работе было изучено 50 наблюдений больных МБП, КБП и различными формами ГМ, проходивших обследование и лечение на базе городского и областного кожно-венерологических диспансеров Санкт-Петербурга и в отделении дерматологии НИИ Микологии им. П.Н. Кашкина в период с 2003 по 2011 гг. Критериями отбора случаев явились наличие типичных для этих заболеваний клинических проявлений, а также анамнестические и катамнестические данные. У части больных была проведена верификация диагноза с помощью гистологического и иммунгистохимического исследований пораженных участков кожи. Учитывались продолжительность основного заболевания и последовательность появления клинических проявлений, проводились их всесторонняя оценка и дифференциальная диагностика с дерматозами со сходной симптоматикой. Анализировались также характер, объем, длительность и эффективность терапии. Часть больных наблюдалась в динамике при повторной госпитализации.

При оценке клинической картины определялись cтепень поражения кожных покровов, преимущественная локализация и характер первичных морфологических изменений, а также размер, величина и окраска очагов поражения кожи. Учитывался характер элементов, возникающих на ранее неизмененной коже или на месте уже существующих высыпаний и время их появления.

Все наблюдения были разделены на 3 группы: первую группу составили 25 человек с мелкобляшечным парапсориазом, во вторую группу включены 9 больных крупнобляшечным парпсориазом, в третью группу вошли 16 пациентов с грибовидным микозом. Стадия ГМ устанавливалась с учетом состояния периферических лимфатических узлов (их размеров, консистенции, подвижости, спаянности с окружающими мягкими тканями и между собой).

Лабораторные исследования включали клинический и биохимический анализы крови, а при ГМ проводились тест на толерантность к глюкозе и определение уровня лактатдегидрогеназы. У части больных проводилась также ФЛГ грудной клетки и УЗИ брюшной полости для исключения вовлечения внутренних органов. Пациенты, включенные в исследование, не получали системных и топических глюкокортикостероидов в течение 2-х месяцев до взятия биопсии кожи.

В 26 наблюдениях было проведено иммуногистохимическое исследование биоптатов, взятых из пораженных участков кожи в период прогрессирования заболевания. В 1-й группе биопсии были взяты у 15 человек, во 2-й – у 5 и в 3-й – у 6 больных. Материал забирался из длительно существующих очагов при согласии больного на исследование.

Для обследования пациентов с МБП, КБП и ГМ был разработан алгоритм, включающий клинические характеристики, результаты общеклинических и биохимических анализов крови, а также данные гистологического и иммуногистохимического исследований.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование проводилось на кафедре патологической анатомии с курсом судебной медицины Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Во всех наблюдениях биопсийный материал подвергался стандартной проводке с последующей парафиновой заливкой. Срезы толщиной 4 – 5 мкм окрашивались гематоксилином-эозином, а также гематоксилином и пикрофуксином по Ван-Гизону. Микроскопическое исследование было проведено в проходящем свете с помощью светового микроскопа Carl Zeiss (Германия) с использованеим объективов 4х, 10х, 20х, 40х, 100х.

Иммуногистохимическое исследование проводилось на парафиновых срезах по схемам, рекомендуемым фирмами производителями. В работе использовали поликлональные антитела к антигенам вирусов простого герпеса (ВПГ) I и II типов (Dako, США); к антигену NCL-PVp вируса папилломы человека (Novocastro, UK); к маркеру Т-лимфоцитов CD3 (Dako,США); маркеру цитотоксических Т-лимфоцитов CD8 (Dako,США); маркеру лимфоцитов, ассоциированных с кожей Heca-452 (Biolegend, США), моноклональные антитела к маркерам макрофагов и незрелых дендритных клеток: СD68 (Dako, США)  и CD209/DC-SIGN (R&D systems, CША) соответственно, а также к антигену вируса Эпштейна-Барр (Novocastro, UK).

Оценка результатов ИГХ исследования проводилась полуколичественным методом с подсчетом числа клеток. Экспрессия исследуемого маркера расценивалась как слабая <<+>> при наличии окрашенных гранул в 1-50-ти клетках, умеренная <<++>> – в 51-100 клетках и резко выраженная <<+++>>> – в 101 и более клетках в четырех полях зрения при увеличении х 400. Оценка степени экспрессии антигенов вирусов проводилась также полуколичественным методом и оценивалась как слабая (+) при выявлении антигенов в 1-10 клетках, умеренная (++) – 11-20 клетках и резко положительная (+++) – при выявлении 21 и более окрашенных клеток по всей площади срезов при увеличении х 400. Результаты ИГХ приведены в таблицах 1 и 2, где в числителе число больных с положительной экспрессией; в знаменателе – отрицательной экспрессией.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета IBM SPSS 21. Различия между группами принимались статистически значимыми при р < 0,05. Для количественных показателей (возраст и длительность заболевания) приведены средние значения и стандартные отклонения. Для номинальных и порядковых показателей (пол и результаты ИГХ исследования) приведены частоты, построены таблицы сопряженности, применен точный критерий Фишера.

**Результаты исследования и их обсуждение**

Распределение больных по группам. Первую группу составили 25 человек с МБП, вторую группу – 9 больных КБП и третью группу – 16 пациентов с различными формами ГМ (8 человек с пойкилодермической формой, 4 пациента с фолликулотропным вариантом и 4 больных в бляшечной стадии ГМ). Распределение больных ГМ, КБП и МБП по возрасту и длительности заболевания представлено в таблицах 1 и 2.

Клинико-морфологическая характеристика исследуемых наблюдений.

Cредний возраст больных на момент осмотра составил для пациентов с МБП 46,40 лет, для больных КБП – 55,00 и для пациентов с ГМ – 60,63 лет cоответственно (табл. 1). При этом минимальных возраст больных МБП на момент осмотра составил 25 лет, a максимальный – 71 год. Минимальный возраст больных КБП составил 47 лет, максимальный – 63 годa, в то время как у пациентов c ГМ минимальный возраст был 43 года, а максимальный – 85 лет. Средняя продолжительность заболевания составляла в первой группе 42 месяца, во второй группе – 26 и в третьей группе – 47 месяцев соотвественно (табл. 1). Соотношение женщин и мужчин в 1 группе было 1:4, во второй группе – 2:3 и в 3-й группе – 1:1.

Таблица 1.

Распределение больных по возрасту и длительности заболевания

| Диагноз | Параметры | Распре-деление больных по возрасту | Распределение больных по длительности заболевания (месяцы) |
| --- | --- | --- | --- |
| МБП | Количество | 25 | 25 |
| Среднее значение | 46,40 | 42,36 |
| Стд.Отклонение | 12,900 | 29,529 |
| Стд. ошибка среднего | 2,580 | 5,906 |
| КБП | Количество | 9 | 9 |
| Среднее значение | 55,00 | 26,11 |
| Стд.Отклонение | 6,652 | 13,670 |
| Стд. ошибка среднего | 2,217 | 4,557 |
| ГМ | Количество | 16 | 16 |
| Среднее значение | 60,63 | 47,19 |
| Стд.Отклонение | 13,124 | 15,061 |
| Стд. ошибка среднего | 3,281 | 3,765 |
| Итого | Количество | 50 | 50 |
| Среднее значение | 52,50 | 40,98 |
| Стд.Отклонение | 13,533 | 24,108 |
| Стд. ошибка среднего | 1,914 | 3,409 |

Анализ клинических и морфологических проявлений МБП и КБП показал их сходство. Оба заболевания клинически проявлялись появлением разных по величине пятен, гистологически характеризовавшихся хроническим воспалением во всех зонах кожи: эпидермисе, дермо-эпидермальном соединении и в дерме.

В первой группе больных МБП процесс на коже был чаще распространенным. Высыпания преимущественно располагались в области боковой поверхности туловища, передней поверхности бедер и внутренней поверхности плеч. Пятна, как правило, имели розовато-желтоватый или желтовато-коричневый цвет. Размер пятен составлял менее 5-6 см в диаметре.

Таблица 2.

Распределение больных по полу

|  | | | Диагноз | | | Итого |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| МБП | КБП | ГМ |
| Пол | жен | Кол-во  наблю-  дений | 2 | 3 | 7 | 12 |
| Частота в % | 8,0 | 33,3% | 43,8% | 24,0% |
| муж | Кол-во  наблю-  дений | 23 | 6 | 9 | 38 |
| Частота в % | 92,0% | 66,7% | 56,3% | 76,0% |
| Итого | | Кол-во  наблю-  дений | 25 | 9 | 16 | 50 |
| Частота в % | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

У пациентов мужского пола МБП диагностировался статистически значимо чаще (р=0,018 по критерию Фишера)

Во второй группе КБП процесс на коже был чаще локализованным. Первыми клиническими проявлениями заболевания были высыпания на коже в области трения одеждой, представленные крупными сухими незначительно шелушащимися темно-розовыми пятнами диаметром от 8 до 14 см.

У больных третьей группы различными формами грибовидного микоза наиболее типичным клиническим проявлением являлось появление пятен с так называемой, твердой текстурой и бляшек, разрешающихся с одной стороны и прогрессирующих с другой и образующих причудливые фигуры или гирлянды, а также папул с остроконечными шипиками (симптом «терки»).

В клинических и биохимических анализах крови у всех больных выраженных отклонений от нормы выявлено не было. Результаты гистологических исследований в третьей группы больных, соответствовали ранее изложенным в литературе описаниям морфологической картины при различных форм ГМ (Разнатовский И.М., 1982; Сerroni L., 2009).

Результаты иммуногистохимического исследования биоптатов кожи

При иммуногистохимическом исследования биоптатов кожи экспрессия антигенов вирусов выявлялась в виде зерен и глыбок на поверхности клеточной мембраны, а также в цитоплазме, реже – в ядре клеток. У пациентов с различными формами ГМ в пораженной коже определялась экспрессия вирусов папилломы человека и вируса Эпштейн-Барр, а у пациентов с мелкобляшечным и крупнобляшечным парапсориазом выявлен лишь антиген ВЭБ. У больных ГМ положительная реакция на антиген ВЭБ отмечалась как в клетках базального слоя эпидермиса, так и в цитоплазме лимфоцитов, располагавшихся в дерме, а также в клетках эндотелия сосудов сосочкового слоя дермы. У больных первой и второй группы реакция на антиген вируса Эпштейна-Барр была положительной лишь в клетках базального слоя эпидермиса. У больных пойкилодермической формой ГМ в инфильтратах отмечалась также экспрессия антигенов ВПЧ. Реакция на антигены ВПГ 1 и 2 типов у подавляющего числа пациентов во всех трех группах была отрицательной.

Экспрессия CD3 (маркера зрелых Т-лимфоцитов) во всех группах в дерме была резко выраженной, а в эпидермисе – умеренно выраженной. У больных КБП и МБП во всех слоях кожи определялась значительно выраженная экспрессия CD8 (маркера цитотоксических Т-лимфоцитов). В то же время при ГМ указанные клетки встречались в эпидермисе и в дерме лишь в небольшом количестве. Результаты ИГХ приведены в таблицах 3 и 4 (числитель – число больных с положительной реакций; знаменатель – число больных с отрицательной реакций).

Экспрессия маркера лимфоцитов, ассоциированных с кожей Heca-452 обнаруживалась с одинаковой частотой и степенью выраженности и в эпидермисе, и в дерме у больных всех трех групп. Во всех наблюдениях в дерме выявлялась резко выраженная экспрессия маркера макрофагов СD68. При грибовидном микозе умеренное количество макрофагов определялось также в базальном слое эпидермиса.

Количество незрелых дендритных клеток (оценивавшееся по степени экспрессии CD209/DC-SIGN) было наибольшим при пойкилодермической форме и в стадии бляшек классической формы грибовидного микоза Алибера Базена. Число незрелых дендритных клеток при крупнобляшечном парапсориазе было умеренным, а при мелкобляшечном парапсориазе и фолликулотропном варианте грибовидного микоза – небольшим.

Таблица 3

Данные иммуногистохимического исследования кожи у больных крупнобляшечным и мелкобляшечным парапсориазом, а также грибовидным микозом. Экспрессия маркеров в эпидермисе.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Группы** | **МБП (15)** | | **КБП (5)** | | **ГМ (6)** | |
| **ИГХ марке-ры** | **Количество больных** | **Выраженность экспрессии** | **Количество больных** | **Выраженность экспрессии** | **Количество больных** | **Выраженность экспрессии** |
| **ВПГ 1 и 2 типов** | **3/12** | **2 (+): 13%**  **1 (+++) 6,5%** | **1/4** | **1 (+): 20%** | **-/6** | **-** |
| **ВЭБ** | **15/-** | **15 (+++):100%** | **5/-** | **5 (+++): 100%** | **6/-** | **6 (+++): 100%** |
| **ВПЧ** | **-/15** | **-** | **-/5** | **-** | **2/4** | **2 (++): 33%** |
| **СD**  **209 DC-Sign** | **2/13** | **2 (+): 13%** | **1/4** | **1 (+): 20%** | **1/5** | **1 (+): 17%** |
| **СD68** | **15/-** | **15 (+): 100%** | **5/-** | **5 (+): 100%** | **6/-** | **6 (++): 100%** |
| **СD3** | **15/-** | **15 (++): 100%** | **5/-** | **5 (++): 100%** | **6/-** | **6 (+++): 100%** |
| **СD8** | **15/-** | **15 (+++):100%** | **5/-** | **5 (+++): 100%** | **6/-** | **6 (+): 100%** |
| **Heca-452** | **15/-** | **13 (++): 87%**  **2 (+++): 13%** | **5/-** | **4 (++): 80%**  **1 (+++): 20%** | **6/-** | **1 (+): 17%**  **1 (++): 17%**  **4 (+++): 66%** |

Числитель – наличие экспрессии, знаменатель – отсутствие экспрессии

Таблица 4

Данные иммуногистохимического исследования кожи у больных крупнобляшечным и мелкобляшечным парапсориазом, а также грибовидным микозом. Экспрессия маркеров в дерме.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Группы** | **МБП (15)** | | **КБП (5)** | | **ГМ (6)** | |
| **ИГХ марке-ры** | **Количество больных** | **Выраженность экспрессии и %** | **Количество больных** | **Выраженность экспрессии и %** | **Количество больных** | **Выраженность экспрессии и %** |
| **ВПГ 1 и 2 типов** | **-/15** | **-** | **--/5** | **-** | **/6** | **-** |
| **ВЭБ** | **-/15** | **-** | **-/5** | **-** | **6/-** | **6 (+++): 100%** |
| **ВПЧ** | **-/15** | **-** | **-/5** | **-** | **2/4** | **2 (+++): 33%** |
| **СD**  **209 DC-Sign** | **14/1** | **14 (+): 93%** | **4/1** | **4 (++): 80%** | **6/-** | **1 (+): 17%**  **2 (++): 33%**  **3 (+++): 50%** |
| **СD68** | **15/-** | **15 (+++): 100%** | **5/-** | **5 (+++): 100%** | **6/-** | **6 (+++): 100%** |
| **СD3** | **15/-** | **15 (+++): 100%** | **5/-** | **5 (+++): 100%** | **6/-** | **6 (+++): 100%** |
| **СD8** | **15/-** | **15 (+++): 100%** | **5/-** | **5 (+++): 100%** | **6/-** | **6 (+): 100%** |
| **Heca-452** | **15/-** | **3(+): 20%**  **12(+++): 80%** | **5/-** | **5 (+++): 100%** | **6/-** | **6 (+++): 100%** |

Числитель – наличие экспрессии, знаменатель – отсутствие экспрессии

ВЫВОДЫ

1. Изучение мелкобляшечного и крупнобляшечного парапсориаза показало сходство их клинических и гистологических проявлений. Оба заболевания характеризовались появлением разных по величине пятен, с типичной локализацией в области туловища и конечностей, сопровождающихся зудом (в большей степени при крупнобляшечном парапсориазе), морфологической картиной хронического воспаления во всех отделах кожи.
2. Экспрессия маркеров макрофагов (СD68) и незрелых дендритных клеток (CD209/DC-Sign) при парапсориазах была выражена в значительно меньшей степени, чем при грибовидном микозе.
3. Определение соотношения степени экспрессии CD3 и CD8 подтвердило тот факт, что доля цитотоксических лимфоцитов при парапсориазах оставалась постоянной в течение заболевания, в то время как в стадии бляшек грибовидного микоза CD8+ лимфоциты в инфильтратах вообще не определялись.
4. Выявляемый у всех больных маркер лимфоцитов, ассоциированный с кожей, Heca-452 не является диагностически значимым при исследовании мелкобляшечного парапсориаза, крупнобляшечного парапсориаза, грибовидного микоза и может рассматриваться только как вспомогательный диагностический признак в совокупности с другими морфологическими проявлениями.
5. В биоптатах кожи всех пациентов с мелкобляшечным парапсориазом, крупнобляшечным парапсориазом и грибовидным микозом обнаружена выраженная экспрессия антигена вируса Эпштейна-Барр, что свидетельствует о его возможной роли в развитии этих трех заболеваний.
6. У больных мелкобляшечным и крупнобляшечным парапсориазом целесообразно проводить углубленное иммуногистохимическое исследование с оценкой маркера CD209/DC-Sign и индекса CD3/CD8. Резко выраженная экспрессия маркеров незрелых дендритных клеток СD209/DC-Sign может свидетельствовать о наличии грибовидного микоза или перехода мелкобляшечного и крупнобляшечного парапсориаза в грибовидный микоз.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При дифференциальной диагностике парапсориаза и грибовидного микоза наряду с клинико-морфологическим исследованием, необходимо использовать иммуногистохимический метод.

2. При затруднении постановки диагноза грибовидного микоза на ранних стадиях рекомендуется использовать метод определения маркера незрелых дендритных клеток СD209/DC-Sign.

**ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

1. Продолжение исследований с определением иммуногистохимического маркера СD209/DC-SIGN, а также антигенов ВЭБ при МБП, КБП и ГМ;

2. Исследование маркеров апоптоза, факторов роста и выявление факторов транскрипции при данной патологии.

**CПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ**

**ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Родионов А.Н. Место узкополосной (311нм) УФБ-терапии в лечении мелкобляшечного парапсориаза / А.Н. Родионов, К.И. Разнатовский, Т.C. Смирнова,  В.Ю. Дудко, А.А. Сыдиков, Н.Ф. Патрова,  Ю.Г. Коваль, М. Д. Максимова, C. В. Скрек  // “Клиническая дерматология и венерология”. – 2012. -№6. – С. 98-103.**
2. **Сыдиков А.А. Об эволюции взглядов на группы парапсориазов Брока [Электронный журнал] // А.A. Сыдиков, Д.В. Заславский, В.C. Зайцев, Р.A. Насыров // Современные проблемы науки и образования. – 2013. - № 5;  Режим доступа: http://** [**www.science-education.ru//111-10335**](http://www.science-education.ru//111-10335)**.**
3. **Сыдиков А.А. Иммуногистохимические критерии диагностики мелкобляшечного парапсориза, крупнобляшечного парапсориза и грибовидного микоза [Электронный журнал] // А.A. Сыдиков, Д.В. Заславский, В.C. Зайцев, Р.A. Насыров // Современные проблемы науки и образования. – 2013. - №6. – Режим доступа: http://** [**www.science-education.ru/113-10714**](http://www.science-education.ru/113-10714) **.**
4. Zaslavsky D.V. Retrospective and Prospective study of the possible evolution of Small Plaque Parapsoriasis into Mycosis Fungoides and treatment with Narrow-band (311 nm) ultraviolet B [Electronic resource] / D.V. Zaslavsky, V.S, Zaitcev, A.A. Sidikov, Z. Zarrab // The 9th Spring Symposium of European Academy Dermatology and Venerology. Abstracts –Verona, 2012 – 1 electr. disk. (CD-ROM).
5. Sidikov A.A. “The Possibility of Having the Same Pathogenesis of Mycosis Fungoides, Large-and Small Plaque Parapsoriasis” / A.A. Sidikov, D.V. Zaslavsky, R.A. Nasyrov, Z. Zarrab // Journal of Investigative Dermatology. Vol. 133, Suppl. 1, May 2013, S. 1 – 002.
6. Zaslavsky D.V. “Presence of Human Herpes Viruses of types 1,2 in patients with Small Plaque Parapsoriasis” [Electronic resource] / D.V. Zaslavsky, A.A. Sidikov, R.A. Nasyrov, Z. Zarrab // The 10th Spring Symposium of European Academy Dermatology and Venerology. Cracow, 2013. – 1 electr. disk. (CD-ROM).
7. Sidikov A.A. The Detecting of Cutaneous Lymphocyte Associate Antigen in patients with Large- and Small plaque parapsoriasis and Mycosis fungoides [Electronic resource]  **/** A.A. Sidikov, D.V. Zaslavsky, R.A. Nasyrov, V.S. Zaitcev, S.V. Skrek, Z. Zarrab // The 22nd Congress of European Academy Dermatology and Venerology. Abstracts. – Istanbul, 2013. – 1 electr. disk. (CD-ROM).
8. Zaslavsky D.V. Positive Expression of Epstein-Barr Virus Antigens in Patients with Large and Small Plaque Parapsoriasis [Electronic resource] / D.V. Zaslavsky, R.A. Nasyrov, A.A. Sidikov, V.S. Zaitcev, S.V. Skrek // The 22nd Congress of European Academy Dermatology and Venerology. Abstracts. – Istanbul, 2013 – 1 electr. disk. (CD-ROM).
9. Заславский Д.В. Выявление антигена вирусов простого герпеса 1,2 типов, папилломы человека и Эпштейна-Барр у пациентов с крупно- и мелкобляшечным парапсориазом/ Д.В. Заславский, А.А. Сыдиков, В.С. Зайцев, Р.А. Насыров, О.Б. Татарская, А.В. Федорченко // Проблемы медицинской микологии. – 2013. – 15; №2. С. 78.
10. Заславский Д.В. Обнаружение антигена незрелых дендритных клеток у больных крупно- и мелкобляшечным парапсориазом [Электронный ресурс] / Д.В. Заславский, А.А. Сыдиков, В.С. Зайцев, Р.А. Насыров // III Евразийский конгресс дерматологии, косметологии и эстетической медицины // IV Международная научно-практическая конференция «Возрастные аспекты дерматовенерологии и дерматокосметологии» // Сборник тезисов. – 2013. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).
11. Cыдиков А.A. К ранней диагностике грибовидного микоза / А.A. Cыдиков, В.C. Зайцев, Т.A. Иудина, Р.A. Насыров // IV Всероссийского съезда патологоанатомов. Материалы IV Всероссийского съезда патологоанатомов. Белгород, 2013. – С. 136-138.
12. Заславский Д.В. Обнаружение незрелых дендритных клеток у больных крупно– и мелкобляшечным парапсориазом и различными формами грибовидного микоза [Электронный ресурс] / Д.В. Заславский, А.А. Сыдиков, В.С. Зайцев, Р.А. Насыров, М.Г. Хведелидзе, Е.Ю. Барачевская, О.Б. Татарская // V Всероссийский конгресс дерматовенерологов и косметологов. Тезисы научных работ. Казань, 2013 г. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).
13. Сыдиков А.А. Обнаружение антигена лимфоцитов, ассоцированных с кожей у пациентов с крупнобляшечным парапсориазом, мелкобляшечным парапсориазом и грибовидным микозом [Электронный ресурс] // А.А. Сыдиков // V Всероссийский конгресс дерматовенерологов и косметологов. Тезисы научных работ. Казань, 2013 г. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).