УДК 616.5:616.97] -098Григорьев

Авторское мнение

О ЗНАЧЕНИИ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ В НАУЧНЫХ ТРУДАХ ПРОФЕССОРА П. С. ГРИГОРЬЕВА

С. Р. Утц *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней, профессор, доктор медицинских наук;* ***А. И. Завьялов*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры кожных и венерических болезней, доктор медицинских наук;* ***И. А. Якупов*** *— Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующий филиалом «Зеленоградский», кандидат медицинских наук.*

THE SIGNIFICANCE OF THE HISTOLOGICAL STUDIES IN DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY IN PROFESSOR P. S. GRIGORIEV'S SCIENTIFIC WORKS

S. R. Utz — *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia, Head of Department of Skin and Venereal Diseases, Professor, Doctor of Medical Science;* ***A. I. Zavyalov*** *— Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia, Department of Skin and Venereal Diseases, Professor, Doctor of Medical Science;* ***I. A. Yakupov*** *— Director of the branch "Zelenogradsky" of the Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology and Cosmetology of Moscow Healthcare Department, Candidate of Medical Sciences.*

Дата поступления — 26.08.2016 г.

Дата принятия в печать — 15.09.2016 г.

Утц С. Р., Завьялов А. И., Якупов И. А. **О значении гистологических исследований в дерматологии и венерологии в научных трудах профессора П. С. Григорьева. Саратовский научно-медицинский журнал 2016; 12 (3): 445–448.**

В статье приводится обзор содержащихся в научных работах профессора П. С. Григорьева гистологических исследований, посвященных редким заболеваниям кожи, некоторым клиническим формам приобретенного сифилиса и экспериментального сифилиса и выполненных на кафедре кожных и венерических болезней Саратовского университета.

Ключевые слова: профессор П. С. Григорьев, дерматовенерология, патогистология.

Utz SR, Zavyalov AI, Yakupov IA. **The significance of the histological studies in dermatology and venereology in professor P. S. Grigoriev's scientific works. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2016; 12 (3): 445–448.**

This article reviews the histological studies written by Professor P. S. Grigoriev in his scientific papers, about the rare skin disease, several clinical forms of acquired syphilis and experimental syphilis, performed at the Department of Skin and Venereal Diseases of Saratov University.

Key words: P. S. Grigoriev, dermatology, venerology, histopathology.

Профессор Павел Семенович Григорьев (1879-1940) в своей научно-практической деятельности придавал особое значение гистологическим исследованиям в диагностике редких заболеваний кожи, а также некоторых венерических заболеваний. Нередко при постановке клинического диагноза того или иного дерматоза врач-дерматовенеролог испытывает большие трудности, что побуждает его делать биопсию и проводить гистологическое исследование взятого материала. В связи с этим профессором П. С. Григорьевым в период его работы на кафедре кожных и венерических болезней Саратовского университета (с 1931 г. — мединститута) были организованы специальные лекционные курсы по патогистологии для клинических ординаторов, молодых врачей и ассистентов.

Ответственный автор — Завьялов Аркадий Иванович
Тел.: +88452223814
E-mail: inf@sarderma.ru

Значительная часть научных трудов, выполненных П. С. Григорьевым и его сотрудниками по дерматологии, сопровождалась обязательным гистологическим исследованием. В первую очередь это касалось редких и трудно диагностируемых дерматозов [1, 2].

Одна из первых научных работ, выполненная П. С. Григорьевым по дерматологии более ста лет назад, в период его обучения в клинической ординатуре под руководством проф. В. И. Теребинского, называлась «К вопросу о множественной идиопатической геморрагической саркоме кожи *Kaposi*» и была опубликована в журнале «Русский журнал кожных и венерических болезней» (1915). Почти на сорока страницах текста анализируются три случая весьма редкого заболевания, наблюдавшиеся в клинике кожных и венерических болезней. Материал представлен в виде четырех разделов: 1) общая клиническая и патологоанатомическая картина заболевания; 2) история болезни собственных случаев; 3) общая гистологическая картина; 4) общая сводка микро-

скопических наблюдений самого исследователя. Автор подробно, с мельчайшими деталями, описывает клинические и гистологические изменения кожи у больных саркомой Капоши (*Kaposi*) и проводит дифференциальную диагностику с другими кожными заболеваниями. Позже эта работа П.С. Григорьева была переиздана в виде отдельной брошюры [3, 4].

Большой клинический интерес для специалистов представляет работа П.С. Григорьева «Случай *acanthosis nigricans*», опубликованная в журнале «Русский врач» (1915), в которой он подробно описывает не только клиническую картину заболевания, но и патогистологические изменения при нем. Наблюдаемый случай автор представляет типичным в сравнительно ранней стадии развития болезни как с клинической, так и с гистологической точки зрения. Изучение и обобщение собранного Павлом Семеновичем статистического материала приводит его к убеждению, что связь *acanthosis nigricans* со злокачественными новообразованиями внутренних органов далеко не обязательна, и потому раковая теория происхождения его не доказана. Тщательное исследование гистологических препаратов убеждает автора в том, что в микроскопической картине имеются четкие указания на изменения воспалительного характера, которые вполне согласуются с мнением проф. С. Л. Богрова, доказывающим первичный характер воспалительных явлений при *acanthosis nigricans* [5].

Хорошо известна работа П.С. Григорьева «К вопросу о лейкемии кожи», опубликованная в журнале «Медицинское обозрение» (1917), в которой автор на основании литературных данных и собственных наблюдений дал детальное описание клинической картины поражений кожи, наблюдаемых при лейкозах, и разработал классификацию этих поражений. Она явилась первой публикацией в русской медицинской литературе по данному вопросу, имеющей монографическую значимость, где автор имел возможность представить все клинические формы лейкемии кожи. Статья занимает 27 страниц и состоит из шести глав.

В первой главе работы П.С. Григорьев проводит тщательный разбор имеющегося литературного материала по вопросу кожных поражений при лейкемиях и приходит к выводу, что все описанные до сих пор изменения кожи при лейкемиях можно разделить на три группы: 1) типичная ограниченная лейкемия кожи со следующими подвидами: а) узелковая, б) узловая, в) с ограниченными инфильтратами; 2) типичная диффузная лейкемия кожи; 3) разные дерматозы, сопутствующие лейкемии. Каждой из этих групп автор дает точную характеристику, приводя тем самым в стройную систему накопившийся материал по сравнительно малоизученному вопросу.

Во второй главе подробно излагается учение о гистологии лейкемических изменений в коже и устанавливаются отличительные микроскопические признаки между первой и второй формами лейкемии. Для первой, считает автор, характерны состав узлов и инфильтратов исключительно из малых лимфоцитов с очень ограниченной местной пролиферацией их, а для второй типично преобладание больших лимфоцитов с их пассивной пролиферацией.

В третьей главе П.С. Григорьев вкратце останавливается на малоизученных вопросах этиологии лейкемии. Он приводит интересное собственное наблюдение: обнаружение в препаратах от больного первой формой кожной лейкемии небольшого количества частью изолированных, частью попарно или в виде небольших цепочек расположенных кислотоспиртоупорных бактерий, похожих по внешнему виду на туберкулезные палочки, но несколько грубее и короче последних. Аналогичные находки, как сообщает автор, были отмечены и зарубежными учеными B. Fänkel (1910), H. Műnch'ом и G. Arndt'ом (1911). В то же время П.С. Григорьев опровергает мнение G. Arndt'a о том, что слизистые оболочки не подвергаются лейкемическим поражениям.

В четвертой главе П.С. Григорьевым тщательно и полно освещаются вопросы дифференциальной диагностики кожных проявлений лейкемии. В следующей главе содержатся собственные наблюдения с описанием клинической и гистологической картины заболевания, которые являются весьма иллюстративными для всех трех групп болезни. Ограниченная форма лейкемии интересна своей эксклюзивностью, а вторая — типичностью и редкой встречаемостью. Третья группа — иллюстрация того, что на всякое не лейкемическое заболевание кожи лейкемия налагает свой отпечаток, что подтверждается типичной микроскопической картиной с быстрым скоплением лимфоцитов.

В заключительной главе автор на основании литературных данных и проведенных собственных клинико-гистологических исследований делает краткое обобщающее заключение о лейкемиях кожи. Здесь же он выдвигает гипотезу, что в патогенезе кожных изменений при лейкемии определенную роль играют лимфоциты, которые могут выходить за пределы сосудистого русла и, скапливаясь вокруг сосудов, создают картину воспалительного околососудистого инфильтрата [6].

Под руководством П.С. Григорьева сотрудниками кафедры и врачами клиники кожных и венерических болезней был выполнен ряд оригинальных научных исследований, посвященных изучению этиологии, патогенеза, диагностики и лечения хронических и инфекционных дерматозов с обстоятельным гистологическим исследованием, в их числе следующие: А.Ф. Ухин, З.А. Осипова «К вопросу о *pitiryasis rubra Hebrae*» (1925); А.Ф. Ухин «О пигментарной уртикарии» (1926), «Об этиологии красной волчанки» (1929), «К вопросу о туберкулезной этиологии красной волчанки» (1935), «Гистологическое исследование кожи, пораженной пеллагрой» (1935), «Материалы к изучению этиологии псориаза» (1940); А.С. Зенин «К вопросу о *parapsoriasis*» (1927); К.П. Кочетов, С. И. Линтварев «Своеобразная форма фолликулярной поверхностной трихофитии» (1940), Е.А. Павловской «К диагностике кожного бластомикоза типа Джилкрайста у человека» (1941) и др. [1, 2].

Полученные патогистологические исследования П.С. Григорьева при редких формах приобретенного сифилиса позволили на морфологическом уровне проводить дифференциальную диагностику.

Так, в начале 1920-х гг. им детально было изучено весьма редкое проявление вторичного сифилиса – везикулезный сифилид. На основании наблюдений, проведенных в клинике кожных болезней Саратовского университета за 19 больными, у которых был диагностирован *herpes syphiliticus,* П.С. Григорьев и Г.В. Терентьев в 1922 г. дали подробное описание клинической картины этого варианта сифилиса, отметив особенности течения. При этом авторы указали, что *herpes syphiliticus* характеризуется обилием высыпных элементов, выраженной склонностью к частым рецидивам и упорством к специфическому лечению. Тем самым ими было убедительно опро-

вергнуто мнение выдающегося французского сифилидолога Альфреда Фурнье (*Fournier*), считавшего везикулезный сифилид доброкачественным проявлением сифилитической инфекции. В своей работе авторы писали: «Упорство по отношению к терапии и склонность к рецидивам отмечены нами в качестве постоянного явления, а поэтому мы не можем согласиться с мнением Фурнье, считавшего данный сифилид доброкачественным по течению, особенно если принять во внимание и склонность давать чрезвычайно обильные высыпания, и принимать нередко почти универсальный характер».

Изучая гистологические изменения при *herpes syphiliticus*, П.С. Григорьев установил, что периваскулярный инфильтрат, лежащий в основе процесса, имеет вначале обычный для сифилидов вторичного периода состав. Однако вскоре характер инфильтрата резко изменяется за счет обильного накопления лимфоцитов и полинуклеарных лейкоцитов. Отличительной чертой везикулярного сифилида является, как установил П.С. Григорьев, резко выраженный отек эпидермиса и сосочкового слоя дермы, что обусловливает образование пузырьков, механизм которых – смешанный спонгиоз, *alteration cavitaire* и *ballonierende degeneration* в различных комбинациях.

Кроме того, проведенное П.С. Григорьевым и Г.В. Терентьевым гистологическое исследование опровергло мнение Цейсля (Zeissl) и убедительно доказало существенную гистологическую разницу между *herpes syphiliticus* и *lichen syphiliticus* («К вопросу о *herpes syphiliticus*», 1924) [7].

В середине 1920-х гг. П.С. Григорьев организует лабораторию по экспериментальной венерологии, где при участии сотрудников кафедры и клиники проводит оригинальные работы по висцеральному и врожденному сифилису, которые не потеряли своего практического значения и в настоящее время. Так, в работе «К вопросу о специфических аортитах при экспериментальном сифилисе» (1928) с помощью тщательно проведенных гистологических исследований П.С. Григорьев впервые доказал их специфический характер.

Изменения в стенках аорты, отмечаемые у кроликов при заражении сифилисом, давно привлекали внимание многих исследователей. По этому вопросу были опубликованы многочисленные сообщения. Однако природа этих изменений аорты оставалась неясной; данных, свидетельствующих об их специфическом характере, не было. Большинство авторов придерживались точки зрения, что влияние сифилитической инфекции на аортальную стенку выражается лишь в возникновении неспецифического склероза, который морфологически не отличим от аналогичных изменений, возникающих под влиянием различных факторов.

П.С. Григорьев совместно с К.Г. Ярышевой провели опыты на 45 кроликах, из которых 33 были заражены внутримошоночным методом (27 из них были забиты через 1–2,5 года с момента инфицирования, и 6 — через 6–10 месяцев), 9 имели врожденный (доказанный или вероятный) сифилис, двум заразный материал вводился внутривенно, а одному – в переднюю камеру глаза. Контролем служили результаты макро- и микроскопического исследования аортальной системы у пяти видимо здоровых кроликов, не подвергавшихся заражению сифилитической инфекцией. Макроскопически авторы отметили у 9 из 45 кроликов изменения аорты в виде желтовато-белых узелков, размерами с конопляные зерна, часть из которых была изъязвлена, а кроме того, имелись мешковидные аневризмы и утолщения стенок аорты. Путем гистологического изучения авторы установили в ряде случаев отчетливые и даже резко выраженные изменения воспалительного характера, имевшие «известную печать специфичности: периваскулярное расположение инфильтрата, многочисленные плазматические клетки в его составе, изменения сосудистых стенок». Специфический характер патологического процесса, обнаруженного авторами в стенках аорты у кроликов, зараженных сифилисом, был доказан наличием в двух случаях «огромного количества совершенно типичных, сохранивших все свои морфологические особенности сифилитических спирохет». Наличие бледных спирохет в пораженных тканях аорты служило неоспоримым доказательством сифилитической натуры аортитов [8].

Интересные данные содержит научная статья «К вопросу о гистологическом строении сифилидов у кроликов», представляющая собой обстоятельное исследование, посвященное гистологическому изучению наружных проявлений экспериментального сифилиса у кроликов. Авторы подвергли тщательному изучению первичные сифиломы в различных стадиях их развития, папулезные сифилиды, очаги сифилитического выпадения волос и поздние («гуммозные») сифилиды. При этом они выявили много общего в гистологическом строении сифилидов кролика и человека. Вместе с тем авторы подчеркнули и значительную разницу между сифилидами кролика и человека, установив, что при твердом шанкре у кролика воспалительные явления выражены в более резкой форме, чем у человека, а поздние сифилиды кроликов не имеют структуры гранулемы. Проведенные авторами гистологические исследования свидетельствуют, что в поздних сифилидах кролика отсутствуют эпителиоидные и гигантские клетки, а их гистологические изменения сводятся «к развитию периваскулярного инфильтрата, принимающего диффузный характер, состоящего из лимфоцитов, многочисленных плазматических клеток, фибробластов, иногда больших полибластов с 2–3 ядрами, явно фагоцитирующих, изредка полинуклеаров и подчас обильных эритроцитов (на участках с экстравазатами)». Кроме того, в этих очагах поражения отмечается резко выраженное слизистое перерождение и обилие спирохет [9].

В работе «К вопросу о сифилисе глаз у кроликов» П.С. Григорьевым и К.Г. Ярышевой изложены клиническая картина и гистопатологические изменения первичного, вторичного и врожденного сифилиса глаз у кроликов. Авторы описали поражения глаз сифилитического характера у 21 кролика, причем эти поражения они наблюдали как при непосредственном заражении в глаз (первичный сифилис глаза), так и при генерализации возбудителя сифилиса после других способов заражения (подкожного, внутримошоночного, в кровь — вторичный сифилис глаза). В последнем случае поражения глаза возникали без предварительного пассирования через заражение в глаз кроликов. Ученые впервые описали развитие кератита у двух кроликов с врожденным сифилисом [10].

К наиболее значимым научным работам по изучению экспериментального сифилиса, выполненным учениками П.С. Григорьева, следует отнести труды А.С. Зенина: «Изменения печени при экспериментальном сифилисе кроликов» (1929) и «Материалы к учению о ранних изменениях внутренних органов

при экспериментальном сифилисе кроликов» (1939), где, в частности, отмечается: «Общим для диффузных поражений можно считать инфильтрацию в межлобарной ткани глиссоновой капсулы, состоящую из лимфоцитов, фибробластов, плазматических клеток, вокруг кровеносных сосудов и желчных протоков и в паренхиме печени, в виде милиарных узелков гранулом, разрастание интерстициальной ткани и утолщение стенок кровеносных сосудов……для очаговых поражений печени характерны милиарные округлые грануломы с некротическим центром и последующими слоями из клеток эпителиоидных, единичных гигантских, большого количества круглых клеток, фибробластов, небольшого количества плазматических клеток, иногда эозинофилов, отделенных от печеночной капсулы нешироким слоем печеночных клеток. Как правило, бледных спирохет при обоих типах изменений не было найдено в срезах печени». А. С. Зениным проведены патогистологические исследования печени у 27 кроликов, больных сифилисом, и 12 контрольных животных. Изменения, описанные им в экспериментах на кроликах, найдены как им, так и другими исследователями в печени людей, больных сифилисом. У здоровых кроликов таких изменений автор не наблюдал [11, 12].

Обобщив результаты пятилетних исследований, выполненных в лаборатории кафедры кожных и венерических болезней Саратовского университета, по изучению экспериментального сифилиса висцеральных органов, П. С. Григорьев выступил с обстоятельным докладом «Экспериментальный сифилис сердечно-сосудистой системы и печени кроликов» на III Всесоюзном съезде по борьбе с венерическими болезнями (Ленинград, 1929). Ученый представил описание макроскопических и микроскопических изменений со стороны сердца, крупных кровеносных сосудов и печени у кроликов, зараженных сифилисом, отметив, что эти изменения не носят строго специфического характера и что аналогичные картины наблюдаются и у кроликов, не зараженных сифилисом, при прочих заболеваниях в других экспериментах. Единственным и неоспоримым доказательством специфичности процесса П. С. Григорьев считал наличие бледных спирохет в пораженных тканях [13].

Таким образом, выполненные П. С. Григорьевым и его учениками патогистологические исследования у больных с дерматозами, редко встречающимися во врачебной практике и представляющими трудности в клинической диагностике, значительно обогатили отечественную дерматологическую науку и позволили существенно расширить возможности для дифференциальной диагностики на морфологическом уровне. Микроскопические изменения в печени, легких, почках и аорте, а также обнаружение бледных трепонем при экспериментальном сифилисе убедительно показали специфичность процесса в пораженных органах и тканях.

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: написание статьи — А. И. Завьялов, И. А. Якупов; утверждение рукописи — С. Р. Утц.

References (Литература)

1. Zav'jalov AI, Orkin VF, Roschepkin VV, Jakupov IA. Professor P. S. Grigoriev and his scientific school. Saratov: SGMU, 2008; 126 p. Russian (Завьялов А. И., Оркин В. Ф., Рощепкин В. В., Якупов И. А. Профессор П. С. Григорьев и его научная школа. Саратов: Изд-во СГМУ, 2008; 126 с.).

2. Zav'jalov AI, Potekaev NS. Pavel S. Grigoriev. Saratov: SGMU, 2001; 40 p. Russian (Завьялов А. И., Потекаев Н. С. Павел Семенович Григорьев. Саратов: Изд-во СГМУ, 2001; 40 с.).

3. Jakupov IA, Zav'jalov AI. Professor P. S. Grigoriev and his role in the development of science and practice dermatovenereology. Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine 2010; (6): 48–51. Russian (Якупов И. А., Завьялов А. И. Профессор П. С. Григорьев и его роль в развитии дерматовенерологической науки и практики. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины 2010; (6): 48–51).

4. Grigor'ev PS. On the question of multiple idiopathic hemorrhagic sarcoma Kaposi skin. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases 1915; 22 (1-3): 3; (4-6): 137. Russian (Григорьев П. С. К вопросу о множественной идиопатической геморрагической саркоме кожи Kaposi. Русский журнал кожных и венерических болезней 1915; 22 (1-3): 3; (4-6): 137).

5. Grigor'ev PS. Case Acanthosis Nigricans. Russkij vrach 1915; 37: 869–977. Russian (Григорьев П. С. Случай Acanthosis nigricans. Русский врач 1915; 37: 869–977).

6. Grigor'ev PS. On the question of the skin leukemia. Medicinskoe obozrenie 1917; 87 (1): 35–61. Russian (Григорьев П. С. К вопросу о лейкемиях кожи. Медицинское обозрение 1917; 87 (1): 35–61).

7. Grigor'ev PS, Terent'ev GV. On the issue of herpes syphilitica. Saratovskij vestnik zdravoohranenija 1922; (7-8): 6–8. Russian (Григорьев П. С., Терентьев Г. В. К вопросу о herpes syphiliticus. Саратовский вестник здравоохранения 1922; (7-8): 6–8).

8. Grigor'ev PS, Jarysheva KG. To a question about the histological structure syphilides rabbits. Klinicheskij zhurnal Saratovskogo universiteta 1927; 4 (4-5): 325–340. Russian (Григорьев П. С., Ярышева К. Г. К вопросу о гистологическом строении сифилидов у кроликов. Клинический журнал Саратовского университета 1927; 4 (4-5): 325–340).

9. Grigor'ev PS, Jarysheva KG. On the question of specific aortitis in experimental syphilis in rabbits. Klinicheskij zhurnal Saratovskogo universiteta 1928; 6 (4-5): 283–291. Russian (Григорьев П. С., Ярышева К. Г. К вопросу о специфических аортитах при экспериментальном сифилисе у кроликов. Клинический журнал Саратовского университета 1928; 6 (4-5): 283–291).

10. Grigor'ev PS, Jarysheva KG. On the question of syphilis in rabbits eyes. Klinicheskij zhurnal Saratovskogo universiteta 1928; 6 (3): 195–210. Russian (Григорьев П. С., Ярышева К. Г. К вопросу о сифилисе глаз у кроликов. Клинический журнал Саратовского университета 1928; 6 (3): 195–210).

11. Zenin AS. Changes in the liver in experimental syphilis in rabbits. Russkij vestnik dermatologii 1929; 4: 360. Russian (Зенин А. С. Изменения печени при экспериментальном сифилисе кроликов. Русский вестник дерматологии 1929; 4: 360).

12. Zenin AS. Materials for the teaching of the early changes in the internal organs in experimental syphilis in rabbits. Trudy Kujbyshevskogo medicinskogo instituta 1939; 8: 3–18. Russian (Зенин А. С. Материалы к учению о ранних изменениях внутренних органов при экспериментальном сифилисе кроликов. Труды Куйбышевского медицинского института 1939; 8: 3–18).

13. Grigor'ev PS. Experimental syphilis internal organs rabbits. Trudy III Vsesojuznogo s`ezda po bor'be s venericheskimi boleznjami. M.: Medgiz, 1932; p. 243–245. Russian (Григорьев П. С. Экспериментальный сифилис внутренних органов кроликов. Труды III Всесоюзного съезда по борьбе с венерическими болезнями. М.: Медгиз, 1932; с. 243–245).