

## Лимфомы кожи: патогенетическая значимость некоторых иммунологических и биохимических показателей

Гарифуллина Э.Ф.

### Skin lymphomas: pathogenetic significance of some immunologic and biochemical indicators

Garifullina E.F.

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

© Гарифуллина Э.Ф.

В работе определяли патогенетическую значимость некоторых иммунологических и биохимических показателей сыворотки крови у больных лимфомами кожи (ЛК) с учетом анамнестических данных и наличия сопутствующей патологии внутренних органов. Общеклинические, иммунологические, биохимические и гистологические исследования проведены 89 больным, диагностированы Т-клеточные лимфомы у 32, В-клеточные лимфомы — у 18, хронические дерматозы — у 32. Выявлено, что интегрированный показатель риска (ИПР) возникновения ЛК самый высокий при патологии барьерных лимфоэпителиальных органов (ИПР 12,66), развитии повышенной сенсibilизации на различные виды аллергенов и антигенов (ИПР-9,03), длительной интоксикации производственными вредными факторами (ИПР 4,5). Прогностические коэффициенты (ПК) развития ЛК увеличиваются при нарушении метаболической (ПК 14,99), детоксикационной (ПК 14,13) функций печени, при вирусных инфекциях (ПК-9,71), нерациональном применении лекарств (ПК 6,32), гиперинсоляции (ПК 4,17).

**Ключевые слова:** лимфомы кожи, биохимические, иммунологические показатели, интегрированный показатель риска.

The purpose of the studies was to determine pathogenetic significance of some immunologic and biochemical indicators of blood serum in patients with skin lymphomas (SL) based on the anamnesis findings and the presence of concomitant internal pathology. General clinical, immunologic, biochemical and histologic studies were carried out in 89 patients. Out of them, T-cell lymphomas — 32, B-cell lymphomas — 18, chronic dermatoses — 32 were diagnosed. It has been shown that an integrated risk factor (IRF) for LS occurrence is the highest with the pathology of barrier lymphoepithelial organs (IRF 12,66), the development of elevated sensitivity to divers types of allergens and antigens (IRF 9,03), long-term intoxication by occupational hazards (IRF-4,5). Prognostic indicators (PI) for SL development rise with disorders in metabolic (PI 14,99), detoxication (PI 14,13) liver functions, with virus infections (PI 9,71), drug misadministration (PI 6,32), hyperinsolation (PI 4,17).

**Key words:** skin lymphomas, biochemical, immunologic indicators, integrated risk factor.

УДК 616.5-006.441-02

#### Введение

Лимфомы кожи (ЛК) обусловлены пролиферацией лимфоидных клеток на стадиях дифференцировки различных клонов Т-лимфоцитов (первично или преимущественно в коже) и В-лимфоцитов. На основании этого выделяют Т- и В-клеточные ЛК (ТКЛК и ВКЛК), соответственно, отличающиеся клинико-морфологическими особенностями и различным прогнозом заболевания [2, 15]. Теория возникновения ЛК — мультифакториальная, включающая вирусный, химический, радиационный канцерогенез. Известно, что ретровирусы активируют протоонкогены, при этом происходят амплификация вируса в геном, транслока-

ция участков хромосом, точечные мутации [7]. Канцерогенные свойства имеют химические агенты (альфа-хлорфенол, органические растворители), светлые нефтепродукты (бензол, толуол, фенол и др.) [3]. Триггерными механизмами являются инсоляция, ионизирующая радиация [7]. Несмотря на многочисленные исследования, многие аспекты патогенеза лимфом кожи остаются недостаточно выясненными, тогда как системность патологического процесса, протекающего с иммунными, метаболическими и регуляторно-трофическими нарушениями общепризнана [16, 17, 19].

Цель исследований — определение патогенетической значимости некоторых иммунологических и

биохимических показателей сыворотки крови у больных лимфомами кожи с учетом анамнестических данных и наличия патологии внутренних органов путем проведения интегрированной оценки полученных результатов.

## Материал и методы

После получения письменного информированного согласия 115 наблюдаемых и разрешения этического комитета Республиканского кожно-венерологического диспансера общеклинические, иммунологические, биохимические исследования были проведены всем пациентам, гистологические исследования — 89 больным, из них Т-клеточные лимфомы диагностированы у 32, В-клеточные лимфомы — у 18, хронические дермато-

зы — у 32 (нейродермит — 9, хроническая экзема — 5, псориаз — 8, парапсориаз — 6, эритродермия — 4), с которыми наиболее часто приходится дифференцировать ранние проявления ЛК. Группу контроля составили 18 здоровых лиц-добровольцев.

Диагностику лимфом проводили гистологически с последующим иммунофенотипированием клеток инфильтрата с помощью панели поли- и моноклональных антител набора Fast — Immune на приборе FACS-Calibur фирмы Becton Dickinson (США) по утвержденным протоколам и стандартам обследования [10, 22]. Полученные результаты интерпретировали согласно классификации ВОЗ/ЕОRTC [2, 15]. Индекс стимуляции (ИС) определяли по функциональной активности лимфоцитов в реакции бласттрансформации (РБТЛ) с ФГА (Difco, США). Активность натуральных киллеров (НК) анализировали в стандартном <sup>3</sup>Н-уридиновом цитотоксическом тесте против клеточной мишеней (КМ) линии К562 при соотношении эффекторных клеток (ЭК) и КМ 1 : 25 по цитотоксическому индексу (ЦИ). Пролиферацию лимфоцитов оценивали по включению <sup>3</sup>Н-тимидина. Выявление циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) осуществляли методом ПЭГ-преципитации полиэтиленгликолем (ПЭГ-6000). Концентрацию иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G в сыворотках крови подсчитывали методом радиальной иммунодиффузии по Манчини.

Для характеристики аутоиммунных процессов (титр аутоантител) ставили реакцию пассивной гемагглютинации (РПГА), содержание в крови кожного антигена определяли с помощью реакции торможения

пассивной гемагглютинации (РТПГА). Индекс торможения (ИТ) вычисляли, используя капиллярный вариант реакции торможения миграции лимфоцитов (РТМЛ). Метаболическую функцию печени анализировали путем проведения биохимических исследований, осуществляемых на автоанализаторах фирмы Sinnowa-300 наборами реактивов фирмы Chema Hospitex diagnostics. Определяли общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, общие липиды и холестерин, ферменты печени аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспаратаминотрансферазу (АСТ), общий билирубин и его фракции, глюкозу. Активность монооксигеназной системы (МОС) печени оценивали с помощью антипиринового теста [21]. Период полуэлиминации антипирина ( $T_{1/2}$ ), клиренс (CL) и объем распределения (AVD) показывали нарушения фармакокинетики антипирина и косвенно указывали на изменения детоксикационной функции печени. Гепатит В и (или) С диагностировали по наличию HBsAg- и HCV-антигенов, определяемых тест-полосками.

Полученные результаты статистически обрабатывали с использованием критерия Стьюдента. Интегрированную оценку патогенетической значимости полученных результатов, симптомов и синдромов проводили путем определения интегрированного показателя риска (ИПР) с расчетом показателей относительного риска (ПОР) возникновения и прогностического коэффициента (ПК) развития ЛК по методу Байеса (1987) в модификации [21].

## Результаты

Средний возраст 18 добровольцев группы контроля составил 40,2 года, мужчин — 10, женщин — 8; по профессии: сельхозработники — 9, строители — 7, служащие — 2; заболевания внутренних органов у них не выявлены.

Средний возраст 32 больных Т-клеточными лимфомами кожи (ТКЛК) был 49,8 года, средняя давность заболевания составила 6,7 года. Мужчин было 24, женщин — 8. По роду занятия: сельхозработники — 10, рабочие химических и нефтеперерабатывающих комплексов (ХНК) — 10, строители — 8, водители — 4. При первом обращении к дерматологу клинически были установлены диагнозы «аллергический контактный дерматит» — 8, «фотодерматит» — 7, «острый дерматит» (контактная гиперчувствительность) — 6, «хроническая экзема» — 5, «парапсориаз» — 3, «ней-

родермит» — 2, «эритродермия» — 1. Больные указывали, что принимали различные лекарства в среднем в течение 5 лет, предшествующих гистологически диагностируемой ТКЛК, по поводу частых вирусных инфекций — 12 пациентов, заболеваний ЖКТ и печени — 8 (из них носителями вируса гепатита В были 4 человека, вируса гепатита С — 2), легких — 5, мочеполовых органов — 4 и ЛОР-органов — 3 человека. В общем с учетом доклинического и клинического течения принимали три лекарственных препарата и более по поводу сочетанных заболеваний кожи и внутренних органов 22 пациента в течение 11,7 года.

Клиническая картина больных ТКЛК характеризовалась полиморфизмом высыпаний: наличием пятен, папул, бляшек красного или синюшно-багрового цвета с шероховатой, нередко шелушащейся поверхностью, фолликулярных элементов или инфильтраций различных размеров и форм. Первоначальным симптомом у всех пациентов был зуд. Общее состояние и трудоспособность больных в начальных стадиях не нарушались, увеличение периферических лимфоузлов отмечалось у 25 из 32 больных.

Гистологически в биоптатах кожи больных ТКЛК был характерен неравномерно выраженный акантоз, паракератоз, гиперкератоз. В верхней и средней трети дермы определялся диффузный полиморфно-клеточ-

ный инфильтрат с проникновением лимфоцитов в эпидермис и формированием микроабсцессов Потрие. Иммунофенотип клеток инфильтрата был: CD45RO<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD30<sup>+</sup>, CD43<sup>+</sup>, с клональной перестройкой TCR, эпителиальный мембранный антиген (EMA)<sup>+</sup> положительный. Были установлены диагнозы: «грибовидный микоз» — 23 случая, «первичная анапластическая крупноклеточная лимфома кожи» — 5, «лимфоматозный папулез» — 4 случая. При иммунологическом исследовании выявлено снижение иммунорегуляторного индекса в 1,9 раза, индекса стимуляции в 5 раз, активности NK-клеток (ЦИ) в 1,5 раза, повышение уровней сывороточных IgA и IgG в 1,7 и 1,3 раза соответственно, количества ЦИК в 1,7 раза. Уровень противотканевых аутоантител к кожному антигену превышал контрольные в 7,2 раза, причем отмечен очень высокий уровень кожного антигена в крови. При биохимическом исследовании сыворотки крови у больных с ТКЛК выявлено снижение общего белка в 1,4 раза, уровня АЛТ в 1,6 раза, АСТ в 2,2 раза, увеличение липидов и холестерина в среднем в 1,4 раза, периода полуэлиминации антипирина в 1,3 раза по сравнению с контролем. Остальные биохимические показатели значимо от контроля не отличались, поэтому здесь и далее в тексте не указаны (табл. 1).

Таблица 1

Некоторые иммунологические и биохимические показатели у больных с хроническими дерматозами и лимфомами кожи ( $M \pm m$ )

Показатель	Норма (контроль)	Хронические дерматозы	T-клеточные лимфомы	B-клеточные лимфомы
Иммунорегуляторный индекс CD4/CD8	2,40 ± 0,25	1,94 ± 0,18*	1,44 ± 0,07***	2,41 ± 0,14
РБТЛ с ФГА (индекс стимуляции), %	27,43 ± 1,30	14,13 ± 0,47***	5,70 ± 0,41***	12,52 ± 0,87***
РТМЛ (индекс торможения), %	4,46 ± 1,41	26,00 ± 0,50***	32,40 ± 4,00***	29,70 ± 3,80***
NK-клетки (цитотоксический индекс) 1 : 25, %	57,80 ± 2,45	50,31 ± 1,33	37,53 ± 1,37***	34,62 ± 2,55***
ЦИК, усл. ед.	10,63 ± 0,65	14,13 ± 0,68*	18,32 ± 0,57***	16,12 ± 0,61***
Иммуноглобулины (МЕ):				
Ig A	110,00 ± 5,55	120,44 ± 2,19*	192,54 ± 8,85***	166,22 ± 2,85***
IgM	160,00 ± 11,2	140,25 ± 2,26*	164,43 ± 3,08	140,00 ± 6,63*
IgG	150,00 ± 5,88	159,84 ± 3,74	196,21 ± 4,43***	113,17 ± 5,77***
РПГА, титр	2,16 ± 0,78	5,20 ± 0,80**	15,60 ± 2,58***	10,50 ± 1,13***
РТПГА, ступени	Кожный АГ не обн.	1,95 ± 0,90*	4,85 ± 0,32***	2,89 ± 0,58*
АЛТ, мккат/л	0,55 ± 0,01	0,70 ± 0,08*	0,35 ± 0,03***	0,29 ± 0,02***
АСТ, мккат/л	0,48 ± 0,02	0,75 ± 0,06***	0,22 ± 0,02***	0,20 ± 0,02***
Билирубин общий, мкмоль/л	12,80 ± 0,40	11,71 ± 0,58	10,62 ± 0,62*	9,22 ± 0,95 **~
Билирубин свободный, мкмоль/л	5,10 ± 0,14	3,80 ± 0,21**	4,19 ± 0,22**	4,81 ± 0,34
Липиды общие, г/л	5,50 ± 0,50	6,90 ± 0,29*	7,91 ± 0,40**	8,21 ± 0,59***
Холестерин общий, г/л	4,90 ± 0,51	5,80 ± 0,16*	6,72 ± 0,32**	7,22 ± 0,32***
Глюкоза, ммоль/л	4,81 ± 0,14	4,80 ± 0,13	4,71 ± 0,15	4,81 ± 0,21
Общий белок, г/л	75,00 ± 2,08	72,30 ± 1,15	52,42 ± 2,23***	60,90 ± 2,31**
Альбумин, г/л	43,00 ± 1,63	37,70 ± 2,09**	34,52 ± 1,33***	32,91 ± 1,19***
Мочевина, ммоль/л	5,00 ± 0,12	4,60 ± 0,17	4,20 ± 0,28*	3,81 ± 0,29**
Креатинин, ммоль/л	96,50 ± 1,13	90,10 ± 3,82*	99,41 ± 3,97*	112,75 ± 3,25**
Период полуэлиминации антипирина, ч	11,20 ± 0,15	13,02 ± 0,89*	15,13 ± 0,74**	16,61 ± 1,03**

Клиренс, мл/(кг · мин)	35,34 ± 1,03	33,38 ± 2,39*	28,69 ± 2,10**	26,61 ± 2,14**
Объем распределения антипирина, мл/кг	570,00 ± 12,59	581,00 ± 21,52	570,82 ± 11,48	592,63 ± 13,09

Примечание. \* — Достоверность различий показателей с контролем при  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ ; в остальных случаях  $p > 0,05$ .

В-клеточные лимфомы кожи (ВКЛК) наблюдали у 18 пациентов, средний возраст которых составил 50,5 года, средняя продолжительность заболевания 2,6 года, мужчин было 11, женщин — 7. Распределение по роду занятия было следующим: сельхозработчие — 8, рабочие ХНК — 5, строители — 3, водители — 2. Начало заболевания 13 пациентов связывали с перенесенными в тяжелой форме вирусными инфекциями, 3 — с частыми обострениями заболеваний печени (2 из них были носителями вируса гепатита В, 1 — гепатита С), 2 — с хроническим тонзиллитом. При первом визите к дерматологу клинически были диагностированы контактный дерматит — 6, фотодерматит — 5, токсикодермия — 4, эозинофильная гранулема лица — 2, псориаз — 1. Все 18 пациентов принимали лекарства по поводу указанных заболеваний и сопутствующей патологии внутренних органов в среднем в течение 7 лет, предшествующих гистологически диагностируемой ВКЛК. На момент проведения исследования общая продолжительность приема медикаментов с учетом доклинического и клинического течения заболевания составила 9,6 года.

Клинически был характерен мономорфный кожный патологический процесс, начинающийся с розовато-синюшных пятен или мелких фолликулярных узелков, на фоне которых развивались опухолевые элементы, не сливающиеся между собой, плотно-эластической консистенции. Отмечалось нарушение общего состояния, увеличение периферических лимфоузлов, отсутствие зуда. Гистологически в биоптатах кожи больных ВКЛК эпидермис был не изменен, под ним имелась различной ширины полоса коллагена, отделяющего его от клеток инфильтрата. Инфильтрат был диффузным, занимал всю толщу дермы. Иммунофенотип клеток инфильтрата был: CD45RA<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD79<sup>+</sup> с клональной перестройкой TCR. Идентифицировали первичную кожную В-клеточную лимфому маргинальной зоны — 10, первичную кожную лимфому из клеток фолликулярного центра — 5, первичную кожную диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому — 3 случая. При иммунологическом исследовании было выявлено, что иммунорегуляторный индекс значимо не менялся, индекс стиму-

ляции уменьшался в 2,4 раза, цитотоксический индекс в 1,7 раза. Уровень IgA увеличивался в 1,5 раза, IgG и IgM уменьшались по сравнению с контролем в 1,3 и 1,1 раза соответственно. Количество ЦИК было увеличено в 1,5 раза. Противотканевые аутоантитела к кожному антигену превышали контроль в 4,9 раза, уровень кожного антигена в крови был средний. У больных ВКЛК в сыворотке крови отмечалось снижение белка в 1,2 раза, активности АЛТ и АСТ в среднем в 2 раза, увеличение общих липидов в 1,4, холестерина и периода полувыведения антипирина в 1,5 раза в сравнении с контролем (табл. 1).

Средний возраст 32 больных хроническими дерматозами (ХД) составил 38,2 года, средняя продолжительность заболевания 3,6 года, мужчин было 20, женщин — 12, из них сельскохозяйственных рабочих — 11, рабочих ХНК — 10, строителей — 6, водителей — 5. Из 32 больных ХД у 3 пациентов в анамнезе был перенесенный вирусный гепатит В, 2 человека являлись носителями вируса гепатита С, у 9 диагностирована дискинезия желчевыводящих путей, у 3 — патология легких, у 7 — хронический колит, у 8 — заболевания ЛОР-органов, по поводу которых пациенты принимали различные лекарства в среднем в течение 7,5 года. Кожно-патологический процесс у всех больных был распространенным и представленным первичными и вторичными элементами поражения, характерными для каждой нозологической группы.

Клинико-гистологически были диагностированы нейродермит — 9 случаев, хроническая экзема — 5, псориаз — 8, парапсориаз — 6, эритродермия — 4 случая. Иммунофенотип клеток инфильтратов был: CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD43<sup>+</sup>, без клональной перестройки TCR. При иммунологическом исследовании было выявлено снижение иммунорегуляторного индекса в 1,3 раза, индекса стимуляции в 1,9 раза, активность NK-клеток значимо не менялась, уровни IgA и IgG были незначительно повышены, количество ЦИК увеличивалось в 1,3 раза. Противотканевые аутоантитела к кожному антигену у больных ХД превышали контроль в 2,4 раза, уровень кожного антигена в крови был низким. При проведении биохимических исследований отмечалось усиление активности АЛТ и АСТ соответственно

в 1,3 и 1,6 раза по сравнению с контролем. Отмечалось увеличение периода полувыведения антипирина в 1,2 раза, содержания общих липидов в 1,25 раза, холестерина в 1,18 раза. Уровень общего белка у больных ХД значимо не менялся, отмечалось уменьшение количества альбумина в 1,14 раза.

Таким образом, ЛК чаще болеют мужчины (70%), чем женщины (30%), средний возраст больных составил 50,15 года, средняя давность заболевания 4,65 года. Показатель относительного риска заболеть ЛК у мужчин в 2,33 раза больше, чем у женщин, у лиц в возрасте 51 год и старше увеличивается в 2,91 раза (табл. 2). Профессиональный состав выглядел так: сельхозработчие — 36%, рабочие ХНК — 30%, строители — 22%, водители — 12%. Показатель относительного риска возникновения ЛК у лиц перечисленных специальностей — 3,0. Прогноз заболевания ухудшается при соче-

танном действии ряда факторов. Например, у сельхозработчих прогностический коэффициент (ПК) развития ЛК 2,19, при действии инсоляции — 4,17, при неблагоприятных условиях сельхозтруда — 2,58, при суммировании ПК — 8,94. При сочетанном действии гиперинсоляции и экзофакторов на кожу суммарный прогностический коэффициент развития ЛК у строителей (1,83) увеличивался в 5 раз (7,32). Каждый второй пациент отмечал постоянное пребывание в течение рабочей смены под воздействием химического, токсического или другого фактора производства. Средняя продолжительность контакта с вредными факторами составила 15 лет на момент проведения исследований. Интегрированный показатель риска возникновения ЛК у лиц длительно контактирующих с производственными и другими вредными факторами, в 2,9 раза выше (ИПР — 4,5), чем в общей профессиональной группе (ИПР — 1,53).

Таблица 2

## Интегрированная оценка экзогенных, эндогенных и медицинских факторов риска возникновения лимфом кожи

Фактор	Градация факторов	Частота фактора на 100 обследованных	Нормированный интенсивный показатель	Показатель относительного риска	Прогностический коэффициент	Интегрированный показатель риска			
Пол	Мужчины	70,0	1,42	2,33	3,31	1,19			
	Женщины	30,0	0,61		1,42				
Возраст, лет	41—50	35,5	0,72	2,91	2,1	1,48			
	51—60	48,0	0,97		2,82				
	61 и старше	16,5	0,33		0,96				
Социально-профессиональная группа	Сельхозработчие	36,0	0,73	3,0	2,19	1,53			
	Рабочие ХНК	30,0	0,61		1,83				
	Строители	22,0	0,45		1,35				
	Водители	12,0	0,24		0,72				
Факторы, способствующие возникновению заболевания:	Гиперинсоляция	58,0	1,18	3,53	4,17	4,50			
	Неблагоприятные условия сельхозтруда	36,0	0,73		2,58				
	Контакт с нефтепродуктами	42,0	0,85		3,0				
	Контакт со стройматериалами	25,0	0,51		1,8				
	экзогенные медицинские	Длительное применение трех лекарств и более	80,0		1,79		6,32		
	эндогенные:	наличие очагов	Хронической, бактериальной и (или) грибковой инфекций вирусных инфекций		8,7		0,18	1,73	12,66
		наличие сопутствующих хронических заболеваний барьерных лимфоэпителиальных органов	Заболеваний ЖКТ и печени легких ЛОР-органов мочеполовых органов		50,0		1,01	9,71	
	нарушение функции печени	Детоксикационной	22,0		0,45		4,32		
		Метаболической	10,0		0,2		1,92		
			10,0		0,2		1,92		
		8,0	0,16	1,54					
		72,5	1,47	14,13					
Иммунные нарушения: сенсibilизация	Значимые изменения уровня ЦИК	76,9	1,56	2,45	14,99	9,03			
	иммуноглобулинов	82,7	1,67		6,52				
	индекса стимуляции	85,4	1,73		4,24				
	иммунорегуляторного индекса	100,0	2,03		4,97				
	цитотоксического индекса	40,87	0,83		2,03				
		100,0	2,03	4,97					

аутоиммунные процессы	Уровень противотканевых аутоантител	86,1	1,74	4,26
	Кожный антиген	78,3	1,59	3,89
	Индекс торможения миграции лимфоцитов	100,0	2,03	4,97

Часто рецидивирующие вирусные инфекции отмечали 50% больных ЛК, носителями вируса гепатита В, С были 43,48%. Сопутствующие заболевания ЖКТ и печени имели 22% пациентов, легких, ЛОР-органов по 10%, мочеполовых органов — 8,0%. Показатель относительного риска возникновения ЛК у лиц, имеющих хронические заболевания печени, барьерных лимфоэпителиальных органов, перенесших вирусные, бактериальные и (или) грибковые инфекции — 9,61. Прогностический коэффициент развития ЛК увеличивается в 1,8 раза при вирусных инфекциях и сочетанной патологии внутренних органов и составляет в сумме 17,87. Обследованные пациенты в 80% случаев постоянно принимали 3 и более различных лекарственных средств в среднем в течение 10,65 года, прогностический коэффициент развития заболевания у них составил 6,32, с учетом вышеперечисленных заболеваний внутренних органов увеличивался втрое и достигал 27,46.

В сыворотке крови больных ЛК по сравнению с контролем и в большей степени, чем у больных ХД, было выявлено снижение активности монооксигеназной системы печени, уровня аминотрансфераз, общих белков и альбумина, отмечались гиперлипид- и гиперхолестеринемия, дисиммуноглобулинемия, что свидетельствовало о нарушении детоксикационной и метаболической функций печени у 72,5 и 76,9% пациентов соответственно. Суммарный прогностический коэффициент развития ЛК при нарушении детоксикационной (ПК 14,13) и метаболической (ПК 14,99) функций печени самый высокий — 29,12.

Увеличение в крови уровня ЦИК (в 1,5—2 раза) обнаружено у 82,7%, иммуноглобулинов — у 85,4%, иммунорегуляторного индекса — у 40,87%, цитотоксического индекса, индекса стимуляции и индекса торможения миграции лимфоцитов — у всех 100% больных ЛК. Индекс торможения миграции лимфоцитов был в 7,5 раза выше, чем в контроле, и в 1,2 раза выше, чем у больных ХД. Индекс стимуляции у больных ТКЛК был ниже контроля в 4,8 раза и ниже, чем при ХД, в 2,5 раза. Цитотоксический индекс во всех исследуемых группах был снижен, но в большей степени при ВКЛК — в 1,7 раза. У здоровых людей кож-

ный антиген не обнаружен, он выявлен у 78,3% больных с лимфомами, причем у больных ТКЛК в большей степени. Следует отметить, что у больных ТКЛК уровень аутоантител был выше не только контрольных величин, но и в 3 раза превышал таковой у больных ХД, при этом выявлено резкое повышение сенсибилизации лимфоцитов к антигенам кожи. Показатель относительного риска (ПОР) возникновения ЛК у сенсибилизированных и аутоиммунизированных небольшой — 2,45, но при сочетании сенсибилизации и аутоиммунизации суммарный прогностический коэффициент развития заболевания высокий — 35,85. Проведенная интегрированная оценка полученных результатов с учетом возможности участия вышеописанных механизмов в патогенезе ЛК показала, что интегрированный показатель риска (ИПР) возникновения ЛК отличается ПОР и является самым высоким при патологии барьерных лимфоэпителиальных органов (ИПР 12,66), наличии повышенной сенсибилизации на различные виды аллергенов и антигенов с последующим развитием аутоиммунных процессов (ИПР 9,03), длительной интоксикации производственными вредными факторами (ИПР 4,5). Прогностический коэффициент развития ЛК увеличивается при нарушении метаболической (ПК — 14,99) и детоксикационной (ПК — 14,13) функций печени, при вирусных инфекциях (ПК — 9,71), нерациональном применении лекарств (ПК — 6,32), гиперинсоляции (ПК — 4,17) и в сумме составляет 49,32, являясь наглядным показателем ухудшения клинического течения заболевания при сочетанном действии на организм экзо- и эндофакторов (табл. 2).

## Обсуждение

Кожа, подвергаясь антигенным воздействиям, обладая столь обширной поверхностью, выполняет и генерирует иммунологические функции, такие, в частности, как распознавание антигенного материала и элиминация его, внетимусная дифференцировка незрелых клеток в Т-лимфоциты, иммунологический надзор за опухолевыми клетками [21]. Морфологическим проявлением иммунной реакции организма на изменения антигенных свойств как самого эпидерми-

са, так и экзо- и эндотоксинов, попадающих в кожу, являются пролиферация эпидермиса и клеточная инфильтрация дермы. Гиперинсоляция вызывает фототоксический, фотоаллергический или фотосенсибилизирующий эффект в зависимости от интенсивности и продолжительности действия [4]. Непосредственный контакт различных факторов с кожей вызывает местную иммунологическую реакцию в виде контактной гиперчувствительности, аллергического контактного дерматита, общую реакцию в виде аллергизации и сенсибилизации организма [13]. В исследованиях это подтверждается более высоким уровнем кожного антигена, ЦИК, иммуноглобулинов, индекса торможения миграции лимфоцитов, уменьшением цитотоксического индекса, индекса стимуляции у больных ЛК по сравнению с контролем и больными ХД, причем более выраженные изменения отмечены у больных ТКЛК. Патология барьерных лимфоэпителиальных органов, вирусносительство приводили к дополнительной сенсибилизации и аутоиммунизации, доказанной резким повышением индекса торможения миграции лимфоцитов к антигенам кожи. Обнаруженное значительное снижение индекса стимуляции во всех исследуемых группах свидетельствовало о повышенной способности лимфоцитов к спонтанной пролиферации, более выраженной при ТКЛК. К аллергенам и экзоантигенам также можно отнести длительное использование медикаментов, особенно антигистаминных средств, дающих иммунодисрегуляторный эффект и способных вызвать лекарственный гепатит [13]. Средняя продолжительность контакта больных ЛК с лекарственными препаратами составила 10,65 года, с потенциальными канцерогенами (пестицидами, растворителями, детергентами и др.) — 15 лет. Хроническая интоксикация вредными профессиональными факторами химической, нефтеперерабатывающей промышленности, сельского хозяйства вызывает реактивный токсический гепатит [3].

При развитии токсического, лекарственного, вирусного гепатита и метаболических нарушений происходит исчерпанность депо антиоксидантов в печени, ингибирование детоксикационной функции, осуществляемой ферментами микросомальной окислительной системы. Транспорт повышенного количества холестерина через мембрану печеночных клеток усиливает процессы перекисного окисления липидов, ускоряя апоптоз клеток печени [20]. Разви-

вается порочный круг: функция печени нарушается в результате ею же индуцированных метаболических нарушений. Связь эндо- и экзотоксинов с гранулоцитами становится необратимой, и передача токсина на клетки печени не происходит [5]. При этом печень также не выполняет барьерную функцию и по отношению к ЦИК, активированные ими лимфоциты, мигровавшие печень, являются причиной воспалительного повреждения в коже и слизистых оболочках [9]. Учитывая, что иммунокомпетентные клетки кожи образуют своеобразную обменно-трофическую систему, объединяющую эпидермис, дерму, клетки инфильтрата с кровеносными сосудами, лимфоидными и паренхиматозными органами [21] и доказанную выделительную функцию кожи по отношению к иммуноглобулинам и циркулирующим иммунным комплексам [14, 20], имеющаяся сенсибилизация на различные виды аллергенов и антигенов усугубляется по каскадному механизму.

По мнению авторов, сформированная в коже клеточная реакция гиперчувствительности замедленного типа (контактная гиперчувствительность, аллергический контактный дерматит, фотодерматит) является стартовой. При продолжающемся по времени и интенсивности суммарного действия различных факторов на кожу и другие лимфоэпителиальные органы, наличия соматических, метаболических, вирусассоциированных изменений в организме, дополнительной сенсибилизации эндотоксинами и аутоантигенами происходит срыв адаптационных механизмов с каскадностью развертывания стартовых реакций [6, 18, 19].

Ограничение или развертывание каскада зависит от общей реактивности организма, метаболических процессов, морфофункционального состояния иммунокомпетентных клеток кожи и печени, лимфоидных фолликулов, тропность к которым имеют лимфоциты, гранулоциты, ЦИК, иммуноглобулины, некоторые вирусы. Многозвенность патоморфологической цепи, возможность прерывания процесса на различных его этапах определяют полиморфизм и многообразие клинико-морфологических форм ЛК.

Результаты исследования подтверждаются данными литературы о том, что в доклинических стадиях канцерогенеза в работу изначально включаются механизмы противовоспалительного характера и лишь позднее в доступной для клинической оценки фазе

прогрессии лимфоциты и другие иммунокомпетентные клетки кожи выбирают для себя оптимальный путь развития — либо подавляют большинство провоспалительных медиаторов, вызывая состояние опухлевой толерантности (лимфомы кожи), либо усиливают воспалительный процесс, способствуя формированию аутоиммунных нарушений (псевдолимфомы) [6, 8, 11]. Несомненно, принимая во внимание возможность участия различных механизмов и ряда других факторов в патогенезе ЛК, эта проблема нуждается в дальнейшем изучении на молекулярно-биологическом уровне.

## Выводы

1. У больных лимфомами кожи выявлена патогенетически значимая повышенная сенсибилизация на различные виды аллергенов и антигенов в результате непосредственного контакта с ними, патологии барьерных лимфоэпителиальных органов, вирусонositeлизма, длительной интоксикации производственными вредными факторами и продуктами метаболизма лекарств, наличия очагов хронической бактериальной и (или) грибковой инфекций с последующим развитием аутоиммунных процессов. Изменения иммунорегуляторного, цитотоксического индексов, индекса стимуляции и индекса торможения миграции лимфоцитов, уровня аутоантител, кожного антигена, иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов у больных лимфомами кожи были значительно более выраженными по сравнению со здоровыми лицами и больными хроническими дерматозами.

2. Выявлены патогенетически значимые нарушения детоксикационной и метаболической функций печени у больных лимфомами кожи в большей степени, чем у больных хроническими дерматозами, проявляющиеся снижением активности монооксигеназной системы печени, уровня аминотрансфераз, общего белка, альбумина, гиперлипид- и гиперхолестеринемией.

3. Интегрированная оценка полученных результатов показала, что патогенез лимфом кожи состоит из сложных звеньев, сочетая в себе кожные и внекожные механизмы. Первоначально морфологически формируется клеточная реакция гиперчувствительности замедленного типа вследствие длительного антигенного раздражения кожи. На фоне снижения

иммунного надзора, суммарного действия подпороговых уровней экзо- и эндофакторов на кожу и другие лимфоэпителиальные органы, нарушения метаболических и регуляторно-трофических процессов в коже последовательно появляются активированные, сенсибилизированные, «генотравмированные» лимфоциты с последующей поли- или моноклональной пролиферацией в зоне наибольшего постоянного действия антигена.

## Литература

1. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Иоффе И.Д. Адаптационные механизмы и регуляторно-метаболический профиль организма // Морфология. 2004. № 6. С. 7—12.
2. Белоусова И.Э., Казаков Д.В., Криволапов Ю.А. Современные подходы к диагностике и лечению первичных лимфом кожи на основе новой ВОЗ-ЕОРТС классификации В-клеточных лимфом кожи // Архив патологии. 2007. № 6. С. 48—50.
3. Валиева Э.Т., Гайнуллина М.К., Якупова А.Х. Современные подходы к оценке состояния условий труда и здоровья лаборантов нефтехимических производств // Мед. вестн. Башкортостана. 2007. № 2. С. 15—18.
4. Вороженова В.Р., Смолкин Ю.С., Чебуркин А.А. Роль грибковой и бактериальной флоры кожи в патогенезе атопического дерматита // Вестн. дерматологии и венерологии. 2003. № 1. С. 16—19.
5. Джеймс Дж., Хелен Х., Фаджардо Ф. Угнетение ангиогенеза при гиперхолестеринемии: роль асимметричного диметиларпенина // Междунар. мед. журн. 2004. № 2. С. 105—108.
6. Дорофеев А.Е., Снарская Е.С., Молочков В.А. и др. Патогенетическая и клиническая значимость особенностей наследственного и адаптивного иммунитета у больных базально-клеточным раком кожи // Рос. журн. кож. венерич. болезней. 2005. № 3. С. 8—14.
7. Дубенский В.В., Гармонов А.А., Слюсарь Н.Н. Некоторые аспекты патогенеза новообразований кожи и их комплексное лечение // Рос. журн. кож. и венерич. болезней. 2004. № 4. С. 4—7.
8. Измерова Н.И., Селицкий Г.Д., Хамаганов И.В. и др. Поражения кожи и слизистых оболочек, вызываемые природными веществами растительного происхождения // Рос. журн. кож. и вен. болезней. 2010. № 1. С. 24—27.
9. Крыжановский Г.Н. Некоторые общебиологические закономерности и базовые механизмы развития патологических процессов // Арх. патологии. 2005. № 6. С. 44—49.
10. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Сазонов С.В. и др. Алгоритмы клиничко-лабораторной диагностики злокачественных лимфом кожи // Клинич. дерматология и венерология. 2002. № 6. С. 16—19.
11. Курдина М.И., Грибунов Ю.П., Мерзлякова Е.С. Клиничко-морфологическая эволюция анапластической крупноклеточной лимфомы // Рос. журн. кож. и венерич. болезней. 2009. № 4. С. 45—48.
12. Леенман Е.Е., Мухина М.С., Гиршович М.М. и др. Место



- дендритных клеток в микроокружении при лимфоме Ходжкина // Архив патологии. 2010. № 2. С. 3—7.
13. *Маянская С.Д., Кривошеев А.Б.* Воспалительные болезни печени. Новосибирск, 2007. С. 87—92.
14. *Махнева Н.В., Белецкая Л.В.* Выделительная функция кожи по отношению к иммунным комплексам // Вестн. дерматологии и венерологии. 2002. № 4. С. 4—9.
15. *Молочков В.А., Ковригина А.М., Овсянникова Г.В.* Т-клеточные лимфомы кожи: современные подходы к клинико-морфологической диагностике (согласно классификации ВОЗ/EORTC) и лечению // Рос. журн. кож. и венерич. болезней. 2009. № 3. С. 4—9.
16. *Молочков В.А., Лезвинская Е.М., Молочков А.В.* Псевдолимфомы — прелимфомы — лимфомы // Рос. журн. кож. и венерич. болезней. 2004. № 5. С. 4—7.
17. *Овсянникова Г.В., Лезвинская Е.М.* Злокачественные лимфомы кожи. М.: 2000. С. 157—159.
18. *Потекаев Н.Н.* Реактивные дерматозы // Клинич. дерматология и венерология. 2010. № 1. С. 83—86.
19. *Потекаев Н.С.* Лимфомы кожи. // Клинич. дерматология и венерология. 2006. № 1. С. 8—14.
20. *Рукша Т.Г., Петренко Е.В., Барбецкая Я.В. и др.* Экспрессия внутриклеточного белка TsPO при лимфопролиферативных заболеваниях кожи // Рос. журн. кож. и венерич. болезней. 2010. № 3. С. 7—10.
21. *Тухватуллина З.Г., Рахимов С.В., Гарифуллина Э.Ф.* Лимфопролиферативные заболевания кожи: скрининг, клинико-лабораторный мониторинг, морфогенез, дифференциальная диагностика. Ташкент: Изд.-полиграф. центр Общества Красного Полумесяца Узбекистана, 2007. 276 с.
22. *Клинико-лабораторная диагностика лимфом кожи.* Медицинская технология № ФС-2006/299-У от 26 октября 2006 года. ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунологии Росмедтехнологий» г. Екатеринбург // Мед. технологии, 2009. № 4. С. 27—34.

Поступила в редакцию 08.11.2011 г.

Утверждена к печати 05.03.2012 г.

#### Сведения об авторах

*Э.Ф. Гарифуллина* — врач-дерматовенеролог, аспирант кафедры дерматовенерологии БГМУ (г. Уфа).

#### Для корреспонденции

*Гарифуллина Эльмира Фанисовна*, тел. 8-937-475-23-67; e-mail: tef84@mail.ru

---

### Уважаемые читатели!

#### Предлагаем вам подписаться на наш журнал с любого номера

В 2012 году стоимость подписки на полугодие составляет 1500 рублей, на год — 3000 рублей.

**Как оформить подписку на журнал «Бюллетень сибирской медицины»**

**На почте во всех отделениях связи**

Подписной индекс **46319** в каталоге агентства Роспечати «Газеты и журналы 2012, 1-е и 2-е полугодие».

**В редакции**

- Без почтовых наценок.
- С любого месяца.
- Со своего рабочего места.

По телефону (382-2) 51-41-53; факс (382-2) 51-53-15.

*Гарифуллина Э.Ф. Лимфомы кожи: патогенетическая значимость... иммунологических и биохимических показателей*

На сайте <http://bulletin.tomsk.ru>

Если вы являетесь автором публикаций или хотите приобрести наш журнал, он будет выслан вам наложенным платежом при заполнении заявки. Стоимость приобретения одного номера 400 рублей.

Заявку на приобретение журнала нужно выслать по адресу редакции:

634050, г. Томск, пр. Ленина, 107,

Научно-медицинская библиотека Сибирского государственного медицинского университета,

редакция журнала «Бюллетень сибирской медицины»,

тел. (8-3822) 51-41-53. E-mail: [bulletin@bulletin.tomsk.ru](mailto:bulletin@bulletin.tomsk.ru)