
площади влево от нормального распределения, т.е. отмечалось существенное увеличение индекса асимметричности. Это отражает повышение количества крупных, предположительно злокачественных клеток в крови пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Василенко И.А., Тычинский В.П., Конрадов А.А. и др. // Лабораторная диагностика – 2002. / Материалы форума 28 – 31 мая 2002 г. – М., 2002. – С. 317-318.
2. Лезвинская Е.М., Гуревич Л.Е. и др. // Рос. журн. кож. вен. болезней. – 2005. – № 4. – С. 39-44.

МЕТОД ИММУНОФЕНОТИПИРОВАНИЯ КОЖИ В ДИАГНОСТИКЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ КОЖИ

*Г.В. Овсянникова, Е.М. Лезвинская
МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского*

Злокачественные лимфомы кожи (ЗЛК) – большая группа заболеваний, в основе развития которых лежит моноклональная злокачественная пролиферация лимфоцитов, аффиных к кожной ткани. Лимфоциты, обладающие тропностью к коже и постоянно через нее рециркулирующие, а также регионарные лимфатические узлы представляют собой систему, которая в настоящее время объединяется понятием «лимфоидная ткань, ассоциированная с кожей». По морфофункциональным характеристикам лимфоциты, составляющие эту ткань, гетерогенны, что определяет клиническое и морфологическое разнообразие лимфопролиферативных заболеваний кожи.

Проллиферирующий клон лимфоцитов при данных заболеваниях может принадлежать к популяции Т- и В-лимфоцитов, какой-либо субпопуляции Т-лимфоцитов (Т-хелперной, Т-супрессорной или Т-киллерной). Он также может экспрессировать различные антигены, типичные для злокачественного роста, что делает довольно широким спектр иммуноморфологических вариантов при лимфопролиферативных опухолях кожи.

Известно, что ЗЛК относятся к труднодиагностируемым заболеваниям – как по клиническим проявлениям, так и по гистологическим признакам. В связи с этим исследователи различных стран приложили немало усилий, чтобы разработать новые методы диагностики ЗЛК, дополняющие клиничко-морфологические данные и расширяющие возможности своевременной диагностики данных заболеваний. К таким методам, в первую очередь, относится иммуноморфологический метод исследования, в основе которого лежит иммунофенотипирование (ИФТ) клеточного состава пролиферата кожи очагов поражения с помощью моноклональных антител и др.).

Основным достоинством метода ИФТ является возможность проводить «поименную» идентификацию клеточного состава пролиферата пораженной кожи, что позволяет не только обозначать линейную

принадлежность пролиферирующего клона, но и получать более полное представление о характере опухолевого процесса. С помощью этого метода можно решить следующие задачи диагностики ЗЛК:

- установить принадлежность пролиферирующих клеток к определенному типу клеток, то есть в случае развития ЗЛК подтвердить лимфопрлиферативный характер процесса;
- определить, к какой популяции и субпопуляции относится злокачественный клон лимфоцитов, то есть обозначить клинический вариант ЗЛК: Т-клеточная ЗЛК или В-клеточная ЗЛК;
- установить по иммунофенотипическим маркерам злокачественность пролиферирующих лимфоцитов, подтверждаемую аберрантным фенотипом, когда определяются маркеры Т- и В-лимфоцитов или Т-хелперного или Т-супрессорного фенотипа одновременно, потеря одного или нескольких панантитигов, а также маркеры злокачественного роста (антиген ядер пролиферирующих клеток, онкобелки);
- определить уровень дифференцировки пролиферирующих клеток, то есть характер опухолевой прогрессии клеток, которые могут быть представлены преимущественно низкодифференцированными клетками-предшественниками или лимфоцитами с относительно «зрелым» фенотипом;
- определить наличие или отсутствие экспрессии лимфоцитами некоторых маркеров, которые имеют прогностическое значение в отношении активности опухолевого роста. В частности, потерю рецепторов, которые маркируются CD5-, CD7- и CD30-антителами, связывают с ухудшением в течении опухолевого процесса и плохим прогнозом заболевания. Опухоли с пролиферацией CD30+лимфоцитов имеют более благоприятный прогноз;
- выявить нарушения в системе механизмов апоптоза пролиферирующих лимфоцитов, что обычно оценивается по экспрессии маркеров CD95 и bcl-2.

Исследования, проведенные в течение двух последних десятилетий в различных странах, позволили выделить ряд иммунофенотипических типов ЗЛК. Было установлено, что классическая форма грибовидного микоза и его эритродермические варианты относятся к Т-хелперным опухолям. Что касается «обезглавленного» грибовидного микоза, то гистологические и иммунофенотипические исследования позволили установить, что ранее в этой группе рассматривались некоторые заболевания, не являющиеся грибовидным микозом. В научной литературе их стали обозначать как группу ЗЛК «non mycosis fungoides». В этой группе стали выделять самостоятельные клинико-морфологические варианты: CD30+анапластическую крупноклеточную лимфому, плеоморфную Т-клеточную лимфому из средних и крупных лимфоидных клеток (CD3+, CD4+, CD8+/-), лимфомы с цитотоксическим фенотипом (CD8+, CD56+), подкожную панникулитоподобную Т-клеточную лимфому, имеющую различ-

ные фенотипы: супрессорный (CD3+, CD4-, CD8+, CD56-), хелперный (CD3+, CD4+, CD8-, CD56-), лимфомы с фенотипом из НК-клеток (CD56+), а также Т-клеточную лимфому, богатую В-лимфоцитами, при которой опухолевые клетки экспрессируют пан-Т-антигены (CD3+, CD43+, CD45RO+), а реактивные клетки характеризуются В-клеточным фенотипом (CD20+, CD79a+).

Большое значение в клинической практике имели исследования, которые показали, что иммунофенотипический профиль лимфопрлиферативных опухолей кожи напрямую связан с характером течения опухоли. Были выделены наиболее агрессивные иммунофенотипические варианты ЗЛК: с цитотоксическим фенотипом, CD30-анапластические лимфомы и др.

Таким образом, иммунофенотипирование клеточного пролиферата пораженной кожи больных ЗЛК является ценным методом исследования, дополняющим клинические и гистологические методы и значительно расширяющим возможности ранней диагностики ЗЛК.

В отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ в комплексном обследовании был применен метод иммунофенотипирования клеточного состава пролиферата кожи, биопсированной из очагов поражения у 57 больных (37 мужчин и 20 женщин в возрасте от 25 до 79 лет).

В основе метода лежит иммуногистохимическое исследование биоптатов кожи с использованием широкого спектра моноклональных антител для идентификации клеток по антигенам, которые они экспрессируют.

Ниже приводится перечень маркеров, которые мы использовали в диагностике ЗЛК. Это маркеры, подлежащие иммуногистохимическому анализу и используемые в диагностике лимфопрлиферативных заболеваний кожи.

Маркеры Т-клеток:

1. CD45RO – маркер Т-клеток памяти;
2. CD3 – общий маркер Т-лимфоцитов;
3. CD4 – маркер Т-хелперов;
4. CD5 – маркер Т-лимфоцитов;
5. CD7 – маркер Т-лимфоцитов;
6. CD8 – маркер Т-супрессоров;

Маркеры В-клеток:

7. CD20 общий маркер В-клеток;
8. CD19 – маркер В-лимфоцитов;
9. CD23 – маркер В-субпопуляции хронического лимфолейкоза;

Другие маркеры:

10. CD 38 – маркер активированных Т- и В-лимфоцитов;
11. CD1a – маркер дендритических клеток;
12. CD163 – маркер моноцитарного ряда;
13. HLA DR – маркер активации лимфоцитов.

У 30 больных, которым проводилось обследование методом иммунофенотипирования кожи, симптомы заболевания были типичными для ЗЛК. Клинический диагноз у них был подтвержден гистологическими данными. Применение иммунофенотипического исследования биоптатов пораженной кожи у этих больных подтвердило ранее установленный диагноз. Исследование проводилось для выяснения иммунофенотипа ЗЛК. У 24 больных был определен диагноз Т-клеточной злокачественной лимфомы кожи, у 6 – В-клеточной злокачественной лимфомы кожи.

Среди больных ТЗЛК окончательные диагнозы, поставленные на основании клинических данных и комплексного гистологического и иммунофенотипического анализа, были следующими: классическая форма грибовидного микоза – у 14 больных, эритродермическая форма – у 7, «обезглавленная» форма грибовидного микоза – у одной больной с фенотипом опухолевых клеток CD8+, лимфоматоидный папулез – у 2 больных, причем у обоих этих больных опухолевые клетки имели фенотип CD30+, что коррелировало с относительно благоприятным многолетним течением заболевания. Из 6 больных с ВЗЛК у 2 был диагностирован иммунобластный тип, у 4 – пролимфоцитарный.

Только у 2 больных диагноз ЗЛК был исключен на основании результатов иммунофенотипического исследования, и гистогенез опухоли был уточнен.

У 18 пациентов, которые были направлены в клинику на обследование, были установлены следующие предварительные диагнозы: экзема – у 5 больных, аллергический контактный дерматит – у одного, псориаз – у 6, красный плоский лишай – у одного, парапсориаз – у 5 больных. Клинические проявления заболевания у этих больных на момент обследования не полностью соответствовали установленным диагнозам, что позволило отнести данных пациентов к группе суспенсивных в отношении диагноза ЗЛК и явилось основанием для проведения иммунофенотипического исследования. Из анамнеза было выяснено, что течение заболевания у них приобрело торпидный характер, а лечение, которое обычно проводится при указанных диагнозах, не приводило к улучшению кожного процесса. При этом настораживали следующие клинические симптомы: плохое общее самочувствие, ознобы, стойкий нестерпимый зуд, появление ограниченных или диффузных очагов инфильтрации кожи, выраженная лимфаденопатия. Проявления эритродермии у 7 больных этой группы характеризовались эритемой застойно-воспалительного характера, фиолетовым цветом кожных покровов, выраженной инфильтрацией, эксфолиацией, гиперкератозом ладоней и подошв, алопециями, заметным увеличением периферических лимфатических узлов. В клинической картине заболевания у 5 больных данной группы, которые поступили в отделение с предварительным диагнозом «парапсориаз», отмечались симптомы, настораживающие в отношении возможности развития ЗЛК: увеличение количества очагов поражения, усиление воспалительных изменений в этих очагах, на-

растание инфильтрации кожи, появление зуда, что выходит за рамки типичных проявлений параспориоза. Из этих 18 пациентов у 11 диагноз ЗЛК был установлен впервые на основании клинико-гистологических данных и фенотипического анализа клеточного состава биоптата кожи. Остальные 7 больных находятся под динамическим наблюдением у дерматологов: они подлежат клиническому и лабораторному мониторингу.

Особую группу составили 7 больных с клиническими проявлениями, суспициозными в отношении ЗЛК: у них имелось расхождение между гистологическим диагнозом и иммунофенотипическими данными, то есть гистологические признаки не были убедительными для постановки диагноза ЗЛК, а иммунофенотипическая характеристика клеточного состава пролиферата позволяла предположить данный диагноз. Мы рассматриваем этих больных как группу «риска» и полагаем, что такие пациенты подлежат диспансерному наблюдению и повторным обследованиям, включающим гистологический и иммунофенотипический анализ биоптатов пораженной кожи.

При иммунофенотипировании опухолевых клеток оценку результатов реакции 27 больных производили полуколичественным методом, предложенным на 4-м рабочем совещании по дифференцировочным антигенам, состоявшемся в Вене в 1989 г. Согласно этому методу, результаты реакции на криостатных или парафиновых срезах оценивались в баллах: 1 балл – антиген на опухолевых клетках отсутствует, 2 балла – антиген присутствует на единичных опухолевых клетках, 3 балла – антиген присутствует меньше чем на половине опухолевых клеток; 4 балла – больше половины опухолевых клеток антигенположительны (15 больных), 5 баллов – большинство опухолевых клеток антигенположительны (12 больных). Положительной считали реакцию в 4-5 баллов.

Количественная оценка иммунофенотипически обозначенных клеток пролиферирующего клона коррелировала с клиническими проявлениями заболевания. Наиболее массивные скопления опухолевых клеток определялись у больных с узловатыми поражениями кожи. В то же время у больных, у которых ЗЛК протекала по типу эритродермий, иммунофенотипический анализ выявлял скопления умеренной степени активности, что можно объяснить тем, что воспалительный компонент в таких случаях существенно превалирует над пролиферативным.

Таким образом, современная диагностика ЗЛК и ее дифференциальная диагностика с клинически сходными дерматозами должна быть основана на сочетании клинических, морфологических и иммунофенотипических данных. Случаи появления иммунофенотипических признаков злокачественного роста до подтверждения диагноза ЗЛК гистологическими методами (в наших наблюдениях это выявлено у 6 больных) свидетельствует о высокой диагностической значимости иммунофенотипического метода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Казаков Д., Кемпф В., Самцов А., Бург Г. // Вестн. дерматол. венерол. – 2002. – №1. – С.23-33.
2. Кохан М.М. Т-клеточные злокачественные лимфомы кожи: клинические и иммунологические аспекты диагностики, стадийного течения и терапии / Автореф. дис. ...докт. мед. наук. – М., 2002.
3. Ralfkier E.R., Wolf-Sneedorff A., Thomsen K. et al. // Brit. J. Dermatol. – 1993. – V.129. – P.655-659.

ДИАГНОСТИКА ЭРИТРОДЕРМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ КОЖИ

О.Ю. Олисова, Е.А. Никитин

ММА им. И.М.Сеченова, ГНЦ РАМН

Дифференциальный диагноз между доброкачественными и злокачественными лимфоидными инфильтратами в коже довольно труден и требует использования совокупности различных методов обследования. Особенно сложным является отличие Т-клеточных лимфом кожи и Т-клеточных псевдолимфом, которые чрезвычайно похожи клинически и гистологически [1, 3].

В последнее время отмечается рост лимфопролиферативных заболеваний, поэтому нет необходимости доказывать, насколько важны современные методы диагностики для разграничения реактивных и опухолевых процессов. До сих пор не существует решающих морфологических и иммуногистохимических критериев для разграничения между доброкачественными и злокачественными Т-клеточными пролиферациями, поэтому неоценимую помощь в дифференцировании между истинной псевдолимфомой и лимфомой кожи оказывают такие современные методы молекулярной генетики, как Southern blot и полимеразная цепная реакция (ПЦР), позволяющие выявить перестройки в генной структуре лимфоцитов [2]. Считается, что для доброкачественных лимфоидных инфильтратов характерна поликлональность.

Под нашим наблюдением находилось 18 больных с эритродермией в возрасте от 34 до 69 лет, среди которых было 14 мужчин и 4 женщины. Давность заболевания составляла от 3 недель до 4 лет.

Клинически кожные покровы у больных были утолщены, инфильтрированы, с подчеркнутым кожным рисунком, застойно гиперемированы, с сероватым, буроватым или синюшным оттенком. Поверхность очагов поражения была шероховатая, горячая на ощупь, покрытая мелко-, средне- и крупнопластинчатыми чешуйками, многочисленными эскориациями и серозно-геморрагическими корочками. У всех больных рост пушковых волос местами отсутствовал. Больных беспокоили чувство стянутости кожи и постоянный зуд – от умеренного до выраженного. У 6 пациентов отмечался гиперкератоз ладоней и подошв. У 10 больных эритродермией выявлено увеличение лимфатических узлов. Чаще всего увеличивались подмышечные, шейные, кубитальные и паховые лимфатические узлы: они были плотноэластической консистенции, под-