

## ДЕБЮТ

© АНПИЛОГОВА Е.М., 2015

УДК 616.5-006.441-036.1-092:312.6

## Т-клеточные лимфомы кожи: этиопатогенез, классификация, клиника

Анпилогова Е.М.

Кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова (зав. – проф. О.Ю. Олисова) лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, Москва, Россия

*Представлен обзор данных литературы по основным вопросам этиологии, патогенеза, современной классификации Т-клеточных лимфом кожи (Т-КЛК). Приведены статистические данные по уровню заболеваемости Т-КЛК в мире. Описаны особенности клинических проявлений при умеренном и агрессивном течении заболевания. Отмечена необходимость своевременной верификации диагноза.*

**Ключевые слова:** Т-клеточная лимфома кожи; этиология; патогенез; классификация; клиника.

*Для цитирования:* Анпилогова Е.М. Т-клеточные лимфомы кожи: этиопатогенез, классификация, клиника. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015; 18(3): 42-47.

### CUTANEOUS T-CELL LYMPHOMAS: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, CLASSIFICATION, CLINICAL PICTURE

Anpilogova E.M.

I.M. Setchenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia

*Published data on the etiology, pathogenesis, and modern classifications of cutaneous T-cell lymphomas are reviewed and statistical data of the global incidence of this condition in the world are presented. Clinical manifestations in moderate and aggressive course of the disease are described in detail. The need of accurate and in time verification of the diagnosis is emphasized.*

**Key words:** cutaneous T-cell lymphoma; etiology; pathogenesis; classification; clinical picture.

*Citation:* Anpilogova E.M. Cutaneous T-cell lymphomas: etiology, pathogenesis, classification, clinical picture. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2015; 18(3): 42-47. (in Russian)

Т-клеточные лимфомы кожи (Т-КЛК) – клинически и морфологически гетерогенная группа злокачественных опухолей кожи, обусловленных моноклональной пролиферацией в коже клеток лимфоидной ткани [1–3].

Т-КЛК составляют приблизительно 80% всех первичных лимфом кожи. На долю лимфом кожи приходится 2% от всех дерматологических заболеваний [3]. Долгое время было известно только два типа Т-КЛК, грибовидный микоз и синдром Сезари, позже на основании клинических и иммунофенотипических критериев были выделены новые типы. Заболевание обычно начинается в пожилом возрасте, хотя может встречаться у молодых людей и даже детей. Мужчины болеют в 2 раза чаще. В США Т-КЛК более распространены среди афроамериканцев, чем среди белокожих граждан [4]. В последнее время зафиксирован рост заболеваемости Т-КЛК во всем мире: 3% ежегодно только в США и странах Евросоюза [5].

### Этиопатогенез Т-клеточных лимфом кожи

В настоящее время конкретная причина возникновения Т-клеточных злокачественных лимфом кожи (Т-ЗЛК) неизвестна. Очевидно, что данное заболевание не передается по наследству и не является контагиозным [6]. Согласно проведенным исследованиям [7], лимфоциты малигнизируются вследствие изменений генетического кода ДНК в результате воздействия факторов, увеличивающих риск развития заболевания, инициируя онкогенные мутации и способствуя появлению клона злокачественных Т-лимфоцитов. Онкогенными факторами могут являться вирус Эпштейна–Барр, Т-лимфотропный вирус человека (human T-lymphotropic virus, HTLV-1, HTLV-2), вирус простого герпеса человека 6-го типа и *Borrelia burgdorferi*, химические вещества (в том числе и лекарственные препараты), ионизирующая радиация даже в небольших дозах [8]. Немаловажное значение в патогенезе заболевания имеет канцерогенное действие УФ-лучей на кожу, вследствие чего в ней активируются фотохимические и свободнорадикальные процессы, нарушающие иммунные свойства клеток крови [9]. Провоцирующую роль в развитии Т-КЛК может играть длительное воздействие на организм аллергенов, формирующих гиперчувствительность замедленного типа и оказывающих дисрегуляторный эффект [9].

#### Сведения об авторе:

Анпилогова Екатерина Михайловна, студентка (trueclass@hotmail.com).

#### Corresponding author:

Anpilogova Catherine, student (trueclass@hotmail.com).

Международная классификация грибовидного микоза по системе TNM [6]

Стадия	T	N	M
IA	T1: бляшки, папулы или эритема, захватывающие менее 10% поверхности тела	N0: нет пальпируемых лимфатических узлов, нет гистологической верификации Т-КЛК	M0: нет поражения висцеральных органов
IB	T2: бляшки, папула или эритема, захватывающие 10% или более поверхности тела	N0: нет пальпируемых лимфатических узлов, нет гистологической верификации Т-КЛК	M0: нет поражения висцеральных органов
IIA	T1: бляшки, папулы и пятна, захватывающие менее 10% поверхности тела или T2, захватывающие 10% поверхности тела и более	N1: пальпируются периферические лимфатические узлы, нет гистологической верификации Т-КЛК	M0: нет поражения висцеральных органов
IIIB	T3: опухолевидные образования (одно или несколько)	N0: нет пальпируемых лимфатических узлов, нет гистологической верификации Т-КЛК или N1: пальпируются периферические лимфатические узлы, нет гистологической верификации Т-КЛК	M0: нет поражения висцеральных органов
III	T4: эритродермия	N0: нет пальпируемых лимфатических узлов, нет гистологической верификации Т-КЛК или N1: пальпируются периферические лимфатические узлы, нет гистологической верификации Т-КЛК	M0: нет поражения висцеральных органов
IVA	T1–4	N2: нет пальпируемых периферических лимфатических узлов, получена гистологическая верификация Т-КЛК или N3: пальпируются периферические лимфатические узлы, получена гистологическая верификация Т-КЛК	M0: нет поражения висцеральных органов
IVB	T1–4	N0–3	M1: поражение висцеральных органов

Онкогенный вирус человека, Т-лимфотропный вирус человека 1-го типа (HTLV-1), был открыт в США в 1980 г. [6]. В настоящее время доказано, что он участвует в развитии злокачественного Т-клеточного лейкоза взрослых (adult T-cell lymphoma, ATL) и инициирует формирование Т-КЛК [4]. При эпидемиологических исследованиях выявлены следующие пути заражения вирусом HTLV-1: с молоком матери, при половых контактах, через кровь. Отмечено, что население таких географических зон, как Япония, страны Карибского бассейна, Меланезия, большинство стран субэкваториальной Африки, эндемичные по заболеваемости ATL и Т-КЛК, наиболее инфицированы вирусом HTLV-1 [5].

Развитие Т-КЛК также возможно на фоне хронических дерматозов (экзема, атопического дерматита, псориаза, себорейного дерматита, бляшечного параспориоза и т.д.) [9].

В процессе развития Т-КЛК в коже происходит дисбаланс цитокинов. При повреждении эпидермальных клеток вначале синтезируется фактор некроза опухоли (ФНО), который способен запускать синтез каскада цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-15. Эти цитокины принято считать мощными факторами опухолевой прогрессии при Т-КЛК [10]. Кроме того, активный опухолевый рост связан с потерей чувствительности злокачественных клеток к трансформирующему фактору роста  $\beta$  (transforming growth factor beta, TGF $\beta$ ), ингибирующему их пролиферацию [10]. Формирование и развитие опухолей при Т-КЛК контролируются системой иммунологического противоопухолевого надзора, к которой относятся цитотоксические лимфоциты, натуральные киллеры, макрофаги и клетки Лангерганса. Уже на ранних стадиях Т-КЛК отмечается существенное уменьшение числа и снижение клеточной активно-

сти этих клеток, что не позволяет им осуществлять полноценный иммунологический контроль и предотвращать процессы пролиферации злокачественных лимфоцитов [10].

### Классификация

В 1978 г. Национальным институтом рака предложена классификация Т-КЛК – TNM (tumor-node-metastasis) (табл. 1) [6], применяемая для определения степени злокачественности грибовидного микоза (ГМ) и синдрома Сезари (СС). В ней приведены данные о 5-летней выживаемости при ГМ/СС в зависимости от стадии заболевания: IA стадия – 96%, IB/IIA – 73%, IIIB/III – 44%, IV – 27% [5].

Существует 4 вида классификации лимфом кожи, но наиболее распространена и удобна в использовании WHO-EORTC-классификация лимфопролиферативных заболеваний кожи (2006), основанная на классификациях лимфом кожи Европейской организации исследования и лечения рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC, 1997) и ВОЗ для опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей (WHO, 2001) [11–14] (табл. 2).

Самыми распространенными, до 95% всех Т-КЛК, являются ГМ, СС, первичная анапластическая крупноклеточная лимфома кожи и лимфоматозный папулез [15].

### Клиническая картина Т-клеточных лимфом кожи

#### Лимфомы умеренного клинического течения

**Грибовидный микоз (ГМ)** составляет  $\frac{2}{3}$  всех случаев заболеваемости Т-КЛК. Данный вид лимфомы возникает преимущественно у мужчин в возрасте от 40 до 60 лет и развивается медленно, в течение десятилетий [5].

Таблица 2

WHO-EORTC-классификация Т-клеточных лимфом кожи [14]

Классификация WHO-EORTC-EORTC	Частота, %	5-летняя выживаемость, %
<b>Умеренное клиническое течение</b>		
Грибовидный микоз:	54	88
фолликулотропный грибовидный микоз	6	80
педжетоидный ретикулез	1	100
синдром гранулематозной «вялой» кожи	< 1	100
<b>CD30<sup>+</sup> ЛПЗК:</b>		
первичная анапластическая крупноклеточная лимфома	10	95
лимфоматоидный папулез	16	100
Панникулитоподобная Т-клеточная лимфома подкожной жировой клетчатки	1	82
Первичная CD4 <sup>+</sup> Т-клеточная лимфома кожи из мелких и средних клеток	3	75
<b>Агрессивное клиническое течение</b>		
Синдром Сезари	4	24
Т-клеточная лимфома взрослых	1	Менее 2
Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип	1	Менее 5
Первичная агрессивная эпидермотропная CD8 <sup>+</sup> -токсическая Т-КЛК	Менее 1	18
Первичная кожная $\gamma/\delta$ -позитивная Т-КЛК	1	Менее 5
Первичная кожная периферическая Т-КЛК, неуточненная	3	16

В течении классической формы ГМ принято выделять три стадии:

– I стадия (пятнистая) представлена единичными, реже множественными, шелушащимися пятнами диаметром до 10–20 см и более, располагающимися на любом участке кожного покрова и напоминающими экзематозные очаги или бляшечный парапсориаз. Высыпания могут существовать годами, вместе с тем возможен их спонтанный регресс [4]. Больных беспокоит сильный зуд. На этой стадии правильный диагноз устанавливают редко. Обычно с момента начала заболевания и до постановки диагноза проходит 5 лет и более. Болезнь может имитировать атопический дерматит, псориаз, себорейный дерматит и другие, однако упорный зуд и резистентность к проводимой терапии помогают в постановке клинического диагноза ГМ.

– II стадия (бляшечная) характеризуется трансформацией пятен в резко отграниченные, возвышающиеся плоские инфильтративные красновато-синюшные сильно зудящие бляшки различной степени плотности или их появлением на видимо здоровой коже. Элементы могут спонтанно регрессировать или, сливаясь между собой, формировать крупные сильно зудящие очаги с четкими границами, которые принимают различные очертания за счет регресса центра. На поверхности некоторых бляшек отмеча-

ется шелушение, нередко напоминающее псориаз. Часто встречается гиперкератоз ладоней и подошв и ониходистрофия. При поражении волосистой части головы развивается алопеция.

– III стадия (опухолевая) характеризуется формированием куполообразных, с гладкой поверхностью узлов буровато-красного цвета с синюшным оттенком. Нередко они локализуются на лице, шее, коже подмышечных и пахово-бедренных складок. Характерен активный рост и распад узлов с образованием глубоких язв с кровянисто-гнойным отделяемым. Субъективно отмечается мучительный зуд, недомогание, потеря аппетита, повышение температуры.

На поздних стадиях заболевания поражаются лимфатические узлы (одна или несколько групп) и внутренние органы (легкие, печень, селезенка), при этом костный мозг вовлекается редко [2, 3, 9, 16–19].

#### **Эритродермическая форма грибовидного микоза**

В большинстве случаев эритродермия развивается резко, распространяясь по всему кожному покрову без предшествующих высыпаний, однако нередко появлению эритродермии предшествует многолетний период с кожными высыпаниями; при прогрессировании они распространяются и сливаются, что приводит к развитию парциальной (частичной) или полной эритродермии. Пораженная кожа становится инфильтрированной, приобретает насыщенно-красный цвет с фиолетовым оттенком. Нередко появляется шелушение: от мелкопластинчатого до крупнопластинчатого. У некоторых пациентов кожа приобретает пепельный, коричневый оттенок (мелано-дермический вариант). Больные жалуются на нестерпимый зуд, жжение и отечность кожи, сильные ознобы.

У многих больных наблюдаются нарушение потоотделения кожи, тотальная алопеция, ониходистрофия, гиперкератоз ладоней и подошв, увеличение периферических лимфатических узлов, нередко развивается кахексия.

Течение ГМ длительное, на протяжении многих лет и даже десятилетий. В опухолевой стадии ГМ при распространении процесса и вовлечении внутренних органов прогноз неблагоприятный [8].

ГМ может прогрессировать в крупноклеточную лимфому высокой степени злокачественности, при которой продолжительность жизни больных не превышает 3 лет [6].

#### **Варианты и подтипы грибовидного микоза**

*Фолликулотропный грибовидный микоз (связанный с грибовидным микозом фолликулярный муциноз).* Чаще болеют мужчины молодого и зрелого возраста. Поражение кожи представлено фолликулярными узелками конической формы ярко-розового цвета и плотными бляшками с четкими границами и псориазиформным шелушением на поверхности. Узелки группируются в очаги неправильных очертаний. Высыпания принимают распространенный характер, нередко по типу эритродермии, появляясь на любом участке тела, кроме голеней, стоп, подкрыльцовых и подколенных впадин. На волосистой части головы возможна очаговая или тотальная алопеция. Бляшки могут самопроизвольно регрессировать или



трансформироваться в плоские мягкие узлы (часто на голове и шее), поверхность которых покрывается черным струпом за счет сухого некроза. Субъективно больные отмечают интенсивный зуд [18].

**Педжетоидный ретикулез.** Характерно длительное течение и медленное развитие очагов поражения. Обычно высыпания располагаются в области груди, живота, проксимального отдела конечностей, на лице. В начале заболевания появляются одиночные пятна округлых или полициклических очертаний светло-коричневого или лилово-синюшного цвета с четким фолликулярным рисунком. При инфильтрации пятен формируются четкие эритематозно-сквамозные бляшки кольцевидных или неправильных очертаний с бородавчатой поверхностью и слабым муковидным шелушением. Субъективно может беспокоить болезненность высыпаний. Клинические симптомы педжетоидного ретикулеза имеют черты, сходные с псориазом, классическим вариантом ГМ, болезнью Педжета. Прогноз относительно благоприятный, хотя генерализация процесса возможна и после многолетнего, относительно спокойного течения заболевания [19].

**Синдром гранулематозной «вялой» кожи.** Встречается достаточно редко, в основном у мужчин. Вначале в крупных складках (подмышечных, паховых) появляются пятна, которые затем трансформируются в инфильтрированные, резко выступающие над уровнем кожи бляшки и узлы мягкой консистенции [11].

Е. Calonje и соавт. [4], а также отечественные исследователи [11] выделяют следующие, редко встречающиеся, варианты ГМ:

**Буллезный грибовидный микоз.** Встречается у людей пожилого возраста. На туловище или конечностях появляются единичные или сгруппированные пузыри, расположенные на нормальной коже или на высыпаниях (пятна и бляшки), характерных для ГМ. Заболевание заканчивается летально в течение года у 50% больных [20].

**Гиперпигментированный грибовидный микоз.** Часто выявляется у молодых пациентов со смуглой кожей. Характерны зудящие (или бессимптомные) пятна с нечеткими границами, бляшки или узлы без шелушения. Следует дифференцировать с отрубевидным лишаем, белым лишаем, витилиго, лепрой, саркоидозом, поствоспалительной гиперпигментацией [21].

**Пойкилодермический грибовидный микоз.** При длительном течении ГМ кожа становится пестрой, с подчеркнутым сосудистым рисунком. Характерны сухость, диффузная и очаговая атрофия кожи, участки гипер- и гипопигментации, телеангиэктазии, развивающиеся на месте слабо инфильтрированных, нерезко ограниченных бляшек.

Как правило, высыпания лимонно-розового цвета локализуются на участках длительного контакта с одеждой, не сопровождаются зудом и могут иметь ограниченный или распространенный характер [15].

**Гиперкератотический грибовидный микоз.** Проявляется гиперкератотическими и веррукозными бляшками на фоне классического варианта ГМ. Высыпания, похожие на черный акантоз или себорей-

ный кератоз, чаще всего располагаются на сгиба-тельных поверхностях, шее, ареоле сосков молочной железы [11, 22].

**Ихтиозиформный грибовидный микоз.** Обнаруживаются зудящие ихтиозиформные элементы с комедоноподобными образованиями и/или фолликулярными кератотическими папулами, расположенными на конечностях (возможно и на всей поверхности тела) [23].

CD30<sup>+</sup>-лимфопрлиферативные заболевания кожи

**Первичная анапластическая CD30<sup>+</sup>- крупноклеточная Т-лимфома кожи**

Чаще развивается у лиц мужского пола (старше 60 лет). Характеризуется появлением солитарных (реже множественных) узлов, имеющих тенденцию к изъязвлению и спонтанно исчезающих в 1/3 случаев, а также бляшек пурпурно-синюшного цвета. Наиболее частая локализация высыпаний – верхние и нижние конечности [24, 25].

**Лимфоматозный папулез**

Клинически характеризуется длительным (десятилетия) течением с рецидивами высыпаний в виде папул, папуло-везикул и, реже, папуло-пустул без субъективных ощущений. Вначале высыпания гладкие, затем на поверхности появляются участки некроза, чешуйки и корочки. Позже на некоторых элементах после изъязвления могут оставаться атрофические рубчики. Разрешение высыпаний происходит, как правило, спонтанно с последующим рецидивом. Заболевание протекает без субъективных ощущений.

Принято считать, что лимфоматозный папулез (ЛП) протекает относительно доброкачественно, однако, современные методы исследования позволяют установить злокачественный Т-лимфопрлиферативный характер этого заболевания. Существует три основные группы злокачественных лимфом, ассоциированных с ЛП: грибовидный микоз (38%), болезнь Ходжкина (24%) и CD30<sup>+</sup>- анапластическая крупноклеточная лимфома (32%). ЛП может трансформироваться в них [26–30].

**Панникулитоподобная Т-клеточная лимфома подкожной жировой клетчатки**

Болеют чаще женщины зрелого возраста. Характерно наличие множественных плотных бляшек или узлов розово-красного цвета, без изъязвления в области нижних конечностей, напоминающих панникулит [8].

**Первичная CD4<sup>+</sup>-Т-клеточная лимфома кожи из мелких и средних клеток**

Клинически определяется солитарный узел (или множественные узлы) красно-фиолетового цвета на любом участке кожи, часто изъязвляющийся. Стадия бляшки не характерна [1, 11, 31].

**Лимфомы агрессивного течения**

**Синдром Сезари (СС)** – редкий вариант Т-КЛК (менее 5%). Мужчины болеют в 1,5 раза чаще, в возрасте 50–70 лет. Представители негроидной расы страдают от СС в 2 раза чаще обладателей светлой кожи [32]. Сначала появившиеся высыпания при-

нимают клинически за экзему, параспориоз, нейродермит. За полгода процесс принимает генерализованный характер с развитием эритродермии и лимфаденопатии. Характерно среднекрупнопластинчатое шелушение, особенно заметное на ладонях и подошвах (ладонно-подошвенная кератодермия), а также появление бляшек и узлов. Появляются участки мокнутия, трещины, покрытые серозно-кровянистыми корочками. Волосистая часть головы покрыта сероватыми жирными чешуйками. Ярко-бурый цвет кожи туловища, лица, конечностей приобретает синий оттенок. По сравнению с клиническими симптомами больных эритродермической формой ГМ у больных СС чаще бывают дисхромии кожи, пойкилодермия, алопеция, ониходистрофия, эктропион.

Дерматопатический лимфаденит, характерный для ранних стадий, может смениться специфическим поражением лимфатических узлов (особенно паховых, бедренных и подмышечных), которые становятся размером с крупный орех. Такие лимфатические узлы безболезненны, не спаяны с окружающими тканями, имеют плотноэластическую консистенцию. Трансформация в более агрессивную крупноклеточную лимфому происходит в коже (изъязвленные узлы) и в лимфатических узлах [20].

Больных беспокоит озноб, мучительный зуд; развивается гепатомегалия [33, 34]. Зачастую прогноз плохой, как правило, заболевание длится от 1 года до 6 лет. Причиной летального исхода может быть как сама опухоль, так и присоединившаяся вторичная инфекция [35–37].

#### **Т-клеточная лимфома взрослых**

Проявляется генерализованным увеличением лимфатических узлов, гепатоспленомегалией, поражением кожи, остеолизом. Поражение кожи бывает представлено папулами, бляшками, опухолевидными образованиями, изъязвлениями.

Выделяют четыре формы Т-клеточной лимфомы взрослых (Т-КЛВ): острую, лимфоматозную, хроническую и тлеющую.

- Острая форма (60%) характеризуется коротким продромальным периодом (от появления первых симптомов до постановки диагноза проходит около 2 нед.) и бурным течением (продолжительность жизни 6 мес.). Клинические проявления: быстро прогрессирующие поражение кожи и поражение легких, гиперкальциемия и лимфоцитоз. Поражения кожи иногда трудно отличить от сыпи при ГМ. Заболевание сопровождается иммунодефицитом, на фоне которого возникают оппортунистические инфекции, аналогичные тем, что встречаются при СПИДе. Примерно у 10% больных наблюдаются симптомы лептоменингита: слабость, психические нарушения, парестезия и головная боль.

- Лимфоматозная форма развивается у 20% больных. По клинической картине и течению данная форма напоминает острую, но отличается малым количеством атипичных лимфоцитов в крови и выраженным увеличением лимфатических узлов.

- При хронической форме наблюдается поражение кожи, напоминающее ГМ. Центральная нервная система (ЦНС), кости и пищеварительный тракт

обычно не вовлекаются, а концентрация кальция и активность лактатдегидрогеназы в сыворотке остаются нормальными. Обычно продолжительность жизни больных 2 года. Иногда хроническая форма переходит в острую.

- Тлеющая форма встречается не более чем у 5% больных. Обычно поражаются кожные покровы и легкие. Гиперкальциемия, лимфаденопатия и гепатоспленомегалия, а также изменения со стороны ЦНС, костей и пищеварительного тракта отсутствуют. Продолжительность жизни больных 5 лет и более [7, 38, 39].

#### **Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип**

Более распространена в странах Восточной Азии (Китай, Корея, Япония), реже – в европейских странах и относительно часто встречается в странах Южной и Центральной Америки. Больные отмечают повышение температуры тела, кахексию, появление узлов и бляшек. Характерная локализация – верхний дыхательный и пищеварительный тракты. На коже появляются массивные солитарные опухолевые образования. Продолжительность жизни крайне низка – всего несколько месяцев [15, 20, 23, 40, 41].

#### **Первичная агрессивная эпидермотропная CD8<sup>+</sup>-токсическая Т-клеточная лимфома**

Агрессивно протекающее заболевание, проявляющееся эруптивными папулами, веррукозными бляшками и опухолевидными узлами, иногда с центральным изъязвлением и некрозом.

#### **Первичная кожная γ/δ-позитивная Т-клеточная лимфома**

Встречается у взрослых, в основном у мужчин (средний возраст 59 лет). По клиническим проявлениям сходна с ГМ, но локализуется на конечностях. Характеризуется бляшками, узлами; возможны изъязвления [8].

#### **Первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома кожи, неуточненная**

Периферическая Т-КЛК представляет собой гетерогенную группу узловых и экстранодальных зрелых Т-клеточных лимфом, не вписывающихся ни в один из четко определенных подтипов Т-КЛК. Кожа может поражаться не в первую очередь. Характерно очень агрессивное течение с плохим прогнозом независимо от степени поражения лимфатических узлов. Случаи, не подходящие к описанным выше категориям Т-КЛК, должны быть отнесены к этой группе [7, 32, 42–44].

Таким образом, Т-КЛК является довольно распространенным лимфопролиферативным заболеванием с различным течением – от длительного многолетнего до агрессивного течения с крайне неблагоприятным прогнозом. Для эффективного лечения важна ранняя диагностика, которая может существенно улучшить качество жизни больного и повлиять на ее продолжительность. Однако постановка диагноза Т-КЛК представляет определенную сложность, связанную с тем, что ее ранние проявления трудно отличимы от некоторых хронических кожных заболеваний с доброкачественным течением. Несмотря на использование при установлении диагноза со-



временных методов, включающих, помимо клинико-гистологических, иммуногистохимические и молекулярно-биологические, существуют определенные трудности. Необходимы дальнейшие углубленные исследования по данной проблеме, направленные на решение задач по своевременному выявлению и лечению этого серьезного заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Галил-Оглы Г.А., Молочков В.А., Сергеев Ю.В. *Дерматоонкология*. М.: Медицина для всех; 2005: 481–634.
- [Galil-Oglyi G.A., Molochkov V.A., Sergeev Yu.V. *Dermatooncology*. Moscow: Meditsina dlya vsekh; 2005: 481–634]. (in Russian)
2. Кардашова З.З., Лезвинская Е.М., Василенко И.А. Современный взгляд на диагностику и лечение эритродермических вариантов злокачественных лимфом кожи. *Лечащий врач*. 2007; 9: 22–5.
- [Kardashova Z.Z., Lezvinskaya E.M., Vasilenko I.A. The modern view on diagnosis and treatment of erythrodermic variants of malignant cutaneous lymphomas. *Lechaschiy vrach*. 2007; 9: 22–5]. (in Russian)
3. Joly P., Vasseur E., Esteve E., Leibowitch M., Tilly H., Vaillant L. et al. Primary cutaneous medium and large cell lymphomas other than mycosis fungoides. An immunohistological and follow-up study on 54 cases. *Br. J. Dermatol.* 1995; 132(4): 506–10.
4. Calonje E., Brenn T., Lazar A. *McKee's pathology of the skin*. Elsevier; 2012: 1311–420.
5. Федоровская А.В. *Совершенствование методов дифференциальной диагностики эритродермической формы Т-клеточной лимфомы кожи*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2012.
- [Fedorovskaya A.V. *The improvement of methods of differential diagnosis of erythrodermic forms of cutaneous T-cell lymphomas*. Dis. Moscow; 2012]. (in Russian)
6. Bolognia J., Jorizzo J., Schaffer J. *Dermatology*. Elsevier; 2012: 2017–36.
7. Burg G., Kempf W., Cozzio A., Feit J., Willemze R., S Jaffe E., Dummer R., et al. WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. *J. Cutan. Pathol.* 2005; 32(10): 647–74.
8. 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. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2009; 3: 4–9.
- [Molochkov V.A., Kovrigina A.M., Ovsyannikova G.V. T-cell cutaneous lymphomas: modern approaches to clinical and morphological diagnosis (according to the WHO/EORTC classification) and treatment. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2009; 3: 4–9]. (in Russian)
9. Скрипкин Ю.К., Мордовцева В.Н. *Кожные и венерические болезни*. Руководство для врачей. М.: Медицина. 1999; т.2: 501–21.
- [Scripkin Yu.K., Mordovtseva V.N. *Skin and venereal diseases*. Manual for physicians. Moscow: Meditsina; 1999; vol.2: 501–21]. (in Russian)
10. Иванов О.Л., ред. *Кожные и венерические болезни*. Справочник. М.: Медицина. 2007: 143–4.
- [Ivanov O.L., ed. *Skin and venereal diseases*. The guide. Moscow: Meditsina. 2007: 143–4]. (in Russian)
11. Молочков А.В., Ковригина А.М., Кильдюшевский А.В., Караулов А.В. *Лимфома кожи*. М.: БИНОМ; 2012.
- [Molochkov A.V., Kovrigina A.M., Kildyushevskiy A.V., Karaulov A.V. *Cutaneous lymphoma*. Moscow: BINOM; 2012]. (in Russian)
12. Philip E. LeBoit, Burg G., Weedon D., Sarasin A. WHO. Pathology and genetics of skin tumours. Lyon: IARC Press; 2006.
13. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G., Kempf W., Cozzio A., Feit J., et al. WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005; 105(10): 3768–85.
14. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe N.S., Pileri S.A., Stein H., et al., eds. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues* (IARC WHO Classification of Tumours). Lyon: IARC Press; 2008. vol. 2.
15. Streilein J.W. Lymphocyte traffic. T-cell malignancies and the skin. *J. Invest. Dermatol.* 1978; 71(3): 167–71.
16. Каламкьян А.А., Мордовцева В.Н., Трофимова Л.Я. *Клиническая дерматология. Редкие и атипичные дерматозы*. Ереван: Айастан; 1989: 320–476.
- [Kalamkaryan A.A., Mordovtseva V.N., Trofimova L.Ya. *Clinical dermatology. Rare and atypical dermatoses*. Erevan: Ayastan; 1989: 320–476]. (in Russian)
17. Лезвинская Е.М., Вавилов А.М. *Лимфопролиферативные опухоли кожи*. Руководство для врачей. М.: Практическая медицина; 2010: 134–92.
- [Lezvinskaya E.M., Vavilov A.M. *Lymphoproliferative tumors of the skin*. Manual for physicians. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2010: 134–92]. (in Russian)
18. Олисова О.Ю., Потекаев Н.С., Савельева С.В., Гаджиев М.Н. Синдром псевдолимфомы. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2001; 1: 58–61.
- [Olisova O.Yu., Potekaev N.S., Saveleva S.V., Gadzhiev M.N. Pseudolymphoma syndrome. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2001; 1: 58–61]. (in Russian)
19. Потекаев Н.С., Самгин М.А. *Гемобластозы кожи*. М.: И ММИ им. И.М. Сеченова; 1987.
- [Potekaev N.S., Samgin M.A. *Hematological malignancies of the skin*. Moscow: I.M. Setchenov's I MMU; 1987]. (in Russian)
20. Edinger J.T., Clark B.Z., Pucevich B.E., Geskin L.J., Swerdlow S.H. CD30 expression and proliferative fraction in nontransformed mycosis fungoides. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; 33(12): 1860–8.
21. Kupper T.S., Edelson R.L. The role of cytokines in the pathophysiology of T-cell mediated skin disease. *J. Dermatol.* 1987; 14(6): 517–23.
22. Kraus M.D., Haley J. Lymphocyte predominance Hodgkin's disease: the use of bcl-6 and CD57 in diagnosis and differential diagnosis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000; 24(8): 1068–9.
23. Kim E. J., Hess S., Richardson S. K., Newton S., Showe L.C., Benoit B.M., et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T-cell lymphoma. *J. Clin. Inv.* 2005; 115(4): 798–812.
24. Aguilera P., Mascaro J.M., Martinez A., Esteve J., Puig S., Campo E., Estrach T. Cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma: a histopathologic mimic of lupus erythematosus profundus (lupus panniculitis). *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007; 56(4): 643–7.
25. Nagatani T., Baba N., Nakajima H. Lymphomas of the skin. *Gan. To Kagaku. Ryoho*. 1993; 20(10): 1308–13.
26. Олисова О.Ю. *Псевдолимфомы кожи (этиология, клиника, диагностика и лечение)*: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2002.
- [Olisova O.Yu. *Cutaneous pseudolymphomas (etiology, clinical behavior, diagnosis and treatment)*. Dis. Moscow; 2002]. (in Russian)
27. Олисова О.Ю., Потекаев Н.С. *Псевдолимфомы кожи*. М.: Практика; 2013: 62–96.
- [Olisova O.Yu., Potekaev N.S. *Cutaneous pseudolymphomas*. Moscow: Praktika; 2013: 62–96]. (in Russian)
28. Олисова О.Ю., Савельева С.В., Ситникова Е.В., Кабаева Т.И. Современный взгляд на лимфоматоидный папулез. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2000; 6: 8–11.
- [Olisova O.Yu., Saveleva S.V., Sitnikova E.V., Kabaeva T.I. The modern view on the lymphomatoid papulosis. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2000; 6: 8–11]. (in Russian)
29. Олисова О.Ю. Лимфоматоидный папулез. *Materia MEDICA. Бюллетень для врачей и фармацевтов*. 2002; 3–4: 3–10.
- [Olisova O.Yu. Lymphomatoid papulosis. *Materia MEDICA. Byulleten dlya vrachey i farmatsevtov*. 2002; 3–4: 3–10]. (in Russian)
30. Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Ганзен Т.Н. Лимфоматоидный папулез. *Клиническая дерматология*. 2002; 2: 15–7.
- [Olisova O.Yu., Teplyuk N.P., Ganzen T.N. Lymphomatoid papulosis. *Klinicheskaya dermatologiya*. 2002; 2: 15–7]. (in Russian)
31. Lanzavecchia A., Sallusto F. Understanding the generation and function of memory T-cell subsets. *Cur. Opin. Immunol.* 2005; 17(3): 326–32.
32. Bernier C., Nguyen J.M., Quereux G., Renault J. J., Bureau B., Dreno B., et al. CD13 and TCR-clone: markers of early Mycosis fungoides. *Acta Derm. Venerol.* 2007; 87(2): 155–9.
33. Kasakov D.V., Burg G., Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2004; 18(4): 397–415.
34. Su L.D., Schntzer B., Ross C.W., Vasef M., Mori S., Shiota M., et al. The t(2;5)-associated p80 NPM/ALK fusion protein in nodal and cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders. *J. Cutan. Pathol.* 1997; 24(10): 597–603.
35. Fujita H., Nogales K.E., Kikuchi T., Gonzalez J., Carucci J.A., Krueger J.G., et al. Human Langerhans cells induce distinct IL-22-producing CD4+ T-cells lacking IL-17 production. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009; 106(51): 21795–800.
36. Vergier B., de Muret A., Beylot-Barry M., Vaillant L., Ekouevi D., Chene G., et al. Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. *Blood*. 2000; 95(7): 2212–8.
37. Олисова О.Ю. Диагностика и лечение псевдолимфомы кожи (лекция). *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2004; 1: 11–5.
- [Olisova O.Yu. Cutaneous pseudolymphomas: diagnosis and treatment (lecture). *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2004; 1: 11–5]. (in Russian)
38. Plaza J.A., Feldman A.L., Magro C. Cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders with CD8 expression: a clinicopathologic study of 21 cases. *J. Cutan. Pathol.* 2013; 40(2): 236–47. doi: 10.1111/cup.12047.
39. Rodriguez Pinilla S.M., Roncador G., Rodriguez-Peralto J.L., Mollejo M., Garcia J.F., Montes-Moreno S., et al. Primary cutaneous CD4+ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma expresses follicular T-cell markers. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; 33(1): 81–90. doi: 10.1097/PAS.0b013e31818e52fe.
40. Carter L.L., Swain S.L. From naive to memory. Development and regulation of CD4+ T-cell responses. *Immunol. Res.* 1998; 18(1): 1–13.
41. Guitart J., Camisa C., Ehrlich M., Bergfeld W.F. Long-term implications of T-cell receptor gene rearrangement analysis by Southern blot in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 48(5): 775–9.
42. Потекаев Н.С., Приколяб И.П. *Т-клеточные лимфомы кожи*. Методические рекомендации. М.: И ММИ им. И.М. Сеченова; 1987.
- [Potekaev N.S., Prikolab I.P. *T-cell cutaneous lymphomas*. Guidelines. Moscow: I.M. Setchenov's I MMU; 1987]. (in Russian)
43. Criscione V.D., Weinstock M.A. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973–2002. *Arch Dermatol.* 2007; 143(7): 854–9.
44. Litvinov I.V., Jones D.A., Sasseville D., Kupper T.S. Transcriptional profiles predict disease outcome in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Clin. Cancer Res.* 2010; 16(7): 2106–14.