

8. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И. Опухоли средостения // Избранные лекции по клинической онкологии / под ред. В.И. Чиссова. М., 2000. С.348-361.
9. Hurtgen M., Wolf M., Witte B. Mediastinoscopic Ultrasonography // J. Thorac. Oncol. 2007. V.2, No.4. P.362-364.
10. Lane R.J., Crocker E.F. Operative ultrasonic Bile Duct Scanning // Aust. N. Z. J. Surg. 1979. V.49. P.454.
11. Machi J., Hayashida R., Kurohiji T. et al. Operative ultrasonography for lung cancer surgery // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1989. V.98, No.4. P.540-545.
12. Werneke K., Vassalo P., Hoffmann G. et al. Usefulness of ultrasonography in the diagnosis of a mediastinal opacity // Amer. J. Roentgenol. 1991. V.156, No.2. P.256-272.

СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА РАЗЛИЧНЫХ НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ КОЖИ

Е.М. Лезвинская¹, Г.В. Овсянникова², Е.А. Никитин³, И.А. Василенко⁴

¹ГУЗ Московский областной кожно-венерологический диспансер

²ГУ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

³Государственный научный центр Российской академии медицинских наук (ГНЦ РАМН)

⁴ФГУ Российский геронтологический научно-клинический центр Росздрава (РГНКЦ)

Клинические проявления злокачественных лимфом кожи разнообразны, и это определяет диагностическую тактику врача. На ранних стадиях заболевания в связи со сходством высыпаний с доброкачественными дерматозами целесообразна диагностика методом ПЦР с целью определения клональности лимфоцитов. При крупных опухолевых очагах диагноз подтверждают на базе фенотипирования клеточного пролиферата. Эритродермические лимфомы верифицируют по цитологическим характеристикам клеток крови.

Ключевые слова: лимфомы кожи, диагностика.

CONTEMPORARY DIAGNOSIS OF DIFFERENT NOSOLOGIC FORMS OF MALIGNANT CUTANEOUS LYMPHOMAS

E.M. Lezvinskaya², G.V. Ovsyannikova², E.A. Nikitin³, I.A.Vasilenko⁴

¹Moscow Regional Dermatovenerologic Dispensary

²M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institut

³State Research Center of Russian Academy of Medical Sciences

⁴Russian Gerontologic Clinical and Research Center of Russian Public Health

Clinical manifestations of malignant cutaneous lymphomas are very different which determines physician's diagnostic tactics. At early stages of the disease when eruption resembles benign dermatoses, the diagnosis using PCR method is advisable to determine lymphocyte clonality. In cases of large tumor foci, diagnosis is confirmed on the basis of proliferating cells phenotyping. Erythrodermal lymphomas are verified according to cytologic characteristic of blood cells.

Key words: cutaneous lymphomas, diagnosis.

Злокачественные лимфомы кожи (ЗЛК) относятся к наиболее тяжелым онкологическим заболеваниям кожи, развитие которых обусловлено моноклональной пролиферацией в коже лимфоцитов, аффинных к кожной ткани. ЗЛК отличаются выраженной клинико-морфологической гетерогенностью, что находит отражение в современных классификациях этих забо-

леваний. Наиболее полными из них следует признать классификацию G. Burg (2000) и WHO/EORTC (2005) [3]. В основе всех современных классификаций лежит разделение ЗЛК на Т-клеточные и В-клеточные злокачественные лимфомы кожи (ТЗЛК и ВЗЛК). Целесообразность выделения ТЗЛК и ВЗЛК в отдельные группы основана на кардинальном различии клинических,

морфологических, иммунофенотипических и генетических признаков.

Несмотря на очевидную гетерогенность группы заболеваний, составляющих ТЗЛК, при сравнении их с В-клеточными лимфомами кожи можно обозначить некоторые клинико-морфологические особенности, наиболее характерные для этого класса:

- медленная эволюция очагов поражения в течение многих лет – от пятен на ранних этапах заболевания до крупных узловатых опухолевых поражений в более поздних стадиях;

- сходство ранних клинических проявлений ТЗЛК с банальными воспалительными дерматозами;

- склонность к распространению процесса вплоть до развития тотального поражения кожи – эритродермии;

- полиморфизм кожных проявлений;

- наличие клинических симптомов, свидетельствующих о поражении эпидермиса, особенно в начале заболевания (экзофолиация, гиперкератозы ладоней и подошв, дисхромии);

- типичные гистологические признаки поражения эпидермиса на ранних стадиях заболевания: акантоз, очаговая гидропическая дистрофия базальных клеток, митозы эпидермальных клеток, экзоцитоз лимфоцитов в эпидермис и образование микроабсцессов Потрие (у больных грибовидным микозом);

- эпидермотропизм дермального пролиферата, особенно в начале развития заболевания;

- гранулемоподобный и полиморфный характер клеточного состава пролиферата;

- экспрессия пролиферирующими лимфоцитами специфических антигенов (фенотипических маркеров), подтверждающих принадлежность их к популяции Т-лимфоцитов (CD2+, CD3+, CD4+, CD8+);

- выявляемая с помощью генотипического анализа (ПЦР) перегруппировка структур Т-клеточного рецептора лимфоцитов пролиферирующего клона, свидетельствующая о переустройстве генома и моноклональности таких клеток;

- относительно длительная автономность (иногда десятки лет) развития очагов поражения – первоначально в коже с последующим вовлечением других органов и систем на финальных этапах заболевания.

Клинико-морфологические, генетические характеристики заболеваний класса ВЗЛК также имеют характерные особенности:

- наиболее типичные клинические проявления у больных ВЗЛК – солитарные или сгруппированные узлы. Реже первичными элементами могут быть бляшки различных размеров;

- ВЗЛК нередко имеют клиническое сходство с доброкачественными лимфоплазиями кожи (лимфоцитомой, лимфоцитарной инфильтрацией кожи Иесснера – Канофа и др.);

- в очагах поражения больных ВЗЛК, как правило, отсутствуют клинические признаки поражения эпидермиса – эксфолиативные явления, дисхромии;

- характерными общими морфологическими признаками ВЗЛК являются: интактный эпидермис, отсутствие эпидермотропизма лимфоцитов, наличие пролиферата мономорфного характера, располагающегося в средних и нижних отделах дермы;

- лимфоэпителиальное взаимодействие при ВЗЛК выражено гораздо слабее по сравнению с ТЗЛК, что находит свое подтверждение в снижении активности ряда эпидермальных цитокинов, содержание которых повышено у больных ТЗЛК;

- пролиферирующие В-лимфоциты при ВЗЛК имеют типичные для этих клеток фенотипические маркеры: CD19+, CD20+, CD22+, CD28+, CD 79a+;

- злокачественность пролиферирующего клона В-лимфоцитов подтверждают аберрации пролиферирующих лимфоцитов, а также выявляемые с помощью ПЦР перестройки генов, кодирующих тяжелые цепи иммуноглобулинов.

Наибольший удельный вес в группе больных ТЗЛК занимает грибовидный микоз, основными клиническими формами которого являются классическая, эритродермическая и так называемый «обезглавленный грибовидный микоз». Классическая форма в своем развитии проходит три стадии: эритематозную (в клинической картине превалирует воспалительная реакция), период формирования бляшечных очагов и опухолевую (развитие крупных, объемных новообразований, склонных к распаду). Самой длительной является эритематозная стадия, диагностика которой наиболее затруднительна. В течение многих лет проявления на коже у таких больных могут имитировать клиническую картину доброкачественных воспалительных дерматозов: псориаза, токсикодермии, экземы, нейродермита, парапсориаза, красного волосяного лишая Девержи, себорейного дерматита и некоторых других дерматозов (рис. 1).

По нашим данным, у 75% больных до определения ТЗЛК устанавливаются диагнозы различных доброкачественных воспалительных дерматозов. Анализ анамнестических данных 212 больных грибовидным микозом показал, что на ранних стадиях, до клинико-морфологического установления диагноза «грибовидный микоз», у больных ошибочно определялись следующие диагнозы: экзема (27,6% больных), аллергический дерматит и токсикодермия (17,4%), псориаз (8,5%), парапсориаз (4,7%) и др. Лишь у 25% больных диагноз грибовидный микоз был предположительно установлен при первичном обращении к врачу [2].

Несвоевременная диагностика ЗЛК на ранних стадиях заболевания определяет неправильную тактику ведения больных, которым нередко в этом периоде



Рис. 1. Грибовидный микоз, I стадия классической формы. Множественные пятнистые очаги

ошибочно рекомендуют санаторно-курортное лечение, физиотерапевтические процедуры, не запрещают пребывание на солнце, назначают неадекватную общую и местную терапию, не проводят профессиональную переориентацию, что способствует быстрому прогрессированию заболевания.

Классическая форма грибовидного микоза в I стадии наиболее трудна не только для клинической, но и для гистологической диагностики. Нередко для установления диагноза в этой стадии требуется длительное клиническое наблюдение больного и повторные биопсии. Трудности клинической диагностики ранних стадий грибовидного микоза побуждали многих исследователей тщательно изучать типичные морфологические признаки этого периода заболевания.

Исследования показали важную роль изменений эпидермиса в диагностике ранних стадий грибовидного микоза. Выделены следующие наиболее характерные морфологические признаки поражения эпидермиса: выраженный акантоз, даже при недлительно существующих процессах, особая форма эпидермиса – с широкими, как бы сливающимися эпидермальными отростками и широкой надсосочковой зоной, участки вакуольной дистрофии в базальных клетках, увеличение числа фигур митоза в различных слоях эпидермиса, наличие участков паракератоза, иногда на значительном протяжении при отсутствии зернистого слоя, экзоцитоз лимфоцитов в эпидермис. Эпидермотропизм лимфоцитов, в том числе клеток с церебриформными ядрами, отмечается у большинства больных. Формирования микроабсцессов Потрие на этой стадии обычно не происходит.

В последние годы хорошо изучены патогенетические механизмы, определяющие изменения в эпидермисе. Они обусловлены повышенной продукцией

ряда цитокинов, в том числе стимулирующих пролиферацию эпидермиса и миграцию в кожу лимфоцитов, что лежит в основе инициации развития эпидермотропных лимфом [4, 5].

Кроме изменений эпидермиса, в I стадии классической формы грибовидного микоза отмечаются небольшие полиморфноклеточные инфильтраты в дерме, расположенные непосредственно под эпидермисом, чаще всего вокруг сосудов, и состоящие, в основном, из лимфоцитов с примесью гистиоцитов, эозинофильных гранулоцитов, единичных плазматических клеток. Лимфоциты с гиперхромными ядрами неправильной формы, типичные для грибовидного микоза (клетки Сезари) единичны. В то же время указанные морфологические признаки не столь выражены, чтобы заподозрить начало опухолевого процесса.

Иммунофенотипическое исследование биоптатов пораженной кожи ранних стадий грибовидного микоза также не имеет четко выраженных признаков. Обычно внутриэпидермально и среди полиморфноклеточного состава пролиферата в дерме обнаруживают незначительные скопления лимфоцитов, характеризующихся экспрессией пан-антигенов Т-лимфоцитов: CD2+, CD3+, CD5+, CD7+, среди которых большинство клеток экспрессируют маркеры Т-хелперов (CD4+).

С целью совершенствования ранней диагностики ТЗЛК в последние годы изучалась возможность применения методов молекулярной биологии, в частности, блот-анализа по Southern и ПЦР, позволяющих с большой вероятностью определять наличие злокачественного клона лимфоцитов в очагах поражения на самых ранних стадиях заболевания [8].

Лимфопролиферативное поражение кожи считается клональным, когда процесс происходит из одной клетки, которая претерпела опухолевую трансформацию в результате приобретения генетических повреждений. Установление факта преобладания клональной популяции клеток имеет важное значение в диагностике лимфопролиферативных заболеваний, особенно в случаях, когда дифференциальный диагноз проводится с реактивными состояниями, которые по определению неклональны [9, 10].

Наиболее адекватным методом для определения клональности клеток является ПЦР. Этот метод позволяет выявить, синтезировать и изолировать фрагменты ДНК, а иногда и конкретные гены из огромного количества геномной ДНК, содержащейся в клетке. Иными словами, с помощью ПЦР можно найти в испытуемом образце относительно короткий участок ДНК и многократно размножить его. Амплифицировать строго определенный участок можно подобрав соответствующие праймеры (одноцепочечные фрагменты ДНК или олигонуклеотиды, которые присоединяются к нужным районам ДНК по принципу комплементарности).

Определение клональности лимфоцитов у больных с предполагаемым диагнозом ТЗЛК проводилось нами на базе лаборатории молекулярной гематологии ГНЦ РАМН. Для определения Т-клеточной клональности был использован метод ПЦР с последующим анализом конформационного полиморфизма одноцепочечных фрагментов по реаранжировкам γ -цепи Т-клеточного рецептора (PCR-SSCP-TCR- γ). Результаты показаны на рис. 2. Продемонстрированы три типа ответов: поликлональный (поликлональный + олигоклональный результат), сомнительный, клональный.

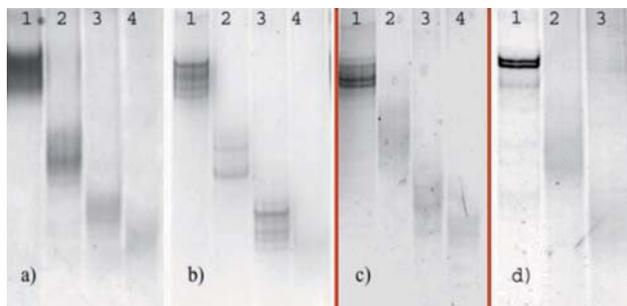


Рис. 2. Результаты определения клональности методом ПЦР по гамма-цепи Т-клеточного рецептора с анализом результатов по конформационному полиморфизму:

1, 2, 3, 4 – четыре мультиспексные реакции, охватывающие все перестройки гамма-цепи;

- a) поликлональный результат; b) олигоклональный результат; c) сомнительный результат; d) моноклональный результат: видны две четкие полосы, соответствующие денатурированным цепям одного доминирующего ПЦР-продукта

Метод ПЦР для определения клональности лимфоцитов с целью диагностики ТЗЛК был применен нами при обследовании 83 больных (50 мужчин и 33 женщины). У 38 обследованных с различными клиническими вариантами диагнозов ТЗЛК был подтвержден гистологически. Эта группа больных рассматривалась как контрольная, и исследование на клональность лимфоцитов проводилось с целью уточнения числа совпадений морфологических признаков ТЗЛК и положительной Т-клеточной клональности. У всех 38 больных этой группы был выявлен моноклональный тип пролиферации Т-лимфоцитов в пораженной коже, что, с одной стороны, подтверждало злокачественный Т-лимфопротеративный характер заболевания, а с другой – высокую чувствительность метода.

Вторую группу составили 45 пациентов с диагнозами, которые принято относить к «прелимфомным» (парапсориаз, актинический ретикулоид и др.), а также больные различными хроническими воспалительными дерматозами, у которых отмечались клинические признаки, suspiciousные в отношении начальных проявлений ТЗЛК: сильный зуд кожи, прогрессивное увеличение инфильтрации кожи, появление фиоле-

товых тонов окраски пораженной кожи, очагов пойкилодермии, а также резистентность к проводимой терапии. Гистологические диагнозы у этих больных не подтверждали ТЗЛК, хотя у некоторых из них определялись характерные для начальных проявлений ТЗЛК морфологические признаки: экзоцитоз лимфоцитов в эпидермис, эпидермотропизм инфильтрата, выраженная периваскулярная лимфогистиоцитарная инфильтрация и др. В этой группе клональность лимфоцитов была установлена у восьми пациентов.

Таким образом, у 8 из 45 больных впервые с помощью молекулярно-генетического обследования были получены лабораторные данные, свидетельствующие о возможности наличия у них ТЗЛК. Несмотря на то, что в настоящее время онкологический диагноз устанавливается только на основании гистологических данных, проведенные нами исследования показали, что метод ПЦР может выявлять генетические дефекты лимфоцитов значительно раньше, чем диагноз может быть определен гистологически.

В последние годы некоторые авторы в случаях выявления моноклональности лимфоцитов при доброкачественных дерматозах предлагают обозначать эти заболевания как «клональные» и рассматривать их как потенциально опасные в плане развития ЗЛК [10]. В связи с этим пациентов с положительным результатом реакции ПЦР при исследовании клональности лимфоцитов инфильтрата кожи необходимо относить к группе повышенного риска в отношении возможности развития ЗЛК. Такие пациенты должны подлежать диспансерному динамическому наблюдению (клинической картины заболевания) и периодически подвергаться лабораторным исследованиям, необходимым для диагностики ЗЛК.

При клинической картине, для которой характерны узловатые опухолевые очаги, в частности, в 3-й стадии классической формы грибовидного микоза, ведущую роль в диагностике, наряду с клинико-морфологическими данными, играет метод иммунофенотипирования клеточного состава пролиферата опухоли (рис. 3, 4, 5).

Имунофенотипирование пролиферата пораженной кожи дает возможность провести полную идентификацию клеточного состава пролиферата и при этом решить следующие задачи:

- обозначить фенотип пролиферирующих клеток, т.е. определить принадлежность злокачественных клеток к линии гемопоэтической дифференцировки и в случае развития ЗЛК подтвердить лимфопротеративный характер процесса;

- подтвердить или исключить злокачественность пролиферирующих лимфоцитов, для которых характерны aberrantный иммунофенотип (экспрессия клетками одновременно маркеров Т- и В-лимфоцитов или Т-хелперов и Т-супрессоров), потеря лимфоцитами



Рис. 3. Грибовидный микоз, III стадия классической формы. Множественные опухолевые очаги в области туловища и конечностей

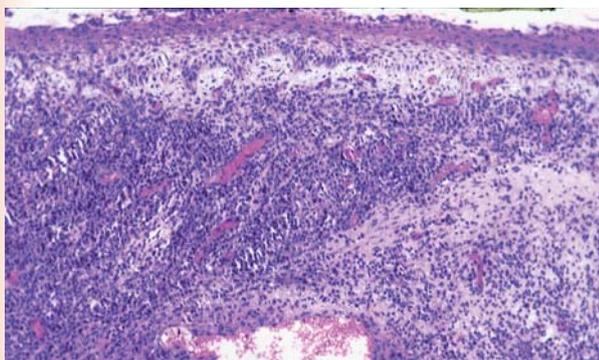


Рис. 4. Грибовидный микоз, III стадия классической формы. Биоптат кожи. Массивный опухолевый лимфоцитарный инфильтрат в дерме. Окраска гематоксилином и эозином

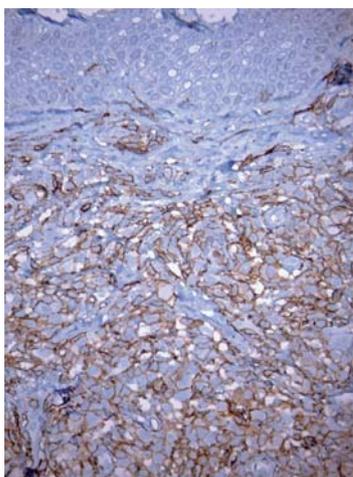


Рис. 5. Грибовидный микоз, III стадия классической формы (иммуногистохимическая реакция): большинство клеток пролиферата экспрессируют CD4 (Т-хелперы)

одного или нескольких панантитигов, а также экспрессия маркеров злокачественного роста (антигена ядер пролиферирующих клеток – Ki-67, онкобелков и др.);

- выяснить, к какой популяции относится злокачественный клон лимфоцитов – Т-клеточной или В-клеточной, – т.е. определить, к какому классу ЗЛК относится конкретный клинический вариант: к ТЗЛК или ВЗЛК. В случаях ТЗЛК возможно установить тип субпопуляции пролиферирующих лимфоцитов: Т-хелперный, Т-супрессорный или Т-киллерный, что имеет значение для выбора подходов лечения и оценки прогноза заболевания;

- определить уровень дифференцировки пролиферирующих клеток, т.е. характер опухолевой прогрессии злокачественных клеток, которые могут быть представлены преимущественно низкодифференцированными клетками или лимфоцитами с относительно «зрелым» фенотипом;

- выявить нарушение механизма апоптоза в злокачественных лимфоцитах по экспрессии определенных маркеров (белок p53, CD95, bcl-2);

- определить наличие или отсутствие экспрессии лимфоцитами некоторых маркеров, имеющих прогностическое значение. В частности, отсутствие экспрессии маркеров функционального лимфоцитарного антигена (LFA) CD7, CD30 связывают с активным прогрессированием опухолевого процесса и плохим прогнозом заболевания.

В последние годы существенно расширилось наше представление о клинко-морфологическом варианте грибовидного микоза, известном под названием «*mycosis fungoides a tumeurs de'emblee*». Введение в комплексное морфологическое обследование больных метода иммунофенотипирования клеточного состава пролиферата пораженной кожи способствовало тому, что некоторые заболевания, которые ранее относили к этому клиническому варианту, перестали рассматривать как грибовидный микоз, и они получили нозологическую самостоятельность. Иногда в современной научной литературе их относят к группе ТЗЛК «*non mycosis fungoides*». На основании клинических, морфологических и иммунофенотипических признаков были выделены такие варианты ТЗЛК, как анапластическая крупноклеточная лимфома, плеоморфная крупноклеточная лимфома, плеоморфная Т-лимфома из малых и средних лимфоцитов, иммунобластная лимфома, НК-клеточная лимфома и некоторые другие [3].

ВЗЛК также имеют различные клинические проявления. Чаще других встречаются опухолевые очаги сферической формы, изолированные, от 1-2 см в диаметре до крупных размеров. Иногда этот вариант лимфомы кожи проявляется диффузными бляшками. Окончательный диагноз устанавливают при морфологическом и иммуногистохимическом исследовании биоптатов пораженной кожи (рис. 6, 7, 8, 9, 10).



Рис. 6. ВЗЛК (плазмоцитома кожи: множественные очаги в области лица)



Рис. 7. В-клеточная лимфома кожи

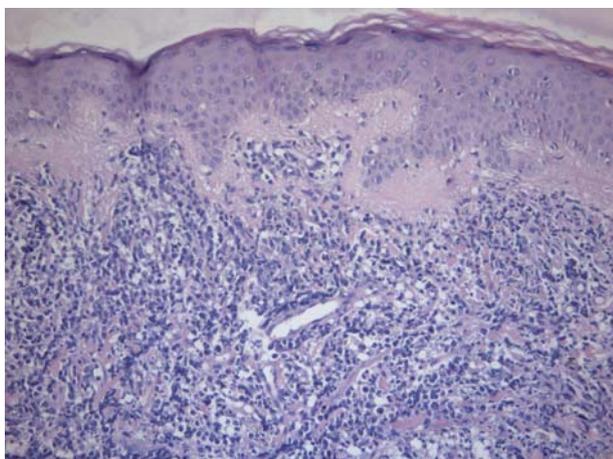


Рис. 8. Биоптат кожи той же больной: кожная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома; окраска гематоксилином и эозином

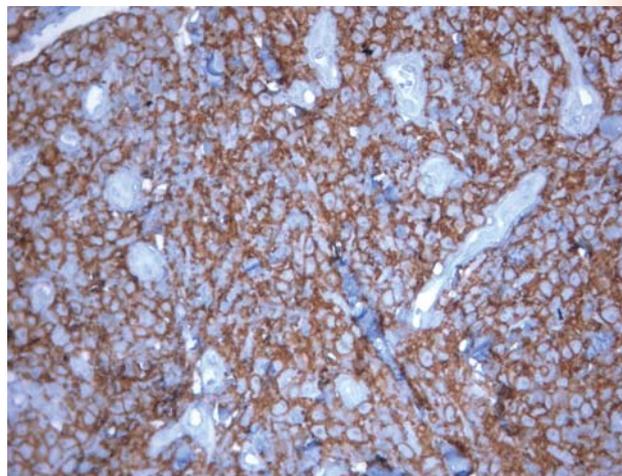


Рис. 9. Кожная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома. Иммуногистохимическая реакция. Большинство клеток экспрессируют CD20

Довольно трудной бывает морфологическая диагностика эритродермических вариантов лимфом: эритродермическая форма грибовидного микоза и синдром Сезари (рис. 10). По данным А.Н. Родионова, биопсии кожи больных эритродермическими лимфомами при первичном обследовании помогают уточнить диагноз лишь в 13% наблюдений [3].



Рис. 10. Грибовидный микоз, эритродермическая форма

Многолетними исследованиями показано, что в диагностике этих форм ЗЛК важная роль принадлежит исследованию цитологических особенностей лимфоцитов крови. При эритродермических лимфомах, в связи с тотальным воспалительным поражением кожи в крови появляется значительное количество атипичных лимфоцитов, что может быть зарегистрировано различными цитологическими методами.

В последние годы успешно развиваются методы количественной диагностической морфологии и цитологии, что позволяет перейти от описательных характеристик гистологических объектов к количественному анализу их структур. В цитоморфологи-

ческой диагностике важную роль стали играть методы анализа изображения, основанные на микроскопической, компьютерной и телевизионной технике. Они позволяют получать морфометрические и денситометрические параметры лимфоцитов.

Нами проводились исследования на аппаратно-программном комплексе «ДиаМорф». Объектом исследования являлись лимфоциты в мазках периферической крови, которые фиксировались и окрашивались по специально разработанной методике [1].

Преимуществом метода является возможность создания видеoarхива изображений ядер лимфоцитов больных, что позволяет проводить сравнительный анализ клеток в динамике развития заболевания, а также передавать изображения клеток по телекоммуникационным каналам для исследования в другие лаборатории. Фрагмент видеoarхива лимфоидных клеток у больного грибовидным микозом представлен на рис. 11.

Возможности прибора позволяют регистрировать более 200 морфоденситометрических параметров, из которых нами выделены четыре параметра, наиболее информативных для идентификации атипичных лимфоцитов у больных ЗЛК:

- оптическая плотность эухроматина (OD4);
- фактор формы – отношение площади ядра к его периметру (FF);
- интегральная оптическая плотность гетерохроматина (IOD2);
- площадь ядра (AREA).

Указанные наиболее значимые показатели структуры хроматина лимфоцитов периферической крови были использованы нами для выведения формулы расчета интегрального показателя (ИП), полученной применением линейного дискриминантного анализа при помощи стандартного пакета статистических программ:

$$\text{ИП} = -0,14379 \times \text{OD4} + 0,00003 \times \text{IOD2} + 10,4952 \times \text{FF} + 0,0001 \times \text{AREA} - 11,1241.$$

Проведенные математические расчеты показали, что формулу можно использовать для дифференциальной диагностики эритродермических вариантов ЗЛК: эритродермические лимфомы диагностируются при отрицательном значении интегрального показателя, в то время как у больных с эритродермиями при доброкачественных воспалительных дерматозах этот показатель имеет положительный знак.

В последнее время предложен новый метод исследования морфометрических параметров лимфоцитов – компьютерная фазовая микроскопия (КФМ). В основе данного метода лежат идеи интерферометрии, голографии и анализа изображений. Современные лазерные интерферометры имеют весьма высокую чувствительность и занимают по пространственному разрешению промежуточное положение между оптическими и растровыми электронными микроскопами. Метод позволяет получать информацию о морфофункциональном статусе клеток на основе анализа оптико-геометрических параметров их фазовых изображений.

Преимуществом КФМ является возможность анализировать морфометрические параметры клеток крови человека при проведении прижизненной компьютерной фазометрии, не прибегая к фиксации и окраске препаратов, что существенно упрощает методическую часть исследования и позволяет производить измерения с точностью до десятых долей нанометра, не разрушая объект исследования. Разработанная технология метода основана на компьютерной системе анализа фазовых изображений, которые получают с помощью лазерного фазового микроскопа «Цитоскан». Количественные параметры клеток при идентификации их фазовых портретов подвергают методам статистической обработки. Метод компьютерной лазерной фазометрии с помощью аппарата «Цитоскан» (Россия) позволяет анализировать морфометрические параметры (диаметр, периметр, высоту, площадь, объем) живых клеток. Данные, получаемые с помощью этого метода, дают возможность оценить

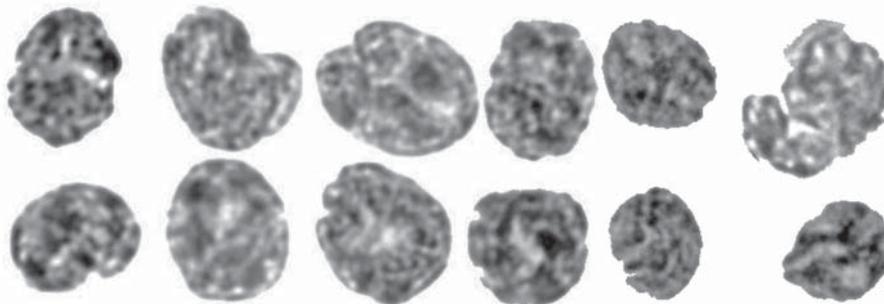


Рис. 11. Фрагмент видеoarхива ядер лимфоидных клеток в мазках крови больного эритродермической формой грибовидного микоза

цитотоксический, активационный и пролиферативный потенциал пролиферирующих лимфоцитов (рис. 12). Наиболее целесообразно использовать данный метод в диагностике эритродермических вариантов ЗЛК, при которых в крови постоянно присутствуют циркулирующие атипичные лимфоциты.

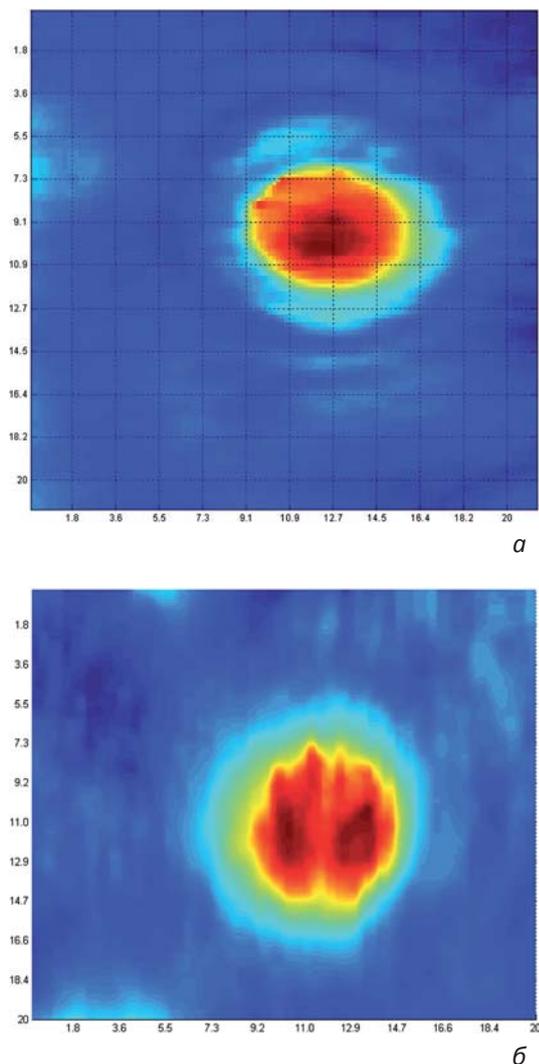


Рис. 12. Лимфоциты периферической крови: топограмма в псевдоцвете (интенсивность цвета соответствует фазовой высоте): а – в норме, б – клетка Сезари

Проведенные нами исследования с помощью аппарата «Цитоскан» показали, что у больных эритродермической формой грибовидного микоза и синдромом Сезари отмечается достоверное увеличение средних значений диаметра, периметра, площади, высоты и объема лимфоцитов по сравнению с таковыми у практически здоровых людей и у больных доброкачественными воспалительными дерматозами.

В связи с тем, что группу злокачественных лимфом кожи составляют заболевания, значительно раз-

личающиеся по своим клинико-морфологическим данным, подходы к диагностике отдельных нозологических форм этих заболеваний имеют свои особенности. Так, в диагностике ранних стадий этих заболеваний следует отдавать предпочтение методу ПЦР, который благодаря возможности амплифицировать клетки с переустройством структур генома позволяет выявлять атипичные лимфоциты, содержание которых в инфильтрате пораженной кожи незначительно. Метод иммуногистохимического анализа клеточного состава пролиферата позволяет установить иммунофенотип пролиферирующих клеток, что напрямую связано с прогнозом заболевания и выбором метода лечения. Диагностика эритродермических вариантов ЗЛК должна быть основана на цитологическом анализе лимфоцитов периферической крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лезвинская Е.М. Цитологическая диагностика злокачественных лимфом кожи, протекающих по типу эритродермий: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1998.
2. Лезвинская Е.М., Молочков В.А., Ларина Н.К. Состояние заболеваемости злокачественными лимфомами кожи в Московской области и пути совершенствования лечебно-диагностической помощи больным // Рос. журн. кож. и вен. болезней. 2000. №4. С.12-17.
3. Родионов А.Н. Эритродермические лимфомы кожи: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1986.
4. Burg G., Dummer R., Nestle F.O., Doebbeling U. Cutaneous lymphomas consist of a spectrum of nosologically different entities including mycosis fungoides and small plaque parapsoriasis // Arch. Dermatol. 1996. V.132. P.567-572.
5. Burg G., Kempf W., Cozzio A. et al. WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas: histological and molecular aspects // J. Cutan. Pathol. 2005. V.32. P.647-674.
6. Hansen E.R. Immunoregulatory events in the skin of patients with cutaneous T-cell lymphoma // Arch. Dermatol. 1996. V.132. P.554-561.
7. Picker L.J., Trezz J.R., Fergu B. et al. Control of lymphocyte recirculation in man «2». Differential regulation of the cutaneous lymphocyte-associated antigen. A tissue selective homing receptors for skin-homing T-cells // J. Immunol. 1993. V.150, No.3. P.1122-1136.
8. Signorett S., Murphy M., Cangi M.G. Detection of clonal T-cell receptor gamma gene rearrangements in paraffin-embedded tissue by polymerase chain reaction and nonradioactive single-strand conformational polymorphism analysis // Am. J. Pathol. 1999. V.154. P.67-75.
9. Volkenadt M., Wienecke R., Tiiemann M. Detection of monoclonal lymphoid cell population by polymerase chain reaction technology // Dermatol. Clin. 1994. V.12. P.341-349.
10. Wood G.S., Tung R.M., Halffner A.C., Crooks C.F. et al. Detection of clonal T-cell receptor gamma gene rearrangements in early mycosis fungoides Sezary Syndrome by polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis // J. Invest. Derm. 1994. V.103. P.34-41.