

## ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ РАЗЛИЧНЫХ НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ КОЖИ

Докт. мед. наук Е. М. ЛЕЗВИНСКАЯ, Г. В. ОВСЯННИКОВА

### PECULIARITIES OF DIAGNOSIS OF DIFFERENT NOSOLOGICAL FORMS OF MALIGNANT SKIN LYMPHOMAS

E. M. LEZVINSKAYA, G. V. OVSIANNIKOVA

*Московский областной кожно-венерологический диспансер,  
Российская Федерация*

Обсуждаются вопросы диагностики стадий и дифференциальной диагностики различных нозологических форм злокачественных лимфом кожи, имеющих разнообразные клинические проявления. Показано, что на ранних стадиях злокачественных лимфом кожи применяют метод генотипического анализа 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:* злокачественные лимфомы кожи, диагностика, дифференциальная диагностика.

The questions of diagnosis of the stages and differential diagnosis of different nosological forms of malignant skin lymphomas having various clinical manifestations are discussed. It is shown that at early stages of malignant skin lymphomas method of genotypic analysis is used with the purpose to determine lymphocyte clones. In large tumor foci, the diagnosis is confirmed using phenotyping of the cellular proliferation. Erythrodermic lymphomas are verified using cytological characteristics of the blood cells.

*Key words:* malignant skin lymphomas, diagnosis, differential 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 заболеваний. Наиболее полными из них следует признать классификацию G. Burg [1, 2] и ВОЗ (2005). В основе всех современных классификаций лежит разделение ЗЛК на Т-клеточные злокачественные лимфомы кожи (ТЗЛК) и В-клеточные злокачественные лимфомы кожи (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 на 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 (эксфолиация, 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<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>);

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

– относительно длительная (иногда десятки лет) автономность 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 типичными клиническими проявлениями у больных ВЗЛК являются солитарные или сгруппированные узлы, реже первичными элементами могут быть бляшки различных размеров;

– нередкое клиническое сходство с доброкачественными лимфоплазиями кожи (лимфоцитомой, лимфоцитарной инфильтрацией кожи Иесснера – Канофа и др.);

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

– характерные общие морфологические признаки: интактный эпидермис, отсутствие эпидермотропизма лимфоцитов, наличие пролиферата мономорфного характера, располагающегося в средних и нижних отделах дермы;

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

– пролиферирующие лимфоциты при ВЗЛК имеют типичные для этих клеток фенотипические маркеры: CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup>, CD28<sup>+</sup>, CD79a<sup>+</sup>;

– злокачественность пролиферирующего кло-



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

на 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, а также 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. Это связано с тем, что в течение многих лет проявления на коже у больных могут имитировать клиническую картину доброкачественных воспалительных дерматозов: псориаза, токсикодермии, экземы, нейродермита, параспориоза, красного волосяного лишая Девержи, себорейного дерматита и некоторых других дерматозов (рис. 1).

По нашим данным, у 75% больных до определения ТЗЛК ошибочно устанавливаются диагнозы различных доброкачественных воспалительных дерматозов. Анализ анамнестических данных 212 больных грибовидным микозом показал, что на ранних стадиях, до клинико-морфологического установления диагноза грибовидного микоза, у больных ошибочно определялись следующие диагнозы: экзема (27,6% больных), аллергический дерматит и токсикодермии (17,4%), псориаз (8,5%), параспориоз (4,7%) и др. Лишь у 25% больных диагноз грибовидного микоза был предположительно установлен при первичном обращении к врачу [3].

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

I стадия классической формы грибовидного микоза наиболее трудна не только для клинической, но и для гистологической диагностики. Нередко для установления диагноза грибовидного микоза в этой стадии требуются 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.

Такие исследования показали, что в диагностике ранних стадий грибовидного микоза важную

роль играют изменения эпидермиса. Выделены следующие наиболее характерные морфологические признаки поражения эпидермиса: выраженный акантоз, даже при не длительно 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, экзцитоз лимфоцитов в эпидермисе. Эпидермотропизм лимфоцитов, в том числе клеток с церебриформными ядрами, отмечается у большинства больных. Формирование микроабсцессов Потрие на этой стадии заболевания наблюдается лишь в 10% очагов поражения.

В последние годы хорошо изучены патогенетические механизмы, определяющие указанные 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. Эти инфильтраты состоят 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 при ранних стадиях 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<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, CD7<sup>+</sup>, среди которых большинство клеток экспрессируют маркеры Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>).

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.

Лимфопрولیферативное поражение кожи считается клональным, когда процесс происходит из одной клетки, которая претерпела опухолевую трансформацию в результате приобретения генетических повреждений. Опухолевые клетки более

устойчивы к апоптозу, имеют пролиферативные или другие преимущества по сравнению с нормальными и начинают постепенно преобладать в данной популяции клеток. Установление факта преобладания клональной популяции клеток имеет важное значение в диагностике лимфопрولیферативных заболеваний, особенно в случаях, когда дифференциальный диагноз проводится с реактивными состояниями, которые по определению неклональны [6, 7].

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. Основу метода составляет естественный процесс репликации (воспроизведения) ДНК. Во время репликации происходят расплетание двойной спирали ДНК и достраивание нуклеотидов во вторую цепочку по принципу комплементарности (соответствия). Достраивание второй цепочки начинается в определенных местах — коротких двуцепочечных фрагментах или местах прикрепления праймера («затравки»). ДНК-полимеразы, катализирующие репликацию ДНК, распознают именно эти участки. Многократно размножить (амплифицировать) строго определенный участок можно, подобрав соответствующие праймеры (короткие 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  $\gamma$ -цепи Т-клеточного рецептора (PCR-SSCP-TCR- $\gamma$ ). Результаты показаны на рис. 2. Продемонстрированы три типа ответов: поликлональный (поликлональный + олигоклональный результат), сомнительный, моноклональный.

Метод ПЦР для определения клональности лимфоцитов с целью диагностики ТЗЛК был применен нами при обследовании 83 больных (50 мужчин и 33 женщин). У 38 обследованных с различными клиническими вариантами ТЗЛК диагноз 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

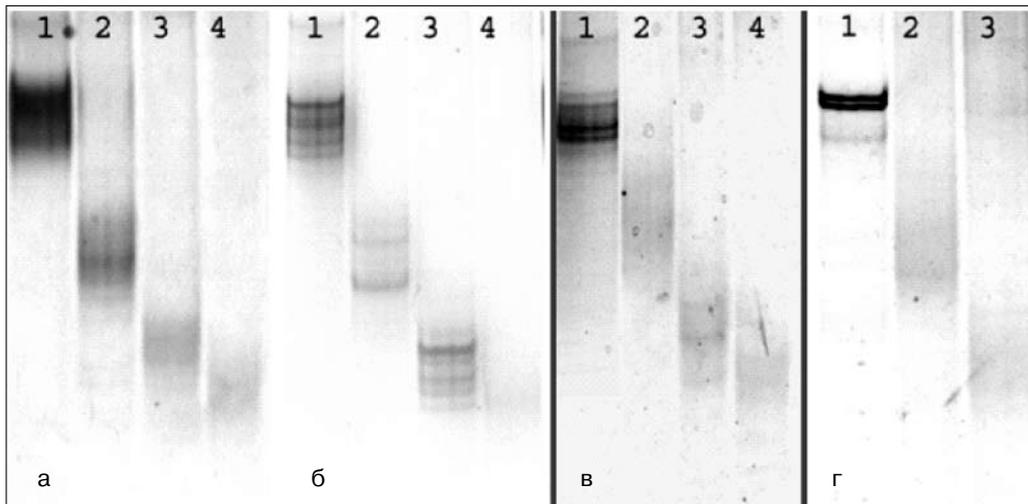


Рис. 2. Результаты определения клональности методом ПЦР по  $\gamma$ -цепи Т-клеточного рецептора с анализом результатов по конформационному полиморфизму: 1, 2, 3, 4 — четыре мультиплексных реакции, охватывающие все перестройки  $\gamma$ -цепи; а — поликлональный результат; б — олигоклональный результат; в — сомнительный результат; г — моноклональный результат: видны две четкие полосы, соответствующие денатурированным цепям одного доминирующего ПЦР-продукта

в пораженной коже, что подтвердило злокачественный Т-лимфопрлиферативный характер заболевания.

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, суспенциозные в отношении начальных проявлений ТЗЛК: сильный зуд кожи, прогрессивное увеличение инфильтрации кожи, появление фиолетовых тонов окраски пораженной кожи и очагов пойкилодермии, а также резистентность к проводимой терапии. Гистологические диагнозы у этих больных не подтверждали ТЗЛК, хотя у некоторых из них определялись суспенциозные для начальных проявлений ТЗЛК морфологические признаки: экзоцитоз лимфоцитов в дерму, эпидермотропизм инфильтрата, выраженная периваскулярная лимфогистиоцитарная инфильтрация и др. В этой группе клональность лимфоцитов была установлена у 8 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 установлен гистологически.

В последние годы некоторые авторы в случаях выявления моноклональности лимфоцитов при доброкачественных дерматозах предлагают обо-

значать эти заболевания как «клональные» и рассматривать их как потенциально опасные в плане развития ЗЛК [8]. 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 за клинической картиной заболевания и периодически проходить комплекс современных лабораторных исследований, необходимых для диагностики ЗЛК.

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

Имунофенотипирование пролиферата пораженной кожи дает возможность провести полную идентификацию клеточного состава пролиферата пораженной кожи 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 лимфопрлиферативный характер процесса;

- подтвердить или исключить злокачественность пролиферирующих лимфоцитов, для которых характерны aberrантный иммунофенотип (экспрессия клетками одновременно маркеров Т- и В-лимфоцитов или Т-хелперов и Т-супрессоров), потеря лимфоцитами одного или нескольких панантигенов, а также экспрессия других маркеров



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

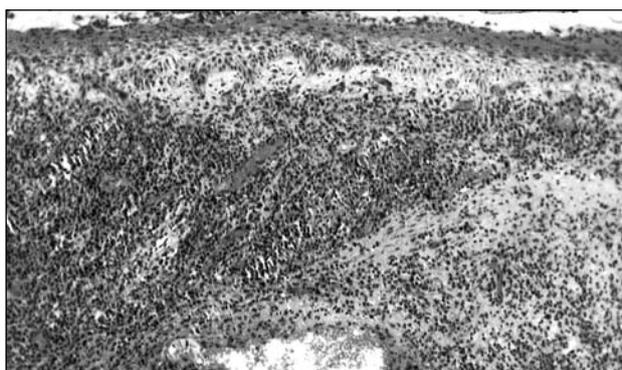


Рис. 4. Грибовидный микоз, III стадия классической формы. Биоптат кожи. Массивный опухолевый лимфоцитарный инфильтрат в дерме. Окраска гематоксилином и эозином

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 к лечению и для оценки прогноза заболевания;

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



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

— 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 клинико-морфологическом варианте грибовидного микоза, известном под названием «*mucosis 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 *mucosis 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 и некоторые другие [2].

Довольно трудной бывает морфологическая диагностика и эритродермических вариантов лимфом (эритродермическая форма грибовидного

микоза и синдром Сезари). По данным А. Н. Родионова [9], биопсии кожи больных эритродермическими лимфомами при первичном обследовании помогают уточнить диагноз лишь в 13% наблюдений (рис. 6).

Многолетние исследования показали, 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 гистоцитологических объектов к количественному анализу их структур. В цитоморфологической 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» [10]. Объектом исследования были лимфоциты в мазках периферической крови, которые фиксировались и окрашивались по специально разработанной методике.

Преимуществом метода является возможность создания видеоархива 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 видеоархива лимфоидных клеток больного грибвидным микозом представлен на рис. 7.

Общий вид большинства ядер лимфоцитов свидетельствует об их неправильной форме, неравномерном распределении хроматина. Более подробную информацию о лимфоцитах пациента



Рис. 6. Грибовидный микоз, эритродермическая форма

мы получали при проведении ряда морфометрических и денситометрических измерений.

При исследовании клеток с помощью метода КТМДМ наиболее важным является изучение структуры интерфазного хроматина ядра, поскольку ему принадлежит ведущая роль в регуляции процессов активации и пролиферации клеток. Возможности прибора позволяют регистрировать более 200 морфоденситометрических параметров, из которых нами выделены четыре параметра, наиболее информативные 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

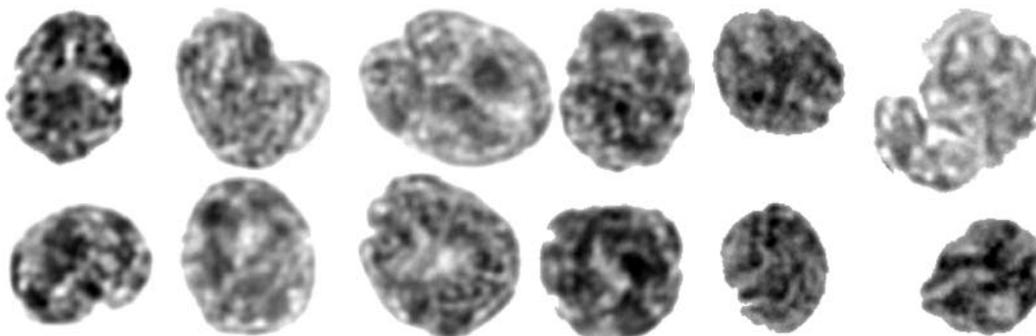


Рис. 7. Фрагмент видеоархива ядер лимфоидных клеток в мазках крови больного грибвидным микозом

структуры хроматина лимфоцитов периферической крови были использованы нами для выведения формулы расчета интегрального показателя (ИП). Формула получена 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» (Россия). Количественные параметры клеток при идентификации их фазовых портретов подвергаются методам статистической обработки.

Метод компьютерной лазерной фазометрии с помощью аппарата «Цитоскан» позволяет анализировать морфометрические параметры живых клеток (диаметр, высота, площадь, объем). Данные, получаемые с помощью этого метода, дают возможность оценить цитотоксический, активационный и пролиферативный потенциалы пролиферирующих лимфоцитов (рис. 8, 9). Наиболее целесообразно использовать данный метод в диагностике эритродермических вариантов ЗЛК, при которых в крови постоянно присутствуют циркулирующие атипичные лимфоциты.

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 целом диагностический комплекс методов обследования больных ЗЛК определяется индивидуально для каждого больного. Обследование больного предусматривает определение как нозологического варианта конкретной клинико-морфологической формы ЗЛК, так и характера распространенности процесса, то есть выявление возможного метастазирования кожной лимфомы в лимфатические узлы и внутренние органы. В связи с этим в диагностике ЗЛК наряду с обо-

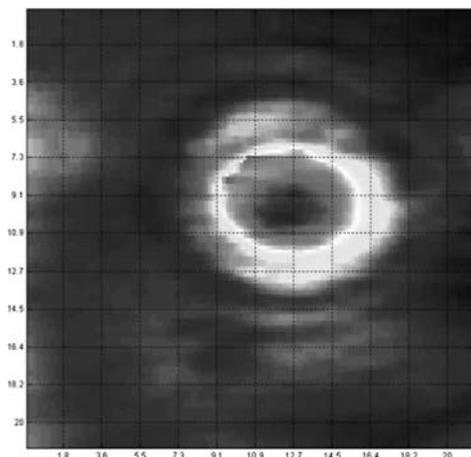


Рис. 8. Лимфоцит периферической крови в норме, топограмма в псевдоцвете (интенсивность цвета соответствует фазовой высоте)

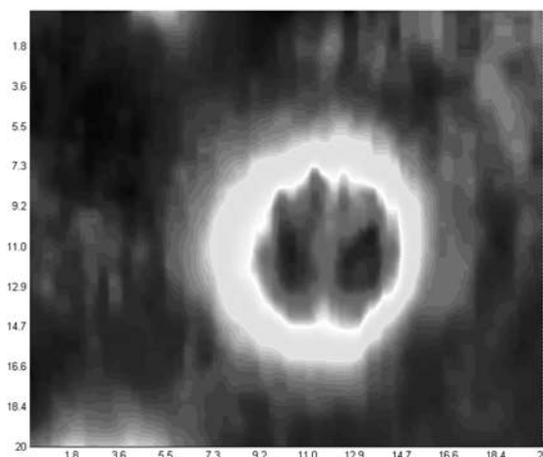


Рис. 9. Клетка Сезари (интенсивность цвета соответствует фазовой высоте)

значенными выше диагностическими методами применяются по показаниям следующие дополнительные методы обследования: цитологическое и/или гистологическое исследование пунктата и биоптата лимфатических узлов, миелограмма,

трепанобиопсия, рентгенологическое исследование легких, органов желудочно-кишечного тракта, УЗИ органов грудной клетки и брюшной полости, компьютерная томография, магниторезонансная рентгенодиагностика.

#### Литература

1. Cutaneous lymphomas consist of a spectrum of nosologically different entities including mycosis fungoides and small plaque parapsoriasis / G. Burg, R. Dummer, F. O. Nestle, U. Doebbeling // Arch. Dermatol.— 1996.— Vol. 132.— P. 567–572.
2. WHO//EORTC classification of cutaneous lymphomas: histological and molecular aspects / G. Burg, W. Kempf, A. Cozzio et al. // J. Cutan. Pathol.— 2005.— Vol. 32.— P. 647–674.
3. 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. кожн. и венерол. болезней.— 2000.— № 4.— С. 12–17.
4. Hansen E. R. Immunoregulatory events in the skin of patients with cutaneous T-cell lymphoma // Arch. Dermatol.— 1996.— Vol. 132.— P. 554–561.
5. 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 / L. J. Picker, J. R. Treez, B. Fergu et al. // J. Immunol.— 1993.— Vol. 150, № 3.— P. 1122–1136.
6. 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.— Vol. 154.— P. 67–75.
7. Volkenadt M., Wienecke R., Tiemann M. Detection of monoclonal lymphoid cell population by polymerase chain reaction technology // Dermatol. Clin.— 1994.— Vol. 12.— P. 341–349.
8. Detection of clonal T-cell receptor gamma gene rearrangements in early mycosis fungoides Sezary Syndrome by polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis / G. S. Wood, R. M. Tung, A. C. Halffner et al. // J. Invest. Derm.— 1994.— Vol. 103.— P. 34–41.
9. Родионов А. Н. Эритродермические лимфомы кожи: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1986.— 53 с.
10. Лезвинская Е. М. Цитологическая диагностика злокачественных лимфом кожи, протекающих по типу эритродермий: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1997.— 51 с.

Поступила 20.01.2009