

# Роль иммуногистохимического метода в диагностике грибовидного микоза

А.С. Жуков, И.Э. Белоусова, А.В. Самцов

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ  
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Для диагностики лимфопролиферативных заболеваний кожи в настоящее время недостаточно только клинического обследования пациентов. Гистологическая диагностика является ценным вспомогательным методом, но ее возможности ограничены. Методы определения клональности клеток инфильтрата с помощью полимеразной цепной реакции также не являются универсальными. В настоящем обзоре приводятся данные современных методов диагностики с акцентом на иммуногистохимический метод исследования, позволяющий проводить идентификацию клеточного состава пораженной кожи.

Ключевые слова: **грибовидный микоз, диагностика, иммуногистохимия, Ki-67, дендритные клетки, FOXP3.**

Контактная информация: md.zhukov@gmail.com. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (2): 38—46.

# Immunohistochemistry method and diagnostics of mycosis fungoides

A.S. Zhukov, I.E. Belousova, A.V. Samtsov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov Ministry of Defense of the Russian Federation  
Akademika Lebedeva str., 2, St. Petersburg, 194044, Russia

Clinical patient examinations are not enough for diagnosing lymphoproliferative skin diseases now. Histological diagnostics is an important auxiliary method; however, it is not always applicable. PCR is not a universal method for determining the clonality of infiltrate cells. The article describes present-day diagnostics methods with an emphasis on the immunohistochemistry method making it possible to identify the cell composition of affected skin.

Key words: **mycosis fungoides, diagnostics, immunohistochemistry, Ki-67, dendritic cells, FOXP3.**

Corresponding author: md.zhukov@gmail.com. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 2: 38—46.

■ Лимфомы кожи (ЛК) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, различающихся по клиническим проявлениям, течению, прогнозу и подходам к лечению. Из-за клинической и морфологической разнородности и относительно редкой встречаемости диагностика ЛК нередко бывает невозможна без применения специальных методов исследования. Ак-

тивное внедрение современных высокотехнологичных методов требует от практикующего врача знание показаний к их назначению и умение интерпретировать полученные данные.

Для диагностики лимфопролиферативных заболеваний кожи в настоящее время недостаточно только клинического обследования пациентов. Гистологиче-

ская диагностика является ценным вспомогательным методом, но ее возможности также ограничены. Методы определения клональности клеток инфильтрата с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) или Southernblotting также не являются универсальными из-за наличия большого количества так называемых «клональных» дерматозов. В настоящее время получил широкое распространение и все чаще используется иммуногистохимический метод диагностики, позволяющий проводить идентификацию клеточного состава пораженной кожи.

Грибовидный микоз (ГМ) является самой распространенной формой Т-клеточной ЛК. Заболевание встречается во всех возрастных группах, но чаще среди лиц старше 50 лет, соотношение мужчин и женщин составляет 1,5:1 [1]. За последние годы отмечается рост случаев заболевания как ЛК, так и ГМ в частности. По данным M. Weinstock и соавт., с 70-х по 90-е годы XX века заболеваемость ГМ в США возросла в 2,5 раза [2]. Увеличение данной патологии нельзя полностью объяснить лишь совершенствованием методов диагностики. В качестве предрасполагающих факторов можно назвать эпидемию ВИЧ-инфекции, повсеместное применение гормональных, цитостатических, биологических лекарственных средств, а также влияние загрязнения внешней среды.

Проблемы диагностики ГМ также определяются его положением на стыке двух дисциплин — дерматологии и онкологии. Во-первых, с первичными проявлениями заболевания данные пациенты в большин-

стве случаев обращаются к дерматологам. Учитывая его длительное переменное и часто медленно прогрессирующее течение, проходят месяцы и годы до установления окончательного диагноза. В одном из исследований установлено, что диагноз ГМ определялся правильно при первичном посещении врача лишь у одного из четырех пациентов [3]. Во-вторых, средний срок до постановки диагноза, даже у пациентов с классическим ГМ, составляет около 5 лет и может значительно увеличиваться при других вариантах его течения [4]. В-третьих, даже после окончательной диагностики заболевания отсутствие установленного междисциплинарного взаимодействия с онкологами иногда вызывает трудности в назначении соответствующей терапии, особенно в прогрессирующих стадиях.

#### Клиническая, гистологическая и ПЦР-диагностика

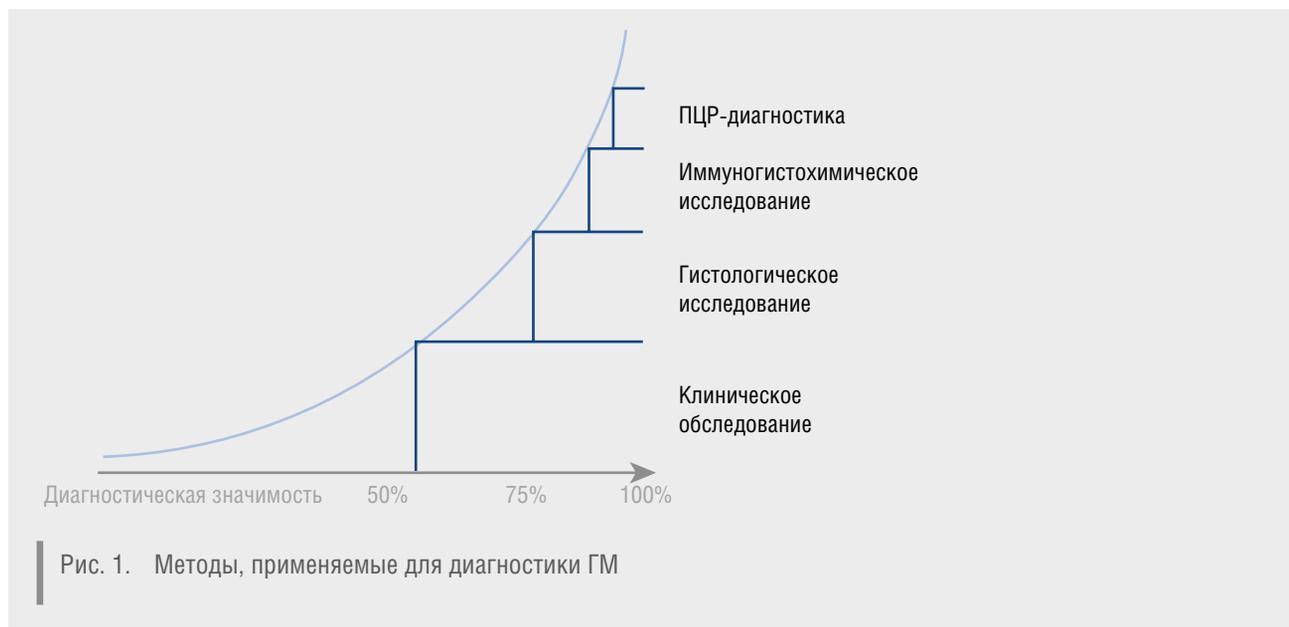
В настоящее время не существует единых общепризнанных диагностических критериев ГМ, а имеющиеся руководства предлагают различный объем рекомендуемых исследований для установления искомого диагноза. Один из наиболее известных алгоритмов для диагностики ранних форм ГМ был предложен Международным обществом лимфом кожи ISCL (International Society for Cutaneous Lymphoma) (табл. 1) [5]. Хорошо также зарекомендовал себя ступенчатый подход для выявления ГМ (рис. 1) [6].

Для диагностики ЛК клиническими рекомендациями Российского общества дерматовенерологов (2010)

Таблица 1 Алгоритм диагностики ранних форм ГМ (цит. по: [5])

Признаки	Критерии оценки
<b>Клинические</b>	
<i>Основной</i> Наличие стабильных и/или прогрессирующих пятен/уплощенных бляшек	2 балла за сочетание основного и двух дополнительных признаков
<i>Дополнительные</i> Локализация высыпаний в областях, не подвергающихся инсоляции Вариабельность формы и размеров высыпаний Пойкилодермия	1 балл за сочетание основного и одного дополнительного признаков
<b>Гистопатологические</b>	
<i>Основной</i> Поверхностный лимфоидный инфильтрат	2 балла за сочетание основного и двух дополнительных признаков
<i>Дополнительные</i> Эпидермотропизм без спонгиоза Лимфоидная атипия (атипичные лимфоциты)	1 балл за сочетание основного и одного дополнительного признаков
<b>Молекулярно-биологические</b>	
Клональная перестройка гена Т-клеточного рецептора	1 балл
<b>Имунофенотипические</b>	
Количество Т-клеток, которые экспрессируют маркеры CD2+, CD3+ и/или CD5+ < 50% Количество CD7+ Т-клеток < 10% Эпидермо-дермальное несоответствие экспрессии маркеров CD2, CD3, CD5 и/или CD7 (дефицит экспрессии в эпидермисе)	1 балл за один или более признаков

*Примечание.* Диагноз ГМ считается правомерным при общей сумме  $\geq 4$  баллов из любых разделов таблицы. Пояснения в тексте статьи.



определен следующий набор лабораторных методов исследования.

К обязательным относят:

- общий анализ крови с определением клеток Сезари;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови;
- гистологическое исследование биоптата кожи;
- иммуногистохимическое исследование биоптата кожи;
- рентгенографию грудной клетки;
- УЗИ лимфатических узлов;
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

К дополнительным относят:

- компьютерную томографию органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства;
- УЗИ щитовидной железы;
- биопсию лимфатических узлов с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием;
- стерильную пункцию;
- трепанобиопсию.

Начальным этапом диагностики ГМ является клиническое обследование пациента. Симптомы, характерные для пятнистой стадии классической формы ГМ, подробно описаны и включают: зудящие пятна переменной формы и размеров, чаще множественные, расположенные на закрытых от солнца участках тела, с явлениями пойкилодермии и напоминающие «пергаментную бумагу» (рис. 2а). Для второй (бляшечной) стадии характерно появление уплотненных шелушащихся красно-коричневых бляшек (рис. 2б). Третья (опухолевая) стадия характеризуется появлением

узлов, имеющих склонность к изъязвлению (рис. 2в). Особое внимание необходимо уделить анамнезу заболевания. Длительное торпидное течение, отсутствие ответа на проводимую терапию должны насторожить в отношении ГМ. Вызывает трудности диагностика «неклассических» форм ГМ из-за множества вариантов их клинических проявлений. К ним относятся: фолликулотропный, педжетоидный, эритродермический, гипопигментный, гиперпигментный, буллезный, гранулематозный, папулезный, «невидимый», синдром гранулематозной вялой кожи и другие варианты. Поэтому при подозрении на ГМ нужно не забывать, что он «великий имитатор», и в обязательном порядке выполнять гистологическое исследование кожи [7—9].

Гистологическая диагностика является неотъемлемой частью при установлении диагноза ГМ. Она подробно описана и вызывает трудности либо в начальной стадии, либо при его «неклассическом» течении. Гистологические особенности различных стадий классической формы ГМ представлены в табл. 2 [10] и на рис. 2г—е.

При малигнизации лимфоцитов происходит реаранжировка гена Т-клеточного рецептора (ТКР). Для ее определения в настоящее время применяется ПЦР-исследование. По данным наблюдений, специфичность ПЦР-исследования для идентификации реаранжировки гена ТКР достигает 86—95%, тогда как чувствительность — 52—100%, и если в бляшечную и опухолевую стадии ГМ данный показатель будет положительный у 90% больных, то в пятнистую — только у 50% [11, 12]. Кроме того, существует группа «клональных» дерматозов, при которых происходит выявление гена ТКР, что может привести к ошибкам в диа-



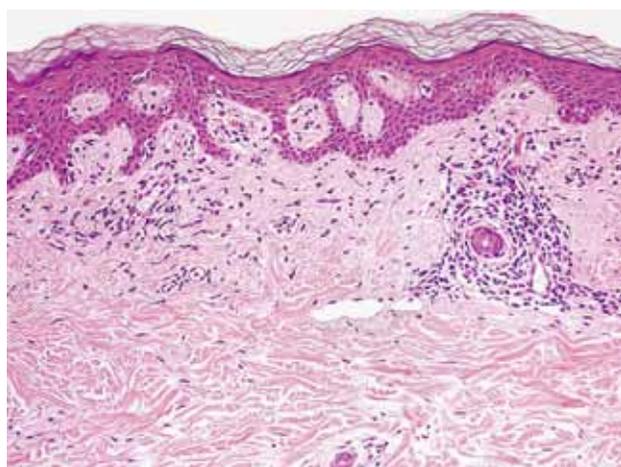
*а*



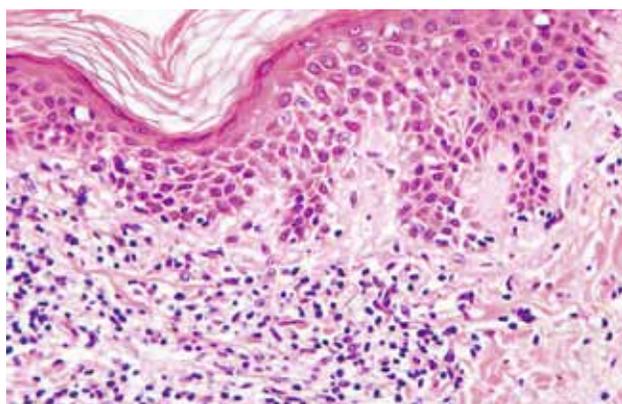
*б*



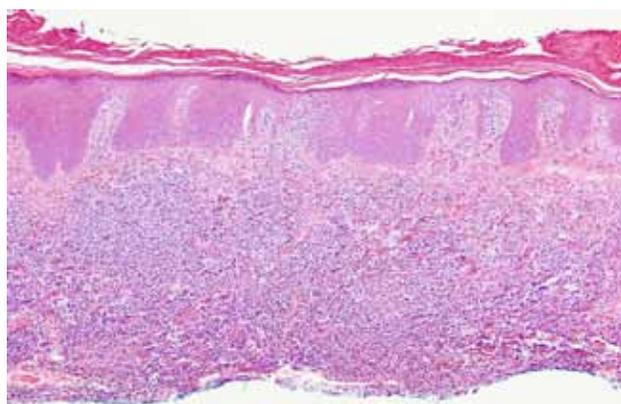
*в*



*г*



*д*



*е*

Рис. 2. Стадии ГМ: *а* — пятнистая; *б* — бляшечная; *в* — опухолевая; *г—е* — гистологическая картина пятнистой, бляшечной, опухолевой стадий ГМ соответственно; окраска гематоксилином и эозином (*г* —  $\times 100$ ; *д* —  $\times 200$ ; *е* —  $\times 50$ )

Таблица 2 Гистологические признаки стадий классического варианта ГМ

Стадия	Гистопатология
Пятнистая	<b>Эпидермис.</b> Пятнистый лихеноидный или полосовидный инфильтрат в расширенных сосочках дермы. Может быть псориазиформная гиперплазия эпидермиса, но в большинстве случаев эпидермис не изменен. Малые лимфоциты преобладают, и атипичные клетки могут наблюдаться очень редко. Обычно встречается эпидермотропизм единичных лимфоцитов, но микроабсцессы Потрие редки. Важными диагностическими признаками являются: наличие в эпидермисе лимфоцитов с ядром немного большим, чем в дерме, и обнаружение лимфоцитов, расположенных цепочкой вдоль базального слоя эпидермиса. Характерно для этой стадии ГМ отсутствие или слабовыраженный спонгиоз. <b>Дерма.</b> В сосочковой дерме наблюдается фиброз с грубыми пучками коллагена и полосовидным или пятнистым инфильтратом лимфоцитов
Бляшечная	<b>Эпидермис.</b> Наблюдается скопление лимфоцитов в микроабсцессах Потрие, которые часто встречаются в эту стадию. <b>Дерма.</b> Плотный полосовидный инфильтрат в верхней части дермы. Малые церебриформные клетки доминируют
Опухолевая	Плотный узловой или диффузный инфильтрат по всей дерме и подкожной жировой клетчатке. Эпидермотропизм может быть потерян

гностике. Ложноположительные результаты в данном случае обусловлены наличием при хронических дерматозах превалирующего клона Т-лимфоцитов.

Таким образом, в настоящее время наличие или отсутствие клональности Т-лимфоцитов не является эквивалентом злокачественности или доброкачественности наблюдаемых патологических изменений в коже, так как этот параметр недостаточно коррелирует с клиническими признаками, но вместе с тем он может использоваться в качестве дополнительного при диагностике ГМ [13].

#### Иммуногистохимическое исследование

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование является одним из основных видов диагностики ГМ. Оно

позволяет определить набор антигенов, экспрессируемых опухолевыми клетками.

Классический иммунофенотип опухолевых лимфоидных клеток при ГМ соответствует зрелым Т-клеткам памяти:  $\beta F1+$   $CD3+$   $CD4+$   $CD5+$   $CD7+$   $CD8-$   $CD45RO+$ . В поздних стадиях ГМ может наблюдаться потеря экспрессии пан-Т-клеточных антигенов  $CD3$ ,  $CD5$  и  $CD7$  [14]. Для диагностики ГМ и определения прогноза течения заболевания применяются антигены, приведенные в табл. 3.

В последнее время придают значение не только иммунофенотипу опухолевых клеток, но и их микроокружению. Считается, что клетки, окружающие опухоль, могут оказывать влияние на инициацию или развитие канцерогенного процесса [15].

Таблица 3 Маркеры, применяемые для ИГХ-диагностики ГМ

Маркер	Преимущественно характеризует
CD1a	Незрелые ДК
CD3	Общий маркер Т-лимфоцитов
CD5	Т-лимфоцитов
CD4	Т-лимфоциты (хелперы)
CD8	Т-лимфоциты (супрессоры)
CD207 (Langerin)	Незрелые ДК (Лангерганса)
CD208 (DC-LAMP)	Зрелые дендритные клетки
CD209 (DC-SIGN)	Незрелые миелоидные ДК
CD303 (BDCA-2)	Плазмоцитоидные ДК
FOXP3	Регуляторные Т-лимфоциты
CD25	Регуляторные Т-лимфоциты, активированные Т-лимфоциты
Ki-67	Маркер пролиферации
CD45RO	Клетки памяти

#### Соотношение CD4/CD8-лимфоцитов

Одним из важных критериев диагностики ГМ является определение соотношения лимфоцитов с маркерами CD4/CD8 в коже. Установлено, что у пациентов с воспалительными заболеваниями этот показатель ниже, чем у больных с ранними стадиями ГМ [5,16].

#### Определение aberrантного фенотипа лимфоцитов

Для диагностики раннего ГМ методом ИГХ в приводимом ранее алгоритме (см. табл. 1) предложено в качестве диагностического критерия снижение экспрессии маркеров CD2, CD3, CD5, CD7 (потеря пан-Т-клеточных антигенов) [16].

Если при проведении ИГХ-исследования кожи выявляется, что количество Т-клеток, экспрессирующих маркеры CD2+ и CD3+ или только CD5+, составляет меньше 50% всех Т-клеток, то начисляется 1 балл за данный признак.

Если выявляется, что экспрессия маркера CD7+ на Т-клетках составляет менее 10% от всех Т-клеток, то начисляется 1 балл.

Если выявляется эпидермо-дермальное несоответствие экспрессии маркеров CD2, CD3, CD5 и/или CD7 (дефицит экспрессии в эпидермисе), т. е. в дерме будет экспрессироваться большее количество данного маркера, чем в эпидермисе, то начисляется 1 балл.

#### Дендритные клетки

Другим маркером, которому последнее время придают все большее значение, являются дендритные клетки (ДК). Считается, что ДК выполняют функцию регулирования баланса между иммунным ответом и иммунологической толерантностью. Выделяют несколько подтипов ДК. Миелоидный росток дает начало клеткам Лангерганса и дермальным ДК, а лимфоидный — плазмацитоидным ДК. У каждого подтипа ДК есть характерный набор поверхностных маркеров, определяющий их фенотип. Так, клетки Лангерганса характеризуются наличием langerin/CD207 и CD205 антигенов, дермальные ДК имеют CD207–CD205+CD209+ фенотип, плазмацитоидные ДК — CD207–CD303+.

Все ДК в коже находятся на разных стадиях созревания. Для определения степени зрелости используют такие маркеры, как CD83 и CD208 (DC-LAMP). Молекула CD208 является лизосомассоциированным мембранным гликопротеином, экспрессирующимся при дифференцировке ДК в ходе ее созревания [17]. CD83 маркирует полностью зрелые ДК [18].

Обнаружено повышенное содержание CD1a-позитивных ДК в дерме больных ГМ [19—21]. К. Meissner и соавт. обнаружили корреляционную связь между количеством клеток Лангерганса и выживаемостью пациентов с ГМ, выявив более благоприятный прогноз при увеличении количества CD1a+ клеток в эпидермисе [22]. М. Der-Petrossian и соавт.

пришли к выводу, что эпидермотропизм опухолевых лимфоцитов при ГМ коррелирует с количеством клеток Лангерганса в инфильтрате [23]. Большинство исследователей не нашли ассоциаций между количеством langerin+ или CD1a+ клеток и возрастом, полом больного и ответом на терапию [20—25], но в то же время обнаружена зависимость между количеством дермальных ДК и стадией заболевания [20]. В наших исследованиях также обнаружено статистически значимое преобладание количества langerin-положительных клеток при ГМ по сравнению с блестячным парасориазом (БП) и здоровыми людьми (рис. 3в, г) [26].

Было исследовано не только количество, но и степень зрелости ДК. Проводя эксперимент *in vitro*, С. Berger и соавт. выявили, что опухолевые лимфоциты, извлеченные из очагов Т-клеточной ЛК, могут расти в культуре до 3 мес. только в присутствии незрелых ДК [15]. С. Schlapbach и соавт. была обнаружена значительная инфильтрация пораженной кожи больных ГМ незрелыми CD209+ ДК [24]. Это подтверждается нашими работами, в которых было выявлено, что количество незрелых ДК преобладает у пациентов с ГМ по сравнению с больными БП и здоровыми лицами (рис. 3а, б) [26].

#### Роль FOXP3 клеток

Отличительным признаком Т-клеточных ЛК является развитие выраженного иммунодефицита, и пациенты в поздних стадиях чаще умирают от инфекций, чем от опухолевой нагрузки. U. Reinhold и соавт. изучали реактивные лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, у больных ГМ. Установлено, что лимфоциты, изолированные из кожи, проявляют иммуносупрессивные свойства, оказывая ингибирующее воздействие на противоопухолевый иммунитет. Позже было высказано предположение, что это влияние оказывают Т-регуляторные клетки (T-reg) [27].

Т-регуляторные (T-reg) клетки являются специализированной субпопуляцией Т-лимфоцитов, которая обладает супрессорными свойствами. Они поддерживают гомеостаз иммунной системы, подавляя избыточную активность эффекторных Т-клеток в реакциях с чужеродными антигенами. Снижение функции T-reg сопровождается развитием аутоиммунных заболеваний, а избыточная активность часто наблюдается при злокачественных новообразованиях [28]. Для определения T-reg клеток в тканях при проведении ИГХ-исследования используют маркеры CD4, FOXP3 (forkheadboxprotein 3) и CD25.

Исследуя содержание T-reg клеток у пациентов с ГМ, I. Fried и L. Cerroni обнаружили, что они составляют от 10 до 25% всех лимфоидных клеток. Причем среднее значение в пятнисто-бляшечных стадиях ГМ составило 13%, а в опухолевую — 10,7%. Выявлено также, что у части пациентов в пятнисто-бляшечных

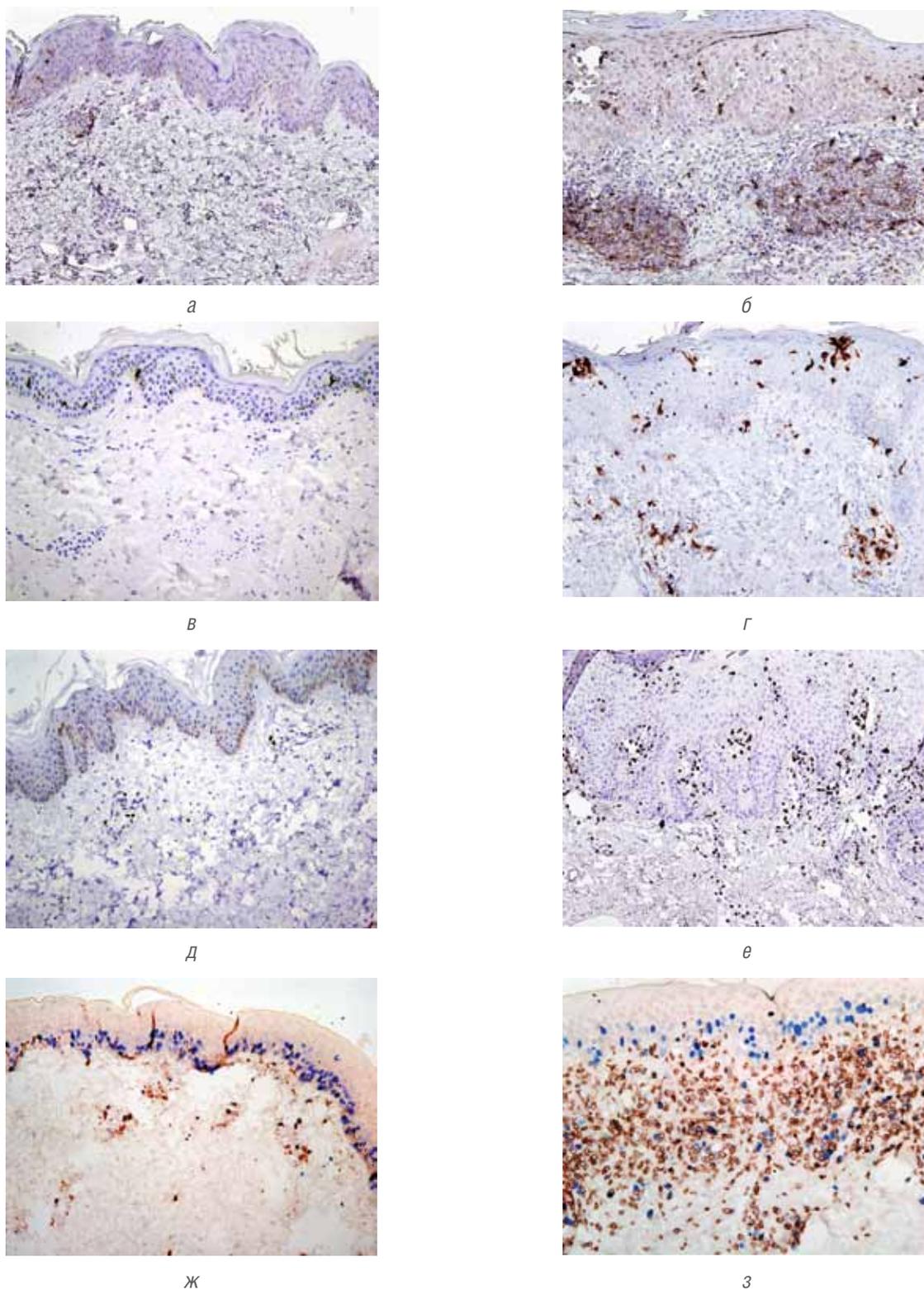


Рис. 3. Иммуногистохимические препараты (×200):  
а, б — CD83+ клетки; в, г — langerin+ клетки; д, е — FOXP3+ клетки; ж, з — CD3+Ki-67+ клетки;  
а, в, д, ж — у здоровых лиц; б, г, е, з — у больных ГМ

стадиях доля Т-рег клеток в эпидермисе составляет 100% к общему количеству лимфоцитов, в то время как у нескольких пациентов с опухолевой стадией ГМ доля Т-рег составляет менее 10% [29]. В наших исследованиях также обнаружено многократное преобладание уровня экспрессии маркера FOXP3 у больных ГМ по сравнению со здоровыми людьми (рис. 3д, е).

#### *Роль маркеров пролиферации*

Существует ряд исследований, отражающих роль маркеров пролиферации в диагностике ГМ. Неконтролируемое деление клеток — основа всех злокачественных новообразований, в том числе и ГМ, несмотря на его медленно прогрессирующее течение. Определив при минимальных клинических проявлениях клональную пролиферацию клеток, можно уже на начальном этапе развития болезни выбрать оптимальную тактику лечения больного, определяющую долгосрочный прогноз заболевания.

Для установления уровня пролиферативной активности клеток организма используют ряд маркеров — участников клеточного цикла. В качестве маркеров клеточной пролиферации в настоящее время используют протеин Ki-67, циклин D1 и белок MCM (Mini Chromosome Maintenanceprotein).

Молекула Ki-67 является универсальным маркером, что обусловлено ее присутствием в клетке только во время процесса деления и разрушением в течение 1,5—2 ч. после окончания митоза. Детекцию Ki-67 используют для установления диагноза и оценки прогноза ряда онкологических заболеваний [30].

При лимфопролиферативных заболеваниях кожи высокое значение индекса пролиферативной активности опухолевых клеток коррелирует с плохим прогнозом у больных с первично-кожной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой [31]. Обнаружено, что уровень экспрессии Ki-67 увеличивается при прогрессировании ГМ [32]. В исследовании T. Gambichler и соавт. показано, что экспрессия маркера Ki-67 в коже достоверно различается у пациентов с ГМ IIB ста-

дии и больных БП, но у пациентов с ГМ I—IА стадий и БП нет статистически значимых различий этого показателя [33].

В наших исследованиях также были выявлены различия экспрессии маркера пролиферации Ki-67 у больных БП и здоровых людей, позволяющие дополнить дифференциальную диагностику этих заболеваний. В частности, было определено, что эпидермо-дермальное отношение пролиферативной активности клеток (Ki-67+) кожи у больных ГМ всех стадий ниже, чем у здоровых людей и пациентов с БП. Обнаружено, что индекс пролиферативной активности клеток у пациентов с ГМ бляшечно-опухолевой стадии выше, чем у больных БП. Методом двойной маркировки мы установили, что количество CD3+Ki-67+ клеток у больных ГМ пятнистой и бляшечно-опухолевой стадии выше, чем у здоровых лиц и пациентов с БП (рис. 3ж, з).

#### **Заключение**

Диагностика ЛК и ГМ, в частности, невозможна без комплексной оценки всех имеющихся клинических и инструментальных данных. Одним из наиболее развивающихся направлений является ИГХ-исследование кожи больных ГМ. Идет поиск новых маркеров, которые могли бы с большой достоверностью на самой начальной стадии установить диагноз. С другой стороны, роль ИГХ-исследования не ограничивается только ролью метода диагностики лимфопролиферативных заболеваний. Проводились исследования, в которых найдены корреляции между иммунофенотипом и прогнозом ЛК. Например, обнаружено, что экспрессия CD7 антигена при эпидермотропной CD8+лимфоме связана с более благоприятным прогнозом, чем у больных с CD7—CD8+антигеном [34]. Экспрессия CD30 в группе CD56+лимфом связана с длительным медленно прогрессирующим течением заболевания [14]. Ранняя диагностика с установлением прогностических маркеров развития ГМ является одной из важнейших задач дерматоонкологии на современном этапе. ■

## Литература

1. Wilson L.D., Hinds G.A., Yu J.B. Age, race, sex, stage, and incidence of cutaneous lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012 Oct; 12 (5): 291—6.
2. Weinstock M.A., Horn J.W. Mycosis fungoides in the United States. Increasing incidence and descriptive epidemiology. *JAMA* 1988 Jul 1; 260 (1): 42—6.
3. Lezvin'skaja E.M., Molochkov V.A., Larina N.K. Condition of malignant lymphoma of the skin in the Moscow region and ways to improve the treatment and diagnostic care to patients. *Ros zhurn kozh i ven bol* 2000; 4: 12—17. [Лезвинская Е.М., Молочков В.А., Ларина Н.К. Состояние злокачественными лимфомами кожи в Московской области и пути совершенствования лечебно-диагностической помощи больным. *Росс журн кож и вен бол* 2000; (4): 12—17.]
4. Kungurov N.V., Kohan M.M., Kuklin I.A., Rimar O.G. On improving the delivery of specialized medical care for patients with malignant lymphomas of the skin. *Vestn dermatol i venerol* 2010; 3: 4—11. [Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Куклин И.А., Римар О.Г. О совершенствовании оказания специализированной медицинской помощи больным злокачественными лимфомами кожи. *Вестн дерматол и венерол*, ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Росмедтехнологий» 2010; (3): 4—11.]

5. Pimpinelli N., Olsen E.A., Santucci M. et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 1053—1063.
6. Burg G., Kempf W., Haeflner A.C., Nestle F.O., Hess Schmid M., Doebbeling U., Mueller B., Dummer R. Cutaneous lymphomas. *Curr Probl Dermatol* 1997; 9: 137—204.
7. Zackheim H.S., McCalmont T.H. Mycosis fungoides: the great imitator. *J Am Acad Dermatol* 2002 Dec; 47 (6): 914—8.
8. Kazakov D.V., Burg G., Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004 Jul; 18 (4): 397—415.
9. Nashan D., Faulhaber D., Ständer S., Luger T.A., Stadler R. Mycosis fungoides: a dermatological masquerader. *Br J Dermatol* 2007 Jan; 156 (1): 1—10.
10. Belousova I.E., Kazakov D.V., Krivolapov Ju.A. Modern approaches to the diagnosis and treatment of primary cutaneous lymphomas based on the new WHO/EORTS-classification. T-cell lymphoma of the skin. *Arhiv patologii* 2007; 69 (5): 11—17. [Белуосова И.Э., Казаков Д.В., Криволапов Ю.А. Современные подходы к диагностике и лечению первичных лимфом кожи на основе новой ВОЗ/ЕОТС-классификации. Т-клеточные лимфомы кожи. *Архив патологии* 2007; 69 (5): 11—17.]
11. Bakels V., van Oostveen J.W., van der Putte S.C., Meijer C.J., Willemze R. Immunophenotyping and gene rearrangement analysis provide additional criteria to differentiate between cutaneous T-cell lymphomas and pseudo-T-cell lymphomas. *Am J Pathol* 1997; 150: 1941—9.
12. Bergman R., Faclieru D., Sahar D., Sander C.A., Kerner H., Ben-Aryeh Y. et al. Immunophenotyping and T-cell receptor gamma gene rearrangement analysis as an adjunct to the histopathologic diagnosis of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 554—9.
13. Olsen E., Vonderheid E., Pimpinelli N., Willemze R., Kim Y., Knobler R., Zackheim H., Duvic M., Estrach T., Lamberg S., Wood G., Dummer R., Ranki A., Burg G., Heald P., Pittelkow M., Bernengo M.G., Sterry W., Laroche L., Trautinger F., Whittaker S.; ISCL/EORTC. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007 Sep 15; 110 (6): 1713—22.
14. Burg G., Kempf W. Cutaneous Lymphomas (Basic and Clinical Dermatology) Informa Health-care 2005; 592.
15. Berger C.L., Hanlon D., Kanada D., Dhodapkar M., Lombillo V., Wang N., Christensen I., Howe G., Crouch J., El-Fishawy P., Edelson R. The growth of cutaneous T-cell lymphoma is stimulated by immature dendritic cells. *Blood* 2002 Apr 15; 99 (8): 2929—39.
16. Tirumalae R., Panjwani P.K. Origin Use of CD4, CD8, and CD1a Immunostains in Distinguishing Mycosis Fungoides from its Inflammatory Mimics: A Pilot Study. *Indian J Dermatol* 2012 Nov; 57 (6): 424—7.
17. Saint-Vis B., Vincent J., Vandenabeele S., Vanbervliet B., Pin J.J., Ait-Yahia S., Patel S., Mattei M.G., Banchereau J., Zurawski S., Davoust J., Caux C., Lebecq S. A novel lysosome-associated membrane glycoprotein, DC-LAMP, induced upon DC maturation, is transiently expressed in MHC class II compartment. *Immunity* 1998 Sep; 9 (3): 325—36.
18. Prechtel A.T., Steinkasserer A. CD83: an update on functions and prospects of the maturation marker of dendritic cells. *Arch Dermatol Res* 2007 May; 299 (2): 59—69.
19. McMillan E.M., Beeman K., Wasik R., Everett M.A. Demonstration of OKT 6-reactive cells in mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 880—887.
20. Goteri G., Filosa A., Mannello B., Stramazotti D., Rupoli S., Leoni P., Fabris G. Density of neoplastic lymphoid infiltrate, CD8+ T-cells, and CD1a+ dendritic cells in mycosis fungoides. *J Clin Pathol* 2003 Jun; 56 (6): 453—8.
21. Pigozzi B., Bordignon M., BelloniFortina A. et al. Expression of the CD1a molecule in B- and T-lymphoproliferative skin conditions. *Oncol Rep* 2006; 15: 347—351.
22. Meissner K., Loning T., Rehpenning W. Epidermal Langerin<sup>+</sup> cells and prognosis of patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome. *In Vivo* 1993; 7: 277—280.
23. Der-Petrossian M., Valencak J., Jonak C., Klosner G., Dani T., Müllauer L., Pehamberger H., Knobler R., Trautinger F. Dermal infiltrates of cutaneous T-cell lymphomas with epidermotropism but not other cutaneous lymphomas are abundant with langerin<sup>+</sup> dendritic cells. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011 Aug; 25 (8): 922—7.
24. Schlapbach C., Ochsenbein A., Kaelin U., Hassan A.S., Hunger R.E., Yawalkar N. High numbers of DC-SIGN+ dendritic cells in lesional skin of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2010 Jun; 62 (6): 995—1004.
25. Schwingshackl P., Obermoser G., Nguyen V.A., Fritsch P., Sepp N., Romani N. Distribution and maturation of skin dendritic cell subsets in two forms of cutaneous T-cell lymphoma: mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Acta Derm Venereol* 2012 May; 92 (3): 269—75.
26. Zhukov A.S., Belousova I.E., Khairutdinov V.R., Samtcov A.V. Role of langerin<sup>+</sup> and CD83+ DC in pathogenesis of mycosis fungoides. *Vestn dermatol i venerol* 2013; 4: 38—43. [Жуков А.С., Белоусова И.Э., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В. Роль langerin<sup>+</sup> и CD83+ клеток в патогенезе грибовидного микоза. *Вестн дерматол и венерол* 2013; (4): 38—43.]
27. Reinhold U., Pawelec G., Fratila A., Leippold S., Bauer R., Kreysel H.W. Phenotypic and functional characterization of tumor infiltrating lymphocytes in mycosis fungoides: continuous growth of CD4+ CD45R+ T-cell clones with suppressor-inducer activity. *J Invest Dermatol* 1990 Mar; 94 (3): 304—9.
28. Kasprzycka M., Zhang Q., Witkiewicz A., Marzec M., Potoczek M., Liu X. et al. Gamma c-signaling cytokines induce a regulatory T cell phenotype in malignant CD4+ T lymphocytes. *J Immunol* 2008; 181: 2506—2512.
29. Fried I., Cerroni L. FOXP3 in sequential biopsies of progressive mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 2012 May; 34 (3): 263—5.
30. Babichenko I.I., Kovjazin V.A. New methods of immunohistochemical diagnosis of tumor growth: Textbook. M: RUDN 2008; 109. [Бабиченко И.И., Ковязин В.А. Новые методы иммуногистохимической диагностики опухолевого роста: Учеб. пособие. М: РУДН 2008; 109.]
31. Jovanovich M.P., Jakovich L., Bogdanovich A., Markovich O., Martinovich V.C., Mihaljevich B. Poor outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma is associated with high percentage of bcl-2 and Ki 67-positive tumor cells. *Vojnosanit Pregl* 2009 Sep; 66 (9): 738—43.
32. Dummer R., Michie S.A., Kell D., Gould J.W., Haeflner A.C., Smoller B.R., Warnke R.A., Wood G.S. Expression of bcl-2 protein and Ki-67 nuclear proliferation antigen in benign and malignant cutaneous T-cell infiltrates. *J Cutan Pathol* 1995 Feb; 22 (1): 11—7.
33. Gambichler T., Bischoff S., Bechara F.G., Altmeyer P., Kreuter A. Expression of proliferation markers and cell cycle regulators in T cell lymphoproliferative skin disorders. *J Dermatol Sci* 2008 Feb; 49 (2): 125—32.
34. Agnarsson B.A., Vonderheid E.C., Kadin M.E. Cutaneous T cell lymphoma with suppressor-cytotoxic (CD8) phenotype: identification of rapidly progressive and chronic subtypes. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 569—577.

#### об авторах:

**А.С. Жуков** — адъюнкт кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

**И.Э. Белоусова** — д.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

**А.В. Самцов** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье