

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ГРИБОВИДНОГО МИКОЗА

Е.В. БРАТЦЕВА, С.В. РОТАНОВ

Current approaches to diagnostics of mycosis fungoides

E.V. BRATSEVA, S.V. ROTANOV

Об авторах:

Е.В. Братцева — аспирант ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва

С.В. Ротанов — доцент, ведущий научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, д.м.н.

Рассмотрены преимущества и недостатки современных методов диагностики грибовидного микоза. Диагностика грибовидного микоза основывается главным образом на клинической картине заболевания, что представляет значительные трудности для врача-дерматовенеролога, особенно на ранних его стадиях, когда высыпания отличаются большим разнообразием. Лабораторными методами подтверждения диагноза являются гистологическое и иммунофенотипическое исследования биоптатов кожи из области поражения, а также определение клональности Т-лимфоцитов в коже методом полимеразной цепной реакции.

Ключевые слова: Т-клеточная лимфома кожи, грибовидный микоз, диагностика.

The authors describe strong and weak sides of current methods for diagnostics of mycosis fungoides.

Diagnostics of mycosis fungoides is mainly based on the clinical presentation of this disease, which is a significant problem for a dermatovenerologist, especially at early stages of the disease when rashes are of different types. Laboratory methods used to confirm the diagnosis are microscopic examination and immunophenotypic analysis of skin biopsy samples from the affected region as well as determination of clonality of T-lymphocytes in the skin using the PCR method.

Key words: Cutaneous T-cell lymphoma, mycosis fungoides, diagnostics.

Первичные Т-клеточные лимфомы кожи представляют собой клинически и биологически гетерогенную группу неходжкинских лимфом. Они характеризуются клональной пролиферацией и миграцией в кожу атипичных Т-лимфоцитов или НК-клеток, при этом в период обследования пациента с целью постановки диагноза часто не обнаруживаются внекожных очагов роста опухоли. Классификация Всемирной организации здравоохранения (WHO-EORTC) насчитывает 8 видов первичных Т-клеточных лимфом кожи [1]; наиболее распространенным из них является грибовидный микоз (ГМ; *mycosis fungoides*), составляющий 1% всех неходжкинских лимфом и до 50% первичных лимфом кожи [2].

В США заболеваемость ГМ составляет 0,46 на 100 000 населения [3], в странах Европы — 0,28 среди мужчин и 0,15 среди женщин на 100 000 населения [4]. По данным Е.М. Лезвинской и соавт., в 2000 г. в Московской области этот показатель составлял 0,24 на 100 000 населения [5]. Национальный институт рака США указывает на рост интенсивного показателя заболеваемости первичными Т-клеточными лимфомами кожи на 0,29 случая

за каждое десятилетие (доля ГМ среди всех первичных Т-клеточных лимфом кожи в данном исследовании составляла 72%) [3]. Этот факт можно объяснить как увеличением влияния предрасполагающих этиологических факторов (например, ухудшением экологической обстановки), так и совершенствованием методов диагностики лимфопролиферативных заболеваний.

ГМ является заболеванием людей старшего возраста. Так, более 75% случаев ГМ наблюдается у пациентов старше 50 лет, средний возраст дебюта заболевания составляет 55—60 лет. ГМ может также поражать детей и подростков, однако наблюдается это лишь в 1% случаев [6]. Соотношение заболевших мужчин и женщин составляет 1,6—2,0:1 [2, 3].

Установлено наличие предрасполагающих генетических факторов, способствующих развитию первичной Т-клеточной лимфомы кожи. Риск этого заболевания возрастает у родственников первой линии больных Т-клеточной лимфомой кожи. Обнаружена ассоциация лимфомы кожи с геном *HLA-DR5*, носителем которого являются 31,5% пациентов с лимфомой кожи и 11% здоровых людей, и геном *HLA-DQB1*3* (72 и 49% соответственно) [7].

В настоящее время диагностика ГМ, особенно на ранних (I—II) стадиях, является одной из наиболее сложных проблем в практике дерматовенероло-

га. По данным разных авторов, от начала заболевания пациента до постановки диагноза проходит от нескольких месяцев до 7 лет (а по некоторым данным, и до 40 лет) [8]. В работе Ю.Г. Тарасенко и соавт. (2005) сообщается, что диагностика Т-клеточных лимфом кожи в настоящее время почти в половине случаев (46,4%) осуществляется на поздних (III и IV) стадиях, когда у 22,4 % больных обнаруживаются специфические поражения внутренних органов и метастазы [5].

В настоящее время не существует общепринятых диагностических критериев ГМ [9], а клинические руководства значительно различаются между собой в объеме рекомендуемых исследований, необходимых для постановки диагноза. Британская ассоциация дерматологов (British Association of Dermatologists, BAD) совместно с Группой по изучению лимфом кожи (UK Cutaneous Lymphoma Group) предлагают следующий алгоритм диагностических мероприятий (BAD/UKCLG guidelines) [10]:

- проведение повторных биопсий кожи из очагов поражения для гистологических и иммунофенотипических исследований и определения перестроек гена Т-клеточного рецептора;
- обследование дерматологом и онкологом (гематологом) с опытом диагностики и ведения больных первичной Т-клеточной лимфомой кожи всех пациентов с подозрением на ГМ (за исключением самых ранних стадий — IA);
- проведение компьютерной томографии (КТ) для всех пациентов, за исключением больных с ранней стадией ГМ (IA и IB);
- исследование периферической крови на наличие клеток Сезари, подсчет общего количества лейкоцитов, лимфоцитов, определение уровня сывороточной лактатдегидрогеназы и других биохимических показателей крови, определение соотношения CD4/CD8 лимфоцитов, антител к HTLV-1, анализ перестроек гена Т-клеточного рецептора;
- трепанобиопсия и исследование аспирата костного мозга у больных с поздней стадией ГМ (IIB или выше).

Такой объемный алгоритм диагностики является желательным, но не всегда выполним, вследствие чего некоторые исследователи ставят под сомнение необходимость полного обследования пациентов с подозрением на ГМ, особенно на ранних его стадиях. Например, Р. Lenane и соавт. (2007) считают, что детальное обследование пациентов (рентгенография грудной клетки, магниторезонансная томография, исследование биоптатов лимфатических узлов и костного мозга) не является необходимым для постановки диагноза ГМ на ранних стадиях заболевания, а также при последующем клиническом наблюдении, так как применение этих диагностических методов не увеличивает вероятность правильной постановки диагноза. Не-

обходимыми методами, по мнению авторов, являются: клиническое наблюдение, гистологическое и иммунофенотипическое исследования биоптата из пораженного очага кожи, а также исследование с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) перестройки структур Т-клеточного рецептора [8]. Алгоритм диагностики ранних форм ГМ, предложенный Международным обществом лимфом кожи (International Society for Cutaneous Lymphoma), также содержит лишь основные критерии (см. таблицу) [9].

Таким образом, основными методами для постановки диагноза ГМ в настоящее время являются клиническое обследование, гистологическое и иммунофенотипическое исследования биоптатов из очагов поражения кожи, определение перестройки гена Т-клеточного рецептора. Клиническое обследование пациента остается основополагающим методом в диагностике ГМ, так как внимательный осмотр пациента дает возможность не только заподозрить, но и определить разновидность и стадию этого заболевания, а также установить оптимальную локализацию биопсирования кожи, от чего зависит достоверность результатов клинических лабораторных исследований.

Термин «грибовидный микоз» в настоящее время принято использовать только для классического варианта течения заболевания, описанного J.L. Alibert (1806), а затем В.А.Е. Bazin (1876) и характеризующегося поэтапной эволюцией морфологических элементов кожных проявлений: пятен, бляшек, узлов (тип Алибера-Базена); возможно развитие эритродермической формы. Соответственно в течении заболевания выделяют эритематозную, бляшечную и опухолевую стадии [1].

В эритематозной стадии высыпания чаще всего представлены единичными или множественными эритематозными пятнами на коже туловища или ягодиц. Характерно, что все виды высыпаний сопровождаются интенсивным зудом, иногда нестерпимым, однако могут и не вызывать субъективных ощущений. Описаны случаи, когда зуд в течение длительного времени (месяцев или лет) предшествовал появлению высыпаний и был единственным признаком болезни. При пойкилодермическом варианте ГМ (*Poikiloderma atrophicans vasculare*) высыпания представлены пятнистыми элементами с атрофией кожи в виде «папиросной бумаги», сочетающимися с телеангиэктазиями и пятнистой гиперпигментацией [11]. Однако на ранних стадиях ГМ (I—II) клинические проявления на коже могут иметь вид разнообразных эритем, уртикарноподобных, псориазо- и парапсориазоподобных, экземоподобных высыпаний. Нередко ГМ ошибочно диагностируется как атопический дерматит, розовый лишай, псориаз, вторичный сифилис и др. [12]. Бляшки на второй стадии ГМ обычно краснокоричневого цвета с четкими границами, однако

Таблица

Алгоритм диагностики ранних форм ГМ по N. Pimpinelli и соавт. (2005) [9]

| Признаки | Критерии оценки | Количество баллов |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Клинические | | |
| Основные: Наличие стабильных и/или прогрессирующих пятен или бляшек | 2 балла за основной и два дополнительных критерия 1 балл за основной и 1 дополнительный критерий | |
| Дополнительные: Локализация высыпаний в областях, не подвергающихся инсоляции | | |
| Различные форма и размеры высыпаний | | |
| Пойкилодермия | | |
| Гистопатологические | | |
| Основные: Поверхностный лимфоцитарный инфильтрат | 2 балла за основной и два дополнительных признака 1 балл за основной и 1 дополнительный признак | |
| Дополнительные: Эпидермотропизм без спонгиоза | | |
| Лимфоидная атипия (клетки с гиперхромными увеличенными ядрами или неправильной формы, церебриформными ядрами) | | |
| Молекулярно-биологические | | |
| Клональная перестройка гена Т-клеточного рецептора | 1 балл | |
| Иммунорфологические | | |
| Количество CD2+, CD3+, и/или CD5+ Т-клеток < 50% | 1 балл за 1 или более признаков | |
| Количество CD7+ Т-клеток < 10% | | |
| Эпидермально/дермальное несоответствие содержания CD2, CD3, CD5 и CD7 | | |
| Итого | | |

Примечание. Диагноз ГМ считается правомерным при общей сумме ≥ 4 баллов из любых разделов таблицы.

могут иметь вид колец с разрешением инфильтрации в центре [13]. В опухолевой стадии ГМ на коже появляются экзофитные, похожие на шляпку гриба («грибopodobные») опухоли, которые часто изъязвляются или некротизируются с присоединением вторичной инфекции. На этой стадии заболевания интенсивность зуда может значительно уменьшиться. Другим клиническим проявлением ГМ в опухолевой стадии является эритродермия, которая, однако, может быть ассоциирована и с синдромом Сезари. В 8—55% случаев ГМ на этой стадии может также трансформироваться в более агрессивный тип Т-клеточных лимфом — CD30+ крупноклеточную анапластическую лимфому. В отличие от первичных CD30+ крупноклеточных анапластических лимфом вариант ее клинического развития из ГМ имеет плохой прогноз с медианой выживаемости после трансформации 11—36 мес. [14]. В том случае если заболевание манифестирует с появления опухолевых элементов, минуя эритематозную и бляшечную стадии, диагноз ГМ является сомнительным [1].

На стадии внекожного распространения заболевания поражаются чаще всего селезенка, лимфатические узлы и легкие, кроме того, обнаруживаются характерные изменения в периферической крови. В то же время циркулирующие неопластические клетки могут быть обнаружены даже у больных с ограниченными проявлениями

заболевания [15, 16]. Увеличение лимфатических узлов обнаруживается у 20 и 50% пациентов с бляшечной или опухолевой стадией ГМ соответственно [17]. Однако их увеличение может быть обусловлено и реактивной гиперплазией в результате дренажа лимфы, поступающей из пораженных участков (так называемая дерматопатическая лимфаденопатия).

Помимо классического типа Алибера-Базена описано до 20 различных клинических и/или гистологических вариантов течения ГМ. Такие варианты его, как пойкилодермический, эритродермический (при отсутствии лейкоэмических проявлений не относится к синдрому Сезари), ихтиозиформный, буллезный и гипо- или гиперпигментированный, клинически протекают подобно классическому типу, поэтому их в настоящее время не рассматривают отдельно. Напротив, фолликулотропный ГМ, педжетоидный ретикулез, синдром гранулематозной «вялой» кожи имеют собственные клинические и гистологические особенности, поэтому их выделяют как подтипы ГМ [1, 18, 19].

Как было указано выше, дифференциальная диагностика ГМ по-прежнему остается сложной. Высыпания при ГМ настолько разнообразны, что это заболевание называют «великим имитатором» [12]. ГМ может имитировать как наиболее распространенные доброкачественные дерматозы (псориаз, контактный дерматит, экзему), так и более редкие —

гангренозную пиодермию, кольцевидную эритему [20], синдром Лайела (токсический эпидермальный некролиз) [21] и т. д. По данным Е.М. Лезвинской и соавт., при обращении пациентов на ранних стадиях заболевания правильный диагноз «Т-клеточная лимфома кожи» ставится лишь в 26% случаев. Среди ошибочно установленных диагнозов в этот период заболевания наибольший удельный вес занимают экзема (26,7%), аллергический контактный дерматит и токсидермии (11,4%), псориаз (8,5%) и некоторые другие дерматозы [5]. Описаны случаи везикулезных [22] и буллезных проявлений ГМ, им также могут сопутствовать высыпания на ладонях и подошвах, подобные дисгидротическим [23]. ГМ ладоней и подошв (*Mycosis fungoides palmaris et plantaris*), характеризующийся гипертрофическими папулами и бляшками, является редкой и трудной для диагностики формой ГМ из-за схожести клинической картины с псориазом, хроническими экзематозными дерматозами и дерматофитной инфекцией [24, 25]. Одноочаговый ГМ может имитировать болезнь Боуена [26].

Среди инфекционных заболеваний, сходных с клиническими проявлениями ГМ, можно отметить вторичный сифилис (особенно у пациентов, инфицированных ВИЧ-1) [27] и диссеминированный кокцидиоидоз [28].

Одним из наиболее трудно дифференцируемых с ГМ заболеваний является псевдолимфома, обусловленная приемом некоторых лекарственных средств, которая может имитировать его по комплексу гистологических и клинических признаков. В случае появления распространенных высыпаний на коже, развития тяжелого гепатита, нейтропении псевдолимфома может привести к смерти пациента, если она ошибочно была диагностирована как ГМ и пациенту была назначена химиотерапия. В этих случаях в диагностике могут помочь только тщательно собранные анамнестические данные, а именно информация о приеме лекарственных препаратов. Наиболее частой причиной развития псевдолимфомы является прием препаратов из группы противосудорожных средств (карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала, вальпроевой кислоты) [29].

Таким образом, диагностика лимфопролиферативных заболеваний кожи остается одной из самых сложных проблем в дерматологии, что объясняется как трудностями дифференциальной диагностики заболеваний этой группы с хроническими дерматозами, доброкачественными лимфоплазиями, так и необходимостью дифференциальной диагностики лимфопролиферативных заболеваний внутри самой нозологической группы. На коже могут развиваться клинические проявления при более чем 25 видах злокачественных опухолей лимфоидной системы, развивающихся в ней как первично, так и в результате прогрессии лимфом.

Гистологические исследования в диагностике ГМ

В настоящее время нет единого мнения по поводу гистологических критериев диагностики ГМ. Многие авторы указывают на необходимость проведения многократных биопсий кожи из различных участков поражения: как из старых и инфильтрированных элементов, так и из новых [9, 30]. Для увеличения достоверности гистологического исследования необходимо отменять лечение любыми наружными препаратами, особенно содержащими кортикостероиды, а также системными иммуносупрессантами за 2—4 нед. до проведения биопсии [9].

За последние 25 лет был предложен ряд гистологических и цитологических признаков для диагностики ГМ, многие авторы делали попытки обобщить и систематизировать эти данные [10, 31—33]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что наиболее важным диагностическим признаком является наличие атипичных лимфоцитов, которые выглядят немного больше в размерах, чем нормальные лимфоциты, и имеют гиперхромное церебриформное ядро с неровным контуром. Эти клетки разными авторами назывались как «микозные клетки» (*mycosis cells*), клетки Лютцнера или клетки Сезари. Специфичность этого признака составляет 88,9—92,3%, чувствительность — 53,3—100% [9, 32].

Другими патогномичными признаками ГМ являются: расположение лимфоидных клеток «цепочкой» в базальном слое эпидермиса (специфичность — 100%, чувствительность — 45,8%), наличие в эпидермисе лимфоцитов со светлым перинуклеарным ободком (*haloed lymphocytes*) (специфичность — 98,4%, чувствительность — 13,3%), папиллярного фиброза в дерме (специфичность — 100%, чувствительность — 66,7%), скопление лимфоцитов (не обязательно атипичных) в эпидермисе при отсутствии спонгиоза, так называемый «диспропорциональный эпидермотропизм» (специфичность — 84,1%, чувствительность — 36,7%). Микроабсцессы Потрие являются высокоспецифичным признаком ГМ (92,1%), однако встречаются лишь в 10% случаев при бляшечной стадии заболевания. Мультивариантным анализом установлено, что наилучшей диагностической комбинацией является обнаружение лимфоцитов с ядрами различных размеров и перинуклеарным ободком цитоплазмы и неровных контуров ядер [9]. Тем не менее диагностическая ошибка при использовании этих признаков составляет 21,51%. Во многих работах указывается также на важность специализации патоморфолога в области диагностики лимфопролиферативных заболеваний кожи, так как от опыта его работы в большой степени зависит диагностическая достоверность гистологического исследования.

Интересные данные были получены М.А. El-Darouti и соавт. (2006), которые выявили гистологические признаки заболевания в биоптатах здоровой

кожи больных ГМ (не ближе 5 см от очагов поражения). Полученные авторами данные не только не согласуются с современными критериями диагностики ГМ, но и ставят под сомнение корректность выделения клинических стадий развития заболевания и адекватность проведения местной терапии [34].

Проанализировав данные различных исследований, G. Burg и W. Kempf (2005) сообщили, что достоверность диагноза лимфомы кожи, подтвержденного только клиническими и гистологическими признаками, составляет от 50 до 75%; тогда как проведение иммунофенотипического исследования или ПЦР-исследования реаранжировки гена T-клеточного рецептора увеличивает достоверность диагноза до 80% [35].

Имунофенотипические методы в диагностике ГМ

Метод иммунофенотипирования (ИФТ) заключается в определении антигенов в клетках и тканях при помощи поли- или моноклональных антител. ИФТ располагает более чем 50 различными антителами: для определения кластеров дифференцировки (CD) на поверхности лимфоидных клеток, активационных антигенов, онкобелков, иммуноглобулинов различных классов, легких цепей и др.

Атипичные клетки при ГМ имеют фенотип зрелых T-клеток памяти: CD3+CD45RO+CD4+CD8-, в редких случаях может наблюдаться фенотип CD8+CD4-. Часто наблюдается aberrантный фенотип, т. е. потеря пан-T-клеточных антигенов CD2, CD3, CD5, CD7.

Достоверность диагностики ГМ зависит от выбранного метода диагностического исследования, способа обработки ткани, качества моноклональных диагностических антител, возраста пациента и выбранной (для исследований) группы контроля [36—39]. Например, для определения CD7 на замороженных срезах используются моноклональные антитела Leu-9, B-V7 и 3A1, при этом первые два маркера обладают наибольшей чувствительностью (59—88%) и специфичностью (87—98%). При определении CD7 на парафиновых срезах применяются антитела CD7—272, характеризующиеся специфичностью 100% и чувствительностью 81% [38]. Необходимо учитывать, что исследование, в котором были получены эти данные, проводилось с включением больных не только ранними формами ГМ, но и более поздними, что может завышать показатели клинической эффективности применения данных антител.

Уровень экспрессии антигенов в лимфоидном инфильтрате также зависит от вида изучаемого конкретного антигена и метода его исследования. В настоящее время определение экспрессии антигенов CD2, CD3 и CD5 является рутинным при ИФТ. Снижение экспрессии этих маркеров на T-клетках более чем на 50% является признаком T-клеточной лимфомы с чувствительностью 100%, однако в слу-

чае диагностики ГМ чувствительность метода снижается до 10%. Это положение также справедливо по отношению к дермоэпидермальной дискордантности результатов исследований CD2, CD3, CD5 и CD7. Роль антигенов CD13 [40], CD26, CD49d, CD60 в диагностике ГМ, а также анализа репертуара T-клеточного рецептора V-бета в настоящее время еще недостаточно ясна и требует дальнейшего изучения [41—43].

Новые исследования в области иммуногистохимии ГМ изменили сложившиеся взгляды на данное заболевание. Например, ранее ГМ рассматривался как CD4+ эпидермотропное лимфолифферативное заболевание, однако R. Dummer и соавт. (2002) описали вариант заболевания, клинически проявляющийся в виде бляшек и гиперпигментации, имеющий иммуногистохимическую картину мелкоклеточного инфильтрата CD3+CD8+, характеризующегося сродством к дермоэпидермальному сочленению. Методом ПЦР была подтверждена клональность T-лимфоцитов инфильтрата. В настоящее время эта клиническая форма рассматривается как доброкачественный CD8+ вариант ГМ [32, 44].

Молекулярно-биологические методы в диагностике ГМ

Дополнительным лабораторным методом, применяемым в диагностике ГМ, является определение T-клеточной клональности. При ГМ инфильтрат состоит из нормальных и значительно превосходящих по количеству измененных лимфоцитов, принадлежащих к одному клону. Этот клон может быть распознан по наличию в нем перестроек гена, кодирующего b- и/или g-цепь T-клеточного рецептора (TCR) [39]. Идентификация перестроек генов TCR осуществляется методом ПЦР, который в данном случае является более надежным, чем блоттинг по Саузерну (чувствительность указанных методов исследования составляет 90 и 59% соответственно) [45]. По данным разных исследователей, специфичность ПЦР исследования для идентификации реаранжировки гена T-клеточного рецептора из образцов пораженной кожи достигает 86—95,7%, тогда как чувствительность — 52—100% [9, 37]. Ложноположительные результаты при данном методе исследования обусловлены наличием при хронических дерматозах превалирующего клона T-лимфоцитов (в 6% случаев). Подобный феномен чаще всего встречается при эритродермической форме псориаза, лекарственно-обусловленной лимфоидной гиперплазии, мелкобляшечном параспориазе [46]. Моноклональность T-лимфоцитов инфильтрата является стабильным признаком только на опухолевой стадии ГМ.

Доминантный клон лимфоцитов может быть также обнаружен в сыворотке крови больных ГМ даже на ранних стадиях заболевания. Однако, по данным M.H. Delfau-Lague и соавт. (2000), в исследовании которых принимали участие 363 больных ГМ,

моноклональность Т-лимфоцитов, циркулирующих в периферической крови, обнаруживается лишь у 12,5% пациентов. Кроме того, в большинстве случаев этот клон не идентичен лимфоцитам, обнаруженным в биоптатах кожи больных. Авторы также обращают внимание на связь возраста пациентов с выявлением в крови клона Т-лимфоцитов, так как моноклональность обнаруживается в возрасте старше 60 лет. Это может объясняться как наличием клона цитотоксических лимфоцитов (Т-LGL), что часто встречается у здоровых пожилых людей [47], так и появлением популяции Т-LGL в ответ на опухолевую экспансию или различные методы лечения [48]. Таким образом, появление доминирующего клона Т-лимфоцитов в периферической крови пациентов с ГМ, вероятно, не является специфическим признаком заболевания и не может использоваться для диагностики заболевания [49].

О. Degeuge и соавт. (2003) показали, что положительный результат ПЦР-исследования перестройки гена Т-клеточного рецептора лимфоцитов, полученных из образцов крови и биоптатов кожи (с участков, где до лечения имелись высыпания), сохранялся у 19 (70%) из 27 пациентов с ГМ, успешно прошедших курс лечения и достигших полной клинической ремиссии, подтвержденной результатами гистологических исследований [50, 51]. Указанный признак некоторые исследователи предлагают рассматривать как неблагоприятный при прогнозировании течения заболевания [15, 52].

В то же время отсутствие клональности в большинстве случаев ассоциируется с более длительным периодом ремиссии, поэтому некоторые авторы рекомендуют проведение ПЦР-исследования для оценки прогноза течения заболевания [51]. Однако в работе F. Vega и соавт. (2002) была показана значительная гетерогенность клонов Т-лимфоцитов, выделенных при исследовании биоптатов с разных участков кожного покрова больных ГМ на ранних стадиях [53]. Авторы считают, что прогностическим признаком может служить только выявление идентичного клона в высыпаниях разных локализаций [48].

Одной из новых медицинских технологий, направленных на разработку ранних методов диагностики ГМ, является применение лазерной микродиссекции кожи для отделения дермы от эпидермиса, в котором затем проводится ПЦР реаранжировки гена TCR [54]. Кроме того, некоторые исследователи считают более перспективным определение мутаций генов не гамма-цепи Т-клеточного рецептора, а альфа- или бета-цепей, в которых мутации встречаются значительно чаще. Пилотные исследования в этой области уже проводятся [55].

На настоящее время, по оценкам D. Johns (2003) [48], наличие или отсутствие клональности Т-лимфоцитов не является эквивалентом злокачественности или доброкачественности наблюдаемых патологических изменений в коже, так как этот

признак недостаточно коррелирует с клиническими признаками. Таким образом, ПЦР-исследование реаранжировки гена TCR в образцах кожи является вспомогательным критерием в диагностике ГМ.

В заключение следует отметить, что за последние 20—25 лет арсенал средств диагностики ГМ пополнился новыми современными методами исследования, включая иммуногистохимические и молекулярно-биологические технологии, которые в настоящее время применяют не только в исследовательских целях, но и в рутинной клинической практике. Были достигнуты значительные успехи в диагностике ГМ на его ранних стадиях, расширилось понимание природы хронических воспалительных дерматозов, таких как мелко- и крупнобляшечный параспориоз, пигментно-пурпурозные дерматозы, которые в настоящее время ряд авторов предлагает рассматривать как ранние стадии ГМ [40, 56, 57].

Тем не менее сохраняются определенные сложности в диагностике ГМ: для постановки диагноза требуются длительное клиническое наблюдение пациентов и многократные инвазивные травматические манипуляции — биопсии кожи. Поэтому поиск новых, более информативных и специфичных методов диагностики ГМ остается актуальным направлением научных исследований. Изучение новых маркеров этого заболевания и разработка методов их определения, особенно в сыворотке крови больных, позволят минимизировать количество диагностических биопсий кожи.

Литература

1. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G. et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768—3785.
2. Kim Y.H., Liu H.L., Mraz-Gernhard S. et al. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol* 2003; 139: 857—866.
3. Criscione V.D., Weinstock M.A. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol* 2007; 143: 854—859.
4. Vakeva L., Pukkala E., Ranki A. Increased risk of secondary cancers in patients with primary cutaneous T cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 62—65.
5. Лезвинская Е.М., Молочков В.А., Ларина Н.К. Заболеваемость злокачественными лимфомами кожи в Московской области и пути совершенствования лечебно-диагностической помощи больным. *Росс. журн. кожн. и венерич. болезней.* 2000; 4: 12—17.
6. Tsianakas A., Kienast A.K., Hoeger P.H. Infantile-onset cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1338—1341.
7. Jackow C.M., McHam J.B., Friss A. et al. HLA-DR5 and DQB1*03 class II alleles are associated with cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 373—376.
8. Lenane P., Powell F.C., O'Keane C. et al. Mycosis fungoides—a review of the management of 28 patients and of the recent literature. *Int J Dermatol* 2007; 46: 19—26.
9. Pimpinelli N., Olsen E.A., Santucci M. et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 1053—1063.
10. Whittaker S.J., Marsden J.R., Spittle M. et al. Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1095—1107.
11. Keehn C.A., Belongie I.P., Shistik G. et al. The diagnosis, staging, and treatment options for mycosis fungoides. *Cancer Control* 2007; 14: 102—111.

12. Zackheim H.S., McCalmont T.H. Mycosis fungoides: the great imitator. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 914–918.
13. Rosen S.T., Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 323–330, 513.
14. Vergier B., de Muret A., Beylot-Barry M. et al. Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. French Study Group of Cutaneous Lymphomas. *Blood* 2000; 95: 2212–2218.
15. Fraser-Andrews E.A., Woolford A.J., Russell-Jones R. et al. Detection of a peripheral blood T cell clone is an independent prognostic marker in mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 117–121.
16. Muche J.M., Lukowsky A., Asadullah K. et al. Demonstration of frequent occurrence of clonal T cells in the peripheral blood of patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 1997; 90: 1636–1642.
17. Vonderheid E.C., Diamond L.W., Lai S.M. et al. Lymph node histopathologic findings in cutaneous T-cell lymphoma. A prognostic classification system based on morphologic assessment. *Am J Clin Pathol* 1992; 97: 121–129.
18. Kim E.J., Lin J., Junkins-Hopkins J.M., Vittorio C.C., Rook A.H. Mycosis fungoides and Sezary syndrome: an update. *Curr Oncol Rep* 2006; 8: 376–386.
19. Willemze R., Meijer C.J. Classification of cutaneous T-cell lymphoma: from Alibert to WHO-EORTC. *J Cutan Pathol* 2006; 33 (Suppl 1): 18–26.
20. Saada D., Lami M.C., Vabres P. et al. Mycosis fungoides presenting as annular erythema. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132: 35–37.
21. Speron S., Gamelli R. Toxic epidermal necrolysis syndrome versus mycosis fungoides. *J Burn Care Rehabil* 1997; 18: 421–423.
22. Gantcheva M., Lalova A., Broshtilova V. et al. Vesicular mycosis fungoides. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3: 898–900.
23. Heliot I., Beylot-Barry M., Vergier B. et al. Cutaneous T-cell lymphoma bullosa: 2 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130: 639–642.
24. Spieth K., Grundmann-Kollmann M., Runne U. et al. Mycosis-fungoides-type cutaneous T cell lymphoma of the hands and soles: a variant causing delay in diagnosis and adequate treatment of patients with palmoplantar eczema. *Dermatology* 2002; 205: 239–244.
25. Kim S.T., Jeon Y.S., Sim H.J. et al. Clinicopathologic features and T-cell receptor gene rearrangement findings of mycosis fungoides palmaris et plantaris. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 466–471.
26. Yoo S.S., Viglione M., Moresi M., Vonderheid E. Unilesional mycosis fungoides mimicking Bowen's disease. *J Dermatol* 2003; 30: 417–419.
27. Liotta E.A., Turiansky G.W., Berberian B.J. et al. Unusual presentation of secondary syphilis in 2 HIV-1 positive patients. *Cutis* 2000; 66: 383–386, 389.
28. Crum N.F. Disseminated coccidioidomycosis with cutaneous lesions clinically mimicking mycosis fungoides. *Int J Dermatol* 2005; 44: 958–960.
29. Choi T.S., Doh K.S., Kim S.H. et al. Clinicopathological and genotypic aspects of anticonvulsant-induced pseudolymphoma syndrome. *Br J Dermatol* 2003; 148: 730–736.
30. Кубанова А.А. (ред.) Клинические рекомендации. Дерматовенерология. М.: ДЭКС-Пресс, 2007.
31. Guitart J., Kennedy J., Ronan S. et al. Histologic criteria for the diagnosis of mycosis fungoides: proposal for a grading system to standardize pathology reporting. *J Cutan Pathol* 2001; 28: 174–183.
32. Smoller B.R., Detwiler S.P., Kohler S. et al. Role of histology in providing prognostic information in mycosis fungoides. *J Cutan Pathol* 1998; 25: 311–315.
33. Santucci M., Biggeri A., Feller A.C. et al. Efficacy of histologic criteria for diagnosing early mycosis fungoides: an EORTC cutaneous lymphoma study group investigation. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 40–50.
34. El-Darouti M.A., Marzouk S.A., Bosseila M. et al. Microscopic study of normal skin in cases of mycosis fungoides. *Int J Dermatol* 2006; 45: 1043–1046.
35. Burg G., Kempf W. Cutaneous Lymphomas (Basic and Clinical Dermatology) Informa Health-care 2005; 592.
36. Goeldel A.L., Cornillet-Lefebvre P., Durlach A. et al. T-cell receptor gamma gene rearrangement in cutaneous T-cell lymphoma: comparative study of polymerase chain reaction with denaturing gradient gel electrophoresis and GeneScan analysis. *Br J Dermatol* 2009; 10 (<http://www.wiley.com>).
37. Bergman R., Faclieru D., Sahar D. 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: 554–559.
38. Ormsby A., Bergfeld W.F., Tubbs R.R., Hsi E.D. Evaluation of a new paraffin-reactive CD7 T-cell deletion marker and a polymerase chain reaction-based T-cell receptor gene rearrangement assay: implications for diagnosis of mycosis fungoides in community clinical practice. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 405–413.
39. Smoller B.R., Santucci M., Wood G.S., et al. Histopathology and genetics of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17: 1277–1311.
40. Bernier C., Nguyen J.M., Quereux G. et al. CD13 and TCR clone: markers of early mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 155–159.
41. Scala E., Narducci M.G., Amerio P. et al. T cell receptor-Vbeta analysis identifies a dominant CD60+ CD26- CD49d- T cell clone in the peripheral blood of Sezary syndrome patients. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 193–196.
42. Yoon J.S., Newton S.M., Wysocka M. et al. IL-21 enhances antitumor responses without stimulating proliferation of malignant T cells of patients with Sezary syndrome. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 473–480.
43. Novelli M., Comessati A., Quaglino P. et al. CD26 expression on cutaneous infiltrates from patients with cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) CD26 in cutaneous T-cell lymphoma patients. *Adv Exp Med Biol* 2003; 524: 223–234.
44. Dummer R., Kamarashev J., Kempf W. et al. Junctional CD8+ cutaneous lymphomas with nonaggressive clinical behavior: a CD8+ variant of mycosis fungoides? *Arch Dermatol* 2002; 138: 199–203.
45. Curco N., Servitje O., Lucia M. et al. Genotypic analysis of cutaneous T-cell lymphoma: a comparative study of Southern blot analysis with polymerase chain reaction amplification of the T-cell receptor-gamma gene. *Br J Dermatol* 1997; 137: 673–679.
46. Kandolf Sekulovic L., Cikota B., Stojadinovic O. et al. TCRgamma gene rearrangement analysis in skin samples and peripheral blood of mycosis fungoides patients. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2007; 16: 149–155.
47. Khan N., Shariff N., Cobbold M. et al. Cytomegalovirus seropositivity drives the CD8 T cell repertoire toward greater clonality in healthy elderly individuals. *J Immunol* 2002; 169: 1984–1992.
48. Jones D., Duvic M. The current state and future of clonality studies in mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 2003; 121: ix–x.
49. Delfau-Larue M.H., Wechsler J., Lepage E. et al. Diagnostic value of dominant T-cell clones in peripheral blood in 363 patients presenting consecutively with a clinical suspicion of cutaneous lymphoma. *Blood* 2000; 96: 2987–2992.
50. Dereure O., Balavoine M., Salles M.T. et al. Correlations between clinical, histologic, blood, and skin polymerase chain reaction outcome in patients treated for mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 614–617.
51. Delfau-Larue M.H., Dalac S., Lepage E. et al. Prognostic significance of a polymerase chain reaction-detectable dominant T-lymphocyte clone in cutaneous lesions of patients with mycosis fungoides. *Blood* 1998; 92: 3376–3380.
52. Poszepczynska-Guigne E., Bagot M., Wechsler J. et al. Minimal residual disease in mycosis fungoides follow-up can be assessed by polymerase chain reaction. *Br J Dermatol* 2003; 148: 265–271.
53. Vega F., Luthra R., Medeiros L.J. et al. Clonal heterogeneity in mycosis fungoides and its relationship to clinical course. *Blood* 2002; 100: 3369–3373.
54. Cerroni L.A.E., Ardigò M., Pütz B., Kerl H. Monoclonality of intraepidermal T lymphocytes in early mycosis fungoides detected by molecular analysis after laser-beam-based microdissection. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 1154–1157.
55. Assaf C., Hummel M., Dippel E. et al. High detection rate of T-cell receptor beta chain rearrangements in T-cell lymphoproliferations by family specific polymerase chain reaction in combination with the GeneScan technique and DNA sequencing. *Blood* 2000; 96: 640–646.
56. Fink-Puches R., Wolf P., Kerl H., Cerroni L. Lichen aureus: clinicopathologic features, natural history, and relationship to mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1169–1173.
57. Hanna S., Walsh N., D'Intino Y., Langley R.G. Mycosis fungoides presenting as pigmented purpuric dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2006; 23: 350–354.