

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ
«УРАЛЬСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И ИММУНОПАТОЛОГИИ»

ОПТИМИЗИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНЫХ ЛИМФОМ КОЖИ

Учебное пособие для врачей

Екатеринбург
2018

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ
«УРАЛЬСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И ИММУНОПАТОЛОГИИ»

«УТВЕРЖДЕНО»
Ученым Советом
ГБУ СО «УрНИИДВИ»
протокол № 10 от «26» июля 2018 г.

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор
ГБУ СО «УрНИИДВИ»
д.м.н. проф. Н.В. Кунгуров



**ОПТИМИЗИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ
ПЕРВИЧНЫХ ЛИМФОМ КОЖИ**

Учебное пособие для врачей

УДК 616-071/616-006.441

О 627

Утверждено Ученым советом УрНИИДВиИ
в качестве учебного пособия для врачей
«26» июля 2018 г., протокол № 10

Государственное бюджетное учреждение Свердловской области
«Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии»
(разработчик учебного пособия для врачей)

Рецензенты

Елькин Владимир Дмитриевич, заведующий кафедрой дерматовенерологии
ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет
им. академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, д. м. н., профессор;
Константинова Татьяна Семеновна, заведующий отделением гематологии ГБУЗ
СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»,
главный внештатный специалист-гематолог Министерства здравоохранения
Свердловской области, к. м. н.

Авторы

Куклин И. А., к. м. н., доцент; Кохан М. М., д. м. н., профессор;
Кунгуров Н. В., д. м. н., профессор; Зильберберг Н. В., д. м. н., профессор;
Цветков А. И., к. м. н.; Сафонова Г. Д., к. б. н.; Топычанова Е. П., к. м. н.;
Римар О. Г.; Кузнецов И. Д., к. м. н., доцент

О 627 Оптимизированные подходы к диагностике первичных лимфом кожи :
учеб. пособие для врачей / И. А. Куклин, М. М. Кохан, Н. В. Кунгуров и др.;
ГБУ СО «УрНИИДВиИ». – Екатеринбург : изд-во СВ-96, 2018. – 36 с.

ISBN 978-5-89516-295-8

В учебном пособии представлены актуализированные подходы к совершенствованию диагностики первичных лимфом кожи. Приведены особенности гистологической картины при стадийном развитии грибовидного микоза. Описан инновационный способ диагностики *in vivo* с использованием конфокальной лазерной сканирующей микроскопии. Определена рациональная маршрутизация больных с подозрением на развитие первичных лимфом кожи.

Пособие предназначено для специалистов-дерматовенерологов, онкологов и гематологов.

УДК 616-071/616-006.441

ISBN 978-5-89516-295-8

© ГБУ СО «Уральский НИИ
дерматовенерологии и иммунопатологии»

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
1. КЛИНИЧЕСКИЙ ЭТАП ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНЫХ ЛИМФОМ КОЖИ	9
2. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНЫХ ЛИМФОМ КОЖИ.....	13
3. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНЫХ ЛИМФОМ КОЖИ	16
4. ИННОВАЦИОННЫЙ МЕТОД ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНЫХ ЛИМФОМ КОЖИ - КОНФОКАЛЬНАЯ ЛАЗЕРНАЯ СКАНИРУЮЩАЯ МИКРОСКОПИЯ КОЖИ	20
5. МАРШРУТИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ЭТАПА ДЛЯ БОЛЬНЫХ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА РАЗВИТИЕ ПЕРВИЧНЫХ ЛИМФОМ КОЖИ	31
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	34
СПИСОК БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ССЫЛОК	35

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ

ПЛК – первичные лимфомы кожи

Т-ПЛК – Т-клеточные первичные лимфомы кожи

ЗНО – злокачественные новообразования

ЗНОК – злокачественные новообразования кожи

АД – атопический дерматит

ГМ – грибовидный микоз

ЛПЗК – лимфопрролиферативные заболевания кожи

ИГХ – иммуногистохимические исследования

МКА – моноклональные антитела

CD – кластер дифференцировки клеток

КЛСМ – конфокальная лазерная сканирующая микроскопия

Л/у – лимфоузел

КМ – костный мозг

ВВЕДЕНИЕ

В Послании Президента РФ Владимира Владимировича Путина Федеральному Собранию (1 марта 2018 г.) особое внимание было уделено совершенствованию оказания медицинской помощи больным с онкологическими заболеваниями и высказано предложение реализовать специальную общенациональную программу по данному направлению, призванную «выстроить современную комплексную систему, от ранней диагностики до своевременного эффективного лечения» [1, 2].

В свете реализации указа Президента разработана «Национальная стратегия по борьбе с онкологическими заболеваниями на долгосрочный период до 2030 года», находящаяся на утверждении Правительством Российской Федерации, и выполнение которой является одним из приоритетных направлений в отечественном здравоохранении [3].

Целью Национальной стратегии является разработка и реализация комплекса мер государственной политики в области борьбы с онкологическими заболеваниями, направленных на снижение общей смертности от онкологических заболеваний на основе обеспечения ранней выявляемости, повышения доступности и качества медицинской помощи.

Национальная стратегия опирается на основные принципы охраны здоровья в Российской Федерации: соблюдение прав граждан в сфере охраны здоровья и обеспечение связанных с этими правами государственных гарантий; доступность и качество медицинской помощи, приоритет профилактики онкологических заболеваний и приоритет интересов пациента при оказании медицинской помощи.

Совершенствование системы раннего выявления онкологических заболеваний – одна из приоритетных целей государственной политики в области охраны здоровья граждан Российской Федерации на долгосрочный период до 2030 года.

По заключению Минздрава России, основные причины недостижения целевых медико-демографических показателей связаны с низкой активностью первичного звена здравоохранения по раннему выявлению онкологических заболеваний и профилактике; несвоевременной обращаемостью населения за медицинской помощью; недоработками в схемах маршрутизации пациентов и невыстроенностью трехуровневой системы здравоохранения; недостаточным использованием эффективных методов диагностики и лечения пациентов, а также с дефицитом квалифицированных кадров [3].

Минздрав России рекомендует субъектам Российской Федерации в рамках структурных преобразований систем здравоохранения с целью достижения максимальной отдачи от имеющихся финансовых, материальных и кадровых ресурсов создавать муниципальные консультативно-диагно-

стические центры и многопрофильные медицинские центры специализированной медицинской помощи; в медицинских организациях, оказывающих специализированную медицинскую помощь, формировать службы маршрутизации, ответственные за организацию долечивания и реабилитацию выписывающихся больных; а также развивать системы оказания медицинской реабилитации и паллиативной медицинской помощи.

Важной задачей является также увеличение доли больных ЗНО, выявленных на I–II стадиях процесса и снижение доли больных, выявленных на поздних стадиях развития заболеваний. Для решения этой задачи необходимо эффективное взаимодействие врачей первичного звена, специалистов онкологов и врачей различного профиля для конструктивного решения проблемы раннего выявления злокачественных новообразований.

В аспекте ранней диагностики ЗНОК и первичных лимфом кожи необходимо отметить ведущую роль врача дерматовенеролога, который является «врачом первого контакта», к которому в подавляющем числе случаев обращаются пациенты с жалобами на появление высыпаний (новообразований) на коже и субъективных ощущений зуда, жжения кожи.

В настоящее время оказание медицинской помощи гражданам России регламентировано Федеральным законом от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями). Согласно ст. 37 настоящего Федерального закона (далее – 323-ФЗ) медицинская помощь организуется и оказывается в соответствии с порядком оказания медицинской помощи, обязательным для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями, а также на основе стандартов медицинской помощи.

Актуализированная редакция документа «Порядок оказания медицинской помощи по профилю “Дерматовенерология”» была утверждена Приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 924н (зарегистрирован в Минюсте РФ 21 декабря 2012 г., регистрационный № 26302) (далее – Порядок ДВ). В данном документе в п. 11 указано, что «специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь больным оказывается врачами-дерматовенерологами и включает в себя профилактику, диагностику, лечение заболеваний и состояний, требующих использования специальных методов и сложных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию» [4].

В Приложении № 6 к Порядку ДВ «Правила организации деятельности консультативно-диагностического отделения кожно-венерологического диспансера» указано, что «отделение осуществляет функции по профилактике, диагностике, лечению и диспансерному наблюдению» больных с заболеваниями кожи и подкожной клетчатки; инфекциями,

передаваемыми половым путем, косметологическими дефектами кожи, а также с ассоциированными заболеваниями, лицам с повышенным риском дерматовенерологических заболеваний, в том числе направляемых врачами первичного звена и специалистами другого профиля.

Приложением № 9 к Порядку ДВ «Правила организации деятельности стационарного отделения кожно-венерологического диспансера» указано, что стационарное отделение осуществляет функции по оказанию медицинской помощи больным с тяжелыми заболеваниями кожи и ее придатков; при дерматозах, требующих сложного диагностического поиска.

Вместе с этим в п. 17 Порядка ДВ определено, что «в случае выявления (подозрения) онкологического заболевания у больного во время оказания медицинской помощи больного направляют в первичный онкологический кабинет (отделение)».

Следует отметить, что первичные проявления ПЛК вполне можно отнести к категории «дерматозы, требующие сложного диагностического поиска», а диагностика ПЛК предусматривает клинический этап оценки особенностей проявлений и течения процесса, проведения инцизионной биопсии участка пораженной кожи, патоморфологического и иммуногистохимического исследований.

В Приложении № 17 к Порядку ДВ приведен Стандарт оснащения патоморфологического подразделения клинко-диагностической лаборатории КВУ, что диктует обязательную опцию проведения патоморфологических исследований в учреждениях субъектового уровня для дифференциальной диагностики дерматозов, в том числе с ПЛК.

Таким образом, действующие нормативные документы содержат возможность оказания амбулаторно-поликлинической и стационарной помощи больным на стадии диагностики возможной ПЛК, что относится к категории пациентов, «требующих сложного диагностического поиска», тогда как лечение пациентов с установленным диагнозом ПЛК в настоящее время невозможно в условиях учреждений дерматовенерологического профиля и даже в научных клиниках ни в стационарном, ни в амбулаторном режиме.

В настоящее время на сайте Федеральной электронной библиотеки Министерства здравоохранения РФ размещены разработанные Российским обществом дерматовенерологов и косметологов «Федеральные клинические рекомендации по ведению больных лимфомами кожи» [5]. Указанные рекомендации соответствуют таковым, разработанным гематологами под руководством профессора И. В. Поддубной и профессора В. Г. Савченко. В рекомендациях гематологов также изложены подходы к клинической, пато- и иммуногистохимической диагностике ПЛК на различных стадиях развития заболевания, акцентируется необходимость

комплексной клинико-лабораторной оценки данных, показаны градации стадирования ПЛК, в разделе, посвященном терапии ПЛК (грибовидный микоз), четко выделена терапия ранних стадий (IA-IIA), рациональный консервативный подход с применением наружной терапии, ПУВА-терапии; ретиноидов; интерферона- α (IFN- α), в том числе в комбинации с ПУВА, ретиноидами и другими препаратами [6].

Контекстный анализ обоих приведенных источников четко показывает, что терапия больных ранними стадиями ГМ (IA, IB и IIA) в подавляющем числе случаев может проводиться исключительно в условиях учреждений дерматовенерологического профиля.

Дополнительным свидетельством актуальности проблемы ПЛК для специалистов-дерматовенерологов является утвержденный Приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 14 марта 2018 г. № 142н Профессиональный стандарт «Врач-дерматовенеролог» (зарегистрирован в Минюсте России 5 апреля 2018 г. № 50641).

В разделе II «Описание трудовых функций, входящих в профессиональный стандарт (функциональная карта вида профессиональной деятельности)» при описании трудовых функций по оказанию специализированной медицинской помощи населению по профилю «Дерматовенерология» в стационарных условиях, а также в условиях дневного стационара (код В) поименовано следующее: «Оказание специализированной медицинской помощи пациентам с дерматозами, доброкачественными новообразованиями кожи, микозами гладкой кожи и ее придатков, лепрой, поражениями суставов, лимфопролиферативными заболеваниями», что обозначает некоторые перспективы в появлении возможности лечения ранних стадий ПЛК в учреждениях дерматовенерологического профиля.

Диагностический процесс при ПЛК предусматривает ряд логически связанных этапов, сочетающих анализ анамнеза и клинических проявлений заболевания, данных морфологических, иммуногистохимических, иммуноцитохимических, молекулярно-биологических и генетических исследований, фиксирующих наличие злокачественной лимфоидной (клональной) пролиферации в коже и лимфоцитах периферической крови.

В данном пособии для врачей обобщен опыт работы ГБУ СО «УрНИИДВиИ» по повышению результативности раннего выявления больных ПЛК, маршрутизации больных и их интеграции в систему мониторинга онкологической службы Свердловской области, что может быть полезно в практике КВУ территорий Российской Федерации.

1. КЛИНИЧЕСКИЙ ЭТАП ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНЫХ ЛИМФОМ КОЖИ

Клиническое обследование больного является основополагающим этапом диагностического процесса при ПЛК, позволяет на основании анамнеза и клинических проявлений не только заподозрить разновидность и стадию заболевания, но и определить оптимальную локализацию предстоящей биопсии кожи.

Изучению анамнеза заболевания и клинической картины у больных ПЛК посвящено значительное количество научных публикаций, но, несмотря на это, остается наиболее сложной и нерешенной проблемой проведение клинической дифференциальной диагностики ПЛК и хронических дерматозов [5-7].

Наиболее часто в практической деятельности врача-дерматовенеролога при первичном обращении пациента приходится проводить клиническую дифференциальную диагностику ГМ и atopического дерматита в его взрослой фазе. Жалобы на выраженный зуд кожи, наличие эритематозных или эритематозно-бляшечных очагов, белый дермографизм присущи обоим заболеваниям. В настоящее время отсутствуют убедительные данные о возможности трансформации длительно протекающего АД в злокачественную лимфому кожи, однако имеются сведения, что среди пациентов с АД популяционная частота развития Т-ПЛК выше, чем среди здоровых лиц соответствующего возраста.

Сложной дифференциально-диагностической проблемой являются и эритродермии, в случае их развития без предшествующих достоверно диагностированных дерматозов (первичные), а также больные с эритродермическими вариантами течения хронических дерматозов (вторичные эритродермии), поскольку эти состояния во многом схожи с эритродермической формой ГМ. Развитие эритродермического варианта течения дерматоза независимо от его нозологической принадлежности характеризуется тяжелым состоянием больного, симптомами эндогенной интоксикации, универсальным поражением кожных покровов, выраженной воспалительной инфильтрацией кожи, лимфоаденопатией. Формирование такого состояния возможно при тяжелом течении многих дерматозов, но основными заболеваниями, сопровождающимися развитием эритродермии, являются псориаз, экзема, АД, токсикодермии, лимфомы кожи, болезнь Девержи и паранеоплазии [7, 8].

Ретроспективный анализ медицинской документации свидетельствует о значительном проценте диагностических ошибок: так, при первичном посещении врача на основании клинико-анамнестических данных только

Перечень заболеваний кожи, необходимых при проведении клинической дифференциальной диагностики первичных лимфом кожи

Группа	Характер основных клинических проявлений				
	Эритематозно-пятнистые	Папулезные	Бляшечные	Бляшечно-узловые	Эритродермия
Первичные лимфомы кожи	ГМ 1 стадия	ГМ фолликулотропный, лимфоматозный папулез	ГМ 1–2 стадия, педжетоидный ретикулез	ГМ 3 стадия, паникулитоподобная Т-клеточная лимфома, анапластическая крупноклеточная ЗЛК, В-клеточные лимфомы	ГМ (эритродермическая форма), синдром Сезари
Доброкачественные дерматозы	Токсидермия, атопический дерматит, (диссеминированная форма), себорейный дерматит	Атопический дерматит (пруригенозная форма), экзема хроническая, псориаз, васкулит папуло-некротический, саркоидоз кожи (мелкоузловый)	Атопический дерматит (диффузная форма), псориаз, мелкобляшечный, и крупнобляшечный парапсориаз	Инфекционная гранулема, нодозный васкулит, саркоидоз кожи (крупноузловатый), хроническая язвенная пиодермия, лепра	Эритродермия псориазическая, экзематозная, при болезни Девержи, листовидная пузырчатка
Злокачественные новообразования кожи	Базальноклеточный рак кожи (поверхностная форма), солитарный или первично-множественный	Болезнь Педжета (эстрамаммарная форма), болезнь Бовена, синдром множественной невоидной базальноклеточной эпителиомы Горлина – Гольца		Экзофитные формы эпителиальных злокачественных новообразований кожи, вторичные поражения кожи при нодулярных (системных) лимфомах	Паранеопластическая эритродермия
ЛПЗК	Парапсориаз крупнобляшечный (прелимфома)	Доброкачественный лимфоаденоз кожи, лимфоидная инфильтрация кожи после укусов, татуировок, инъекций	Болезнь Лайма (хроническая стадия), лимфоцитарная инфильтрация Иесснера – Канофа	Лимфоцитомы кожи, саркоид Шпиглера – Фендта, ангиолимфоидная гиперплазия с эозинофилией (болезнь Кимура)	Токсикодермия, синдром псевдолимфомы (эритродермия псевдолимфоматозная)

у 26 % пациентов с эритродермиями был заподозрен правильный предварительный диагноз Т-ПЛК. Остальным больным были выставлены диагнозы различных хронических дерматозов, отсутствовали рекомендации о проведении гистологического исследования, назначались неспецифические методы терапии, что свидетельствовало о сложности проведения дифференциальной диагностики и о недостаточной профессиональной настороженности дерматологов в отношении ПЛК [9, 10].

Полиморфизм клинической картины и многообразие морфологических проявлений Т-ПЛК, в частности ГМ, в виде эритематознопятнистых, эритродермических, бляшечных и узловатых элементов определяют широкий спектр дерматозов и доброкачественных лимфо-пролиферативных заболеваний кожи (ЛПЗК), необходимых для дифференцирования. В таблице 1 представлены эти заболевания, распределенные в соответствии с основными клиническими проявлениями и категориями ЛПЗК.

Проведенный анализ спектра клинико-анамнестических особенностей развития, течения и клиники заболевания более чем у 300 больных ПЛК, находившихся на лечении в ГБУ СО «УрНИИДВиИ», позволил выделить ориентировочные признаки, позволяющие врачу-дерматовенерологу заподозрить ПЛК на клиническом этапе диагностики [5, 7]:

- начало заболевания в зрелом возрасте;
- отсутствие четких указаний на наличие дерматоза в детском, юношеском возрасте;
- первичная локализация высыпаний в местах недоступных ультрафиолетовому облучению;
- высыпания вариабельной формы, размеров и цвета;
- множественность высыпаний, несколько зон вовлечения;
- выраженный зуд в местах высыпаний;
- феномен одновременного прогрессирования и регрессирования отдельных высыпаний;
- эпизоды транзиторной эритродермии;
- рецидивы эритродермии с нарастанием выраженности клинических проявлений;
- белый дермографизм;
- гиперкератозы ладоней и подошв;
- пойкилодермия (пятнистая пигментация, телеангиоэктазии, атрофия кожи);
- транзиторная лимфаденопатия;
- поредение, исчезновение волос в области высыпаний;
- похудание.

Таким образом, своевременная диагностика ПЛК должна быть направлена прежде всего на углубленное изучение данных анамнеза и клинических проявлений заболевания, что позволит заподозрить у больного ПЛК и обосновать целесообразность биопсии кожи и патоморфологических исследований (в том числе повторных), а также последующее применение высокоинформативных и дорогостоящих лабораторно-инструментальных исследований для окончательной верификации диагноза [6, 7].

2. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНЫХ ЛИМФОМ КОЖИ

Биопсия кожи является ценным диагностическим методом, широко используемым в дерматологической практике, представляет собой прижизненное взятие тканей для патоморфологического и других исследований с диагностической целью, а также для оценки динамики патологического процесса. В дерматоонкологии биопсия кожи приобретает особенное значение, поскольку является единственным методом для последующей верификации опухоли.

Показаниями для проведения биопсии кожи являются неясность клинического диагноза дерматоза, а также новообразования кожи с подозрением на злокачественный рост.

Противопоказания для проведения биопсии кожи:

– подозрение на меланому (биопсия кожи в учреждении дерматовенерологического профиля не проводится, больной направляется к онкологу);

– гиперчувствительность к местноанестезирующим средствам в анамнезе (в том числе к парааминобензойной кислоте и другим средствам амидного типа);

– синдром слабости синусового узла; синдром WPW, AV-блокада II–III степени, нарушения внутрижелудочковой проводимости;

– выраженная брадикардия и снижение АД;

– острая и хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса;

– беременность и период лактации, детский возраст до 12 лет;

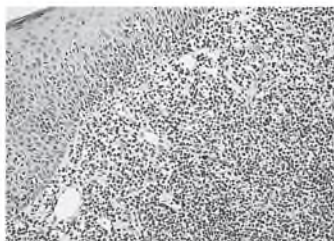
– психическая неадекватность больного.

В клинике ГБУ СО «УрНИИДВиИ» используется инцизионный способ биопсии кожи с частичным или полным иссечением пораженного участка кожи, позволяющий получить достаточно крупные биоптаты с минимальными механическими повреждениями, содержащие необходимое количество биологического материала для дальнейших патоморфологических и иммуногистохимических исследований.

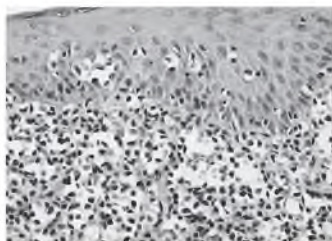
Патоморфологические исследования выполняются врачом-патоморфологом с использованием окрашенных срезов биологического материала толщиной 4–5 мкм, зафиксированных на предметных стеклах. Данные исследования проводятся на светооптическом уровне и позволяют выявить структурные изменения цитоархитектоники эпидермиса и дермы, оценить клеточный состав дермального инфильтрата и его расположение.

Основными патоморфологическими критериями, позволяющими диагностировать ГМ, являются (рис. 1, а–е) [6, 7, 11]:

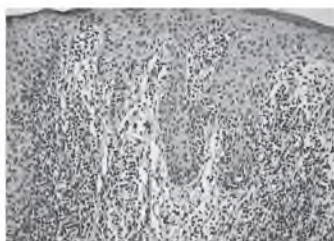
- наличие в инфильтрате «церебриформных» лимфоидных клеток малых и средних размеров;
- наличие лимфоидных клеток, располагающихся цепочкой в базальном ряду эпидермиса (3 и более);
- наличие интраэпидермальных лимфоцитов, окруженных светлым перинуклеарным ободком;
- повышенное количество интраэпидермальных лимфоцитов при отсутствии спонгиоза («диспропорциональный эпидермотропизм»);
- размер эпидермальных лимфоцитов больше, чем дермальных;
- внутриэпидермальные скопления лимфоцитов (микроабсцессы Потрие);
- фиброз и/или отек сосочковой части дермы.



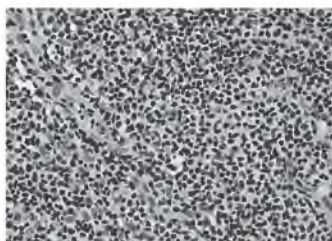
а – грибовидный микоз, классическая форма, 2 стадия. Ув. 100.
Структурные изменения в эпидермисе и дерме с наличием обширного эпидермотропного инфильтрата



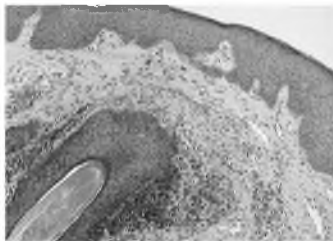
б – грибовидный микоз, классическая форма, 2 стадия. Ув. 400.
Сглаженность контуров эпидермиса, наличие микроабсцессов Потрие, эпидермотропизм



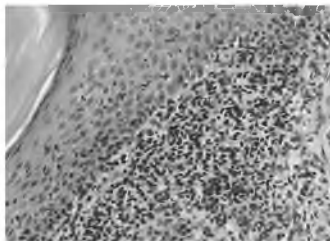
в – грибовидный микоз, классическая форма, 2 стадия. Ув. 200.
Наличие лимфоцитов в сосочковом слое дермы, эпидермотропизм выражен в отдельных участках



г – грибовидный микоз, классическая форма, 2 стадия. Ув. 400.
Плотный лимфогистиоцитарный инфильтрат в средней части дермы



д – грибовидный микоз, фолликулотропный вариант. Ув. 100. Нормальное строение эпидермиса и большей части дермы. Вблизи волосяного фолликула наблюдается увеличение количества лимфоцитов



е – грибовидный микоз, фолликулотропный вариант. Ув. 400. Перифолликулярный инфильтрат, состоящий преимущественно из лимфоцитов малого и среднего размеров

Рис. 1. Характерные структурные изменения при ГМ, выявляемые на первом этапе патоморфологического диагностирования с использованием обзорной методики – окрашивания гистологических препаратов гематоксилином-эозином

Патоморфологические исследования биоптата кожи завершаются подготовкой заключения, в котором отражены результаты проведенного гистологического исследования, окончательный или предварительный диагноз, при необходимости рекомендации по иммуногистохимическому исследованию материала.

В случае невозможности исключения ПЛК при сохранении подозрений на данный диагноз через 3–6 месяцев клинического наблюдения проводится повторная биопсия кожи и патоморфологические исследования. Следует отметить, что за 5–7 дней до проведения повторной биопсии кожи наружная терапия топическими глюкокортикостероидами у больного не проводится.

3. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНЫХ ЛИМФОМ КОЖИ

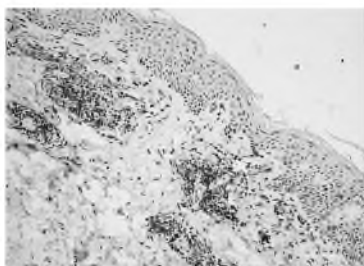
Выполнение иммуногистохимических исследований (ИГХ) является необходимым этапом при проведении дифференциальной диагностики хронических дерматозов и лимфопролиферативных заболеваний, клинические и патоморфологические проявления которых малоразличимы, особенно на ранних стадиях развития ПЛК.

В задачи ИГХ-исследования входят определение фенотипа опухолевых клеток (Т, НК или В), определение степени их зрелости (опухоль из клеток-предшественников или опухоль с периферическим, «зрелым» фенотипом), функциональных особенностей опухоли (пролиферативная активность, выраженность апоптоза, возможная устойчивость к цитостатикам).

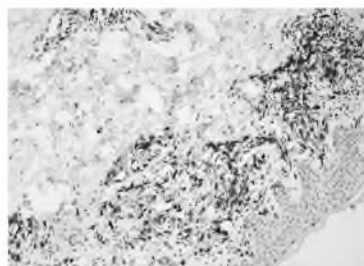
Для диагностики ПЛК, в том числе их дифференцирования с хроническими дерматозами, определения типа и вида заболевания, распознавания иммунофенотипа лимфоцитарных/лимфоидных элементов пролиферата, разработаны и рекомендованы к использованию наборы (панели) моноклональных антител (МКА). Состав такой панели может быть различным, при этом расширенный вариант содержит около 30 МКА: CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD16, CD19, CD20, CD21, CD23, CD25, CD30, CD45RO, CD16, CD56, Ki67, CD68, CD79a, TCR $\alpha\beta$ +, p53, bcl2, CD95, TIA-1, Granzyme B, perforin и другие [5–7, 9, 11, 12].

Пример позитивного окрашивания биоптата кожи больного ГМ МКА CD4 и CD8 при стадийном развитии заболевания представлен на рис. 2.

а – CD 4

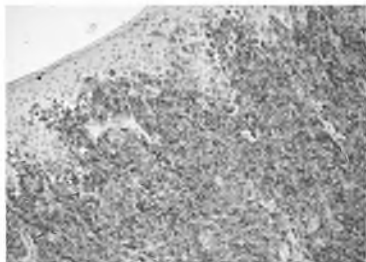


б – CD 8

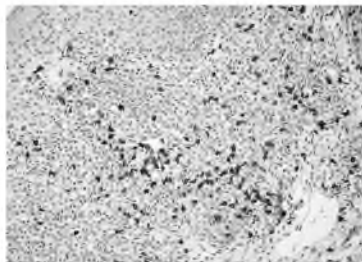


а–б – выявленные гистологические данные и полуколичественные параметры ИГХ-исследований демонстрируют изменения, характерные для I стадии ГМ: умеренные изменения в эпидермисе при наличии в дерме умеренно выраженного лимфоцитарного инфильтрата с паритетным количеством клеток CD4+ и CD8+

в – CD 4

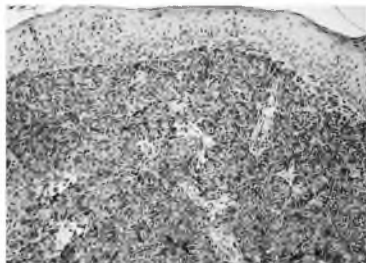


г – CD 8

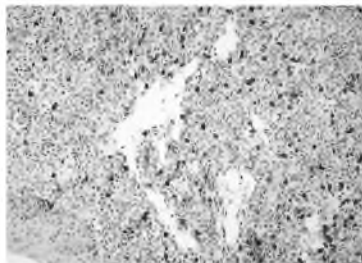


в–г – ГМ II стадия. В образце из бляшечного элемента на коже наблюдается значительное возрастание плотности CD4+ лимфоцитов при значительном снижении CD+8 клеток как в эпидермисе, так и в дерме; соотношение CD4+/CD8+ лимфоцитов в дерме составило 4:1

д – CD 4



е – CD 8



д–е – в препаратах, полученных из участка опухоли, в дерме выявлено нарастание плотности CD4+ лимфоцитов, при уменьшении более чем в два раза объемной доли CD8 – позитивных клеток; соотношение CD4+/CD8+ в дерме соответствовало 10:1

Рис. 2. ИГХ исследования биоптатов кожи при стадийном развитии ГМ. Ув. 200

В целях более полной оценки иммунофенотипа лимфоцитов эпидермиса и дермы, изучения патогенетически значимых процессов пролиферации и апоптоза клеток также целесообразно использование методики двойного ИГХ-окрашивания, которая дает возможность визуализации двух интересующих объектов, окрашенных различными цветами, в одном поле зрения.

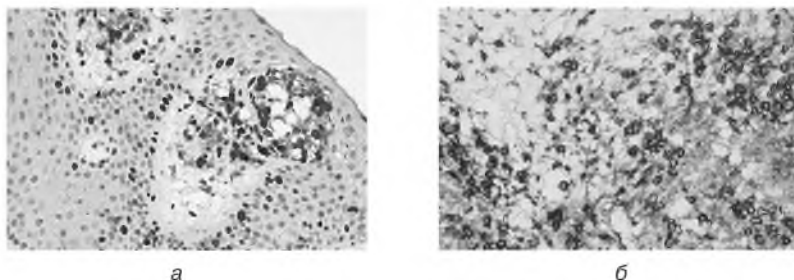


Рис. 3. Грибовидный микоз, II стадия: а – сочетанное выявление хелперов (CD4+, коричневый цвет) и пролиферирующих клеток (Ki67+, красный цвет) в эпидермисе; б – соотношение супрессоров (CD8+, коричневый цвет) и хелперов (CD4+, красный цвет) в дермальном инфильтрате. Ув. 400

Подбор антител для двойного ИФТ осуществляется в зависимости от цели исследования, при этом наиболее демонстративным является использование сочетания ядерного и мембранного иммуномаркеров (рис. 3).

Дополнительным инструментом диагностики ПЛК на светооптическом уровне являются морфометрические исследования, которые позволяют квантифицировать, объективизировать патоморфологические и иммуногистохимические данные, ускорить процесс диагностики ПЛК, проводить мониторинг динамики изменения параметров лимфоидного инфильтрата, в том числе в процессе терапии.

Для осуществления морфометрии необходимо наличие аппаратно-программного комплекса, включающего микроскоп исследовательского уровня, цифровую камеру, специализированное программное обеспечение, компьютер с достаточным объемом оперативной памяти, монитор с высокой разрешающей способностью и цветопередачей (рис. 4).



Рис. 4. Комплекс оборудования для морфометрических исследований, состоящий из микроскопа Axio Imager M2, цифровой камеры и специальной программы ZEN 2012 для ввода изображений, проведения измерений и документирования, ZEISS (Германия)

С целью совершенствования программ для анализа результатов ИГХ-исследований, для минимизации ручного выделения объектов, использования прецизионной, настраиваемой цветовой сегментации в автоматическом режиме применена автоматизированная система морфометрического анализа «SIAMS-Photolab» (Россия, Екатеринбург). Разработана α -версия модуля колориметрической оценки результатов ИГХ-реакций, позволяющая получить квантифицированную оценку иммунопозитивности различных маркеров в коже больных, определить долю суммарной площади исследуемых структур, что нашло применение при диагностике ПЛК, исследовании иммуноморфологических характеристик клеток лимфоцитарного/лимфоидного пролиферата дермы у больных различными стадиями и формами ТКЛК [7, 13].

На рис. 5 и 6 приведены примеры использования специализированных программ морфометрии клеток для ввода и обработки изображений.

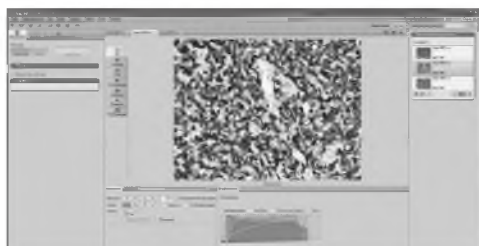
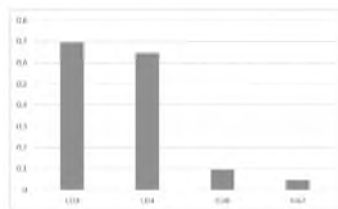


Рис. 5. а – пример использования программы ZEN 2012 (Германия) для ввода изображений гистопрепаратов



б – характерное соотношение средних объемных долей активированных лимфоцитов в дермальном инфильтрате больного ГМ II стадии

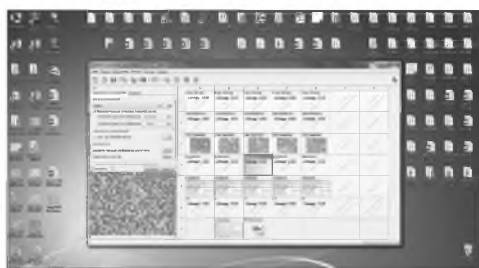


Рис. 6. а – пример использования программы SIAMS (Россия) для определения объемной доли изучаемого объекта в каждом из пяти исследованных полей зрения, с вычислением средней объемной доли, предоставлением статистических данных и отчета по проведенному исследованию



б – свидетельство об утверждении программы измерений «SIAMS» (Россия, Екатеринбург)

4. ИННОВАЦИОННЫЙ МЕТОД ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНЫХ ЛИМФОМ КОЖИ – КОНФОКАЛЬНАЯ ЛАЗЕРНАЯ СКАНИРУЮЩАЯ МИКРОСКОПИЯ КОЖИ

Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия кожи (КЛСМ) – высокотехнологичный метод неинвазивного исследования *in vivo* патоморфологических особенностей кожи, приближенный к традиционной световой микроскопии гистологических образцов, основанный на технологии послышной регистрации отраженного света от клеточных структур кожи для последующего создания объемного изображения. Преимуществами данного метода являются быстрота получения результатов по сравнению с классическим патоморфологическим исследованием; послышное изучение особенностей цитоархитектоники эпидермиса и дермы с заданной толщиной оптического среза; оценка васкуляризации сосочковой части дермы; возможность выполнения исследования при отсутствии добровольного информированного согласия больного на проведение биопсии кожи, что особенно актуально в связи с локализацией опухоли в косметически значимых или проблемных для пациента зонах [14, 15].

КЛСМ наиболее инфильтрированного участка кожи больного позволяет визуализировать следующие признаки:

- дезорганизация клеточной структуры эпидермиса;
- обнаружение микроабсцессов Потрие (округлых гипорефрактивных полостей со светлой капсулой, внутри которых визуализируются единичные атипичные лимфоциты);
- наличие атипичных лимфоцитов, расположенных диффузно в эпидермисе и на уровне дермоэпидермального соединения;
- выявление «симптома потока», что выражается в фокальном осевом удлинении кератиноцитов, расположенных в виде цепочки или полоски между сосочками дермы;
- наличие атипичных лимфоцитов и расширенных микрососудов в сосочках дермы.

В клинике ГБУ СО «УрНИИДВиИ» с целью улучшения предварительной диагностики ГМ и подтверждения высокой диагностической значимости метода КЛСМ были изучены имиджи кожи 38 больных и 5 лиц контрольной группы, проведено сопоставление визуализации патоморфологических признаков, получаемых при КЛСМ кожи в области патологического очага, с патоморфологическими исследованиями биоптатов

кожи. В исследование были включены 27 больных ГМ IV-IIIА стадий и 11 больных хроническими дерматозами (парапсориаз, экзема и атопический дерматит). Диагноз ГМ у каждого больного был установлен на основании анамнеза, клинической картины, результатов патоморфологических и иммуногистохимических методов исследования. Предварительно были получены информированные согласия больных на проведение КЛСМ и биопсии кожи. В исследовании принимали участие два независимых эксперта: врач-патоморфолог и врач-дерматовенеролог, являющиеся сертифицированными специалистами. КЛСМ кожи была выполнена с использованием конфокального микроскопа с диодным лазером длиной волны 830 нм и глубиной проникновения до 200 мкм.

Сопоставление изученных КЛСМ признаков и патоморфологических критериев диагностики ГМ наглядно продемонстрировано (рис. 7–8, 10) на примере больного В., 57 лет, с DS: ГМ IIA (T2N1M0B0). На коже плеч, предплечий, груди, живота, спины и правого бедра больного присутствовали розовато-красные пятна и умеренно инфильтрированные бляшки диаметром до 4,5 см, округлой формы, с четкими границами и шероховатой поверхностью. На поверхности бляшек отсутствовал рост волос, имелись эксфолиации с точечными геморрагическими корочками. Дермографизм белый.

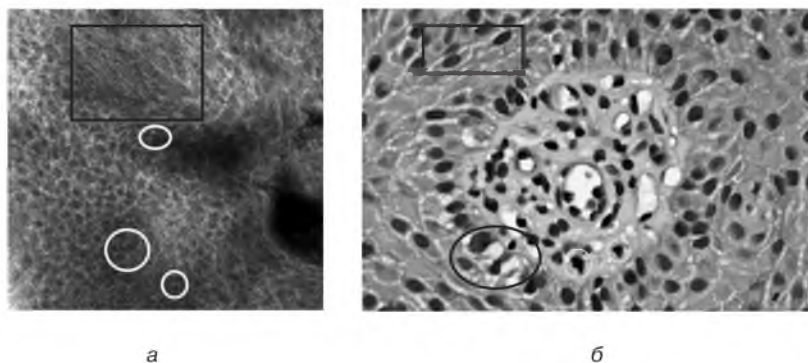


Рис. 7. Тот же больной. На уровне дермоэпидермального соединения наблюдаются дезорганизация клеточной структуры эпидермиса (окружность красного цвета), симптом «потока», что выражается в фокальном осевом удлинении кератиноцитов (прямоугольники красного цвета); атипичные лимфоциты (окружности желтого цвета) в виде светлых рефрактильных клеток (а), имеющих церебриформные ядра (б). Изображение КЛСМ (а) и горизонтальный парафиновый срез, окрашенный гематоксилином. Ув. 630 (б)

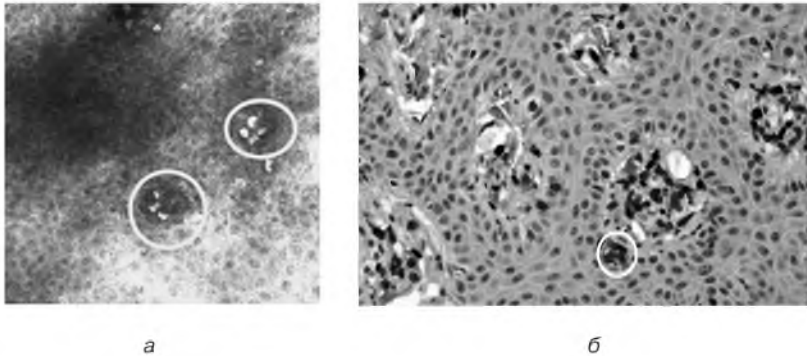


Рис. 8. Тот же больной. Наличие активированных лимфоцитов в сосочках дермы, базальном и шиповатом слоях эпидермиса, формирование микроабсцесса Потрие (окружность желтого цвета). Изображение КЛСМ (а) и горизонтальный парафиновый срез, ИФТ, CD3. Ув. 400 (б)

Методом КЛСМ кожи выявлены специфические патоморфологические признаки изменений citoархитектоники эпидермиса, дермоэпидермального соединения и дермы у больных ГМ и хроническими дерматозами, сопоставимые с аналогичными признаками при гистологических исследованиях биоптата кожи. С помощью многофакторного анализа фактических данных были выделены шесть статистически значимых дифференциально-диагностических патоморфологических признаков (эпидермальна деструкция, микроабсцессы Потрие, атипичные лимфоциты в эпидермисе, атипичные лимфоциты в дермоэпидермальном соединении, потеря контура сосочков, атипичные лимфоциты в дерме) и степень их выраженности у больных ГМ и хроническими дерматозами. Оценка одного признака (микроабсцессы Потрие) проводилась по бинарной шкале, где полагалось, что значение «0» свидетельствовало об его отсутствии, а значение «1» – о присутствии признака у больного. Оценка остальных патоморфологических признаков проводилась по шкале значений «0–3», где полагалось, что значение «0» свидетельствовало об отсутствии данного признака у больного, тогда как значения «1», «2» и «3» свидетельствовали о различной степени выраженности признака. Так, «1» – характеризовало слабую, «2» – умеренную и «3» – значительную степень выраженности данного признака.

С учетом результатов вычислений весовых коэффициентов патоморфологических признаков была разработана математическая модель и программа для ЭВМ (рис. 9) по расчету суммарного диагностического

индикатора для автоматизированного определения вероятного диагноза ГМ у больного (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018617910 от 04.07.2018 г.).

Предварительная диагностика грибвидного микоза

Введите балльную оценку патоморфологических признаков (0 - признак отсутствует; 1 - минимальная выраженность признака; 2 - средняя выраженность признака; 3 - максимальная степень выраженности)

Эпидермальная деструкция	0
Микроабсцессы Потрие	0
Присутствие атипичных лимфоцитов в эпидермисе	0
Присутствие атипичных лимфоцитов в дермо-эпидермальном соединении	0
Потеря контура сосочков	0
Присутствие атипичных лимфоцитов в дерме	0

Расчет предварительного диагноза Выход

Рис. 9. Интерфейс программы ЭВМ для автоматизированного определения вероятного диагноза ГМ у больного

В качестве иллюстрации применения способа дифференциальной диагностики ГМ от хронических дерматозов (парапсориаз, экзема и атопический дерматит) приводим собственные клинические наблюдения.

Больная К., 1956 года рождения, поступила в клинику ГБУ СО «УрНИИДВиИ» для уточнения диагноза с жалобами на пятна и бляшки на коже груди, живота и спины, сопровождающиеся периодическим зудом и шелушением кожи.

Считает себя больной в течение 6–7 лет, когда впервые на коже груди и спины появились единичные пятна, без зуда и шелушения. В последующие 2–3 года отмечала уменьшение размеров и цвета пятен в летний период года. В 2016 г. при появлении кожного зуда и увеличении размеров очагов поражения кожи пациентка впервые обратилась к дерматовенерологу. За период с 2016 по 2017 г. в амбулаторном режиме больной были проведены две диагностические биопсии кожи, но результаты патоморфологических исследований не позволяли верифицировать диагноз. Больная находилась под наблюдением дерматовенеролога с предварительным диагнозом бляшечный парапсориаз, проводилось лечение H_1 -антигистаминными средствами, наружно-топическими глюкокортикостероидами. В результате проводимой

терапии достигались кратковременные периоды клинической ремиссии. За предыдущие несколько месяцев больная отметила появление новых пятен на коже и усиление интенсивности кожного зуда, в связи с чем была направлена в отделение хронических дерматозов ГБУ СО «УрНИИДВИИ».

Анамнез жизни, аллергоанамнез и профессиональный маршрут у больной без особенностей. Наследственность по онкопатологии и кожным заболеваниям неотягощена.

Локальный статус: непораженные участки кожных покровов физиологической окраски, нормальной влажности и тургора. Видимые слизистые влажные, физиологической окраски. На коже шеи, плеч, груди и верхней половины спины присутствуют буровато-красные пятна и бляшки округлой формы, диаметром до 3,5 см, с четкими границами и незначительным шелушением. На поверхности пятен и бляшек эскориаций нет, рост волос отсутствует. Дермографизм белый (рис. 11).

При КЛСМ наиболее инфильтрированной бляшки врачом-экспертом была проведена оценка наличия специфических патоморфологических признаков у больной К., степень выраженности которых составила: эпидермальная деструкция = 2 балла; микроабсцессы Потрие = 0 баллов; присутствие атипичных лимфоцитов в эпидермисе = 2 балла; присутствие атипичных лимфоцитов в дермо-эпидермальном соединении = 2 балла; потеря контура сосочков = 3 балла; присутствие атипичных лимфоцитов в дерме = 0 баллов.

Для проведения дифференциальной диагностики заболевания у больной К. были подставлены балльные значения соответствующих признаков в программу для автоматизированного определения вероятного диагноза и получено числовое значение, характерное для предварительной диагностики ГМ.

После подписания больной информированного согласия на проведение инвазивного исследования, в клинике ГБУ СО «УрНИИДВИИ» была проведена инцизионная биопсия кожи с того же участка кожи, где ранее выполнялась КЛСМ. Патоморфологическое исследование биоптата кожи больной коррелировало с патоморфологическими признаками, выявленными при проведении КЛСМ кожи: в верхних и средних отделах дермы присутствовал плотный, полосовидный, эпидермотропный инфильтрат из лимфоидных клеток разных размеров, «размывающий» дермоэпидермальную границу и проникающий в эпидермис, в котором прослеживалась очаговая деструкция.

На основании полученных результатов патоморфологического и иммуногистохимического исследований биоптата кожи больной К. был установлен диагноз: грибовидный микоз, IV стадия ($T_2N_0M_0V_0$). С целью назначения профильной терапии больная была направлена к гематологу.

Больной У., 1963 г. рождения, болеет в течение 3 лет, когда впервые обратил внимание на появление пятен на коже левой половины живота. Наблюдался у дерматолога по месту жительства с диагнозами экзема и парапсориаз. В 2017 г. в клинике ГБУ СО «УрНИИДВИИ» больному была проведена диагностическая биопсия кожи, но результат патоморфологического исследования биоптата кожи не позволил уточнить диагноз. На фоне лечения H1-антигистаминными препаратами и наружными топическими глюкокортикостероидами был достигнуто кратковременное улучшение. Через несколько месяцев при появлении кожного зуда и новых пятен на коже живота больной был повторно госпитализирован в отделение хронических дерматозов ГБУ СО «УрНИИДВИИ» для уточнения диагноза.

Локальный статус: кожный процесс имеет распространенный характер. На коже живота и спины присутствуют многочисленные буровато-розовые пятна и единичные умеренно инфильтрированные бляшки диаметром до 12,5 см, округлой формы, с четкими границами и шероховатой поверхностью. На поверхности пятен и бляшек отсутствует рост волос, имеются единичные эскориации с точечными геморрагическими корочками. Дермографизм белый (рис. 12).

При проведении КЛСМ участка кожи из наиболее инфильтрированной бляшки врачом-экспертом были выявлены только два специфических патоморфологических признака у больного У., степень выраженности которых составила присутствие атипичных лимфоцитов в эпидермисе = 1 балл; присутствие атипичных лимфоцитов в дермоэпидермальном соединении = 1 балл.

Результаты автоматизированного расчета суммарного диагностического индикатора для определения вероятного диагноза исключали вероятность наличия ГМ у данного больного и соответствовали предварительному диагнозу – хронический дерматоз.

Для уточнения диагноза больному была проведена инцизионная биопсия кожи с этого же участка кожи, где ранее выполнялась КЛСМ. На основании результатов патоморфологического и иммуногистохимического исследований биоптата кожи больному У. был установлен окончательный диагноз: крупнобляшечный парапсориаз.

Больная Х., 1966 г. рождения, поступила в клинику с жалобами на высыпания на коже шеи, предплечий и верхней половины спины, сопровождающиеся периодическим интенсивным зудом, шелушением и стягиванием кожи. Болеет с 12-летнего возраста, когда в течение 2–3 лет преимущественно в осенне-зимние периоды отмечала появление зудящих высыпаний, сухость кожи лица, предплечий и бедер. Наблюдалась у дерматолога по месту жительства с различными диагнозами: аллергический дерматит, экзема,

узловатая почесуха. В дальнейшем на протяжении последующих 18–20 лет изменений кожного покрова не наблюдала. С 36–37-летнего возраста больная вновь стала отмечать периодическое появление сухости кожи кистей, предплечий и лица. К дерматологу не обращалась, самостоятельно применяла различные смягчающие и увлажняющие наружные препараты. С ноября 2016 г. фиксирует появление бляшек на коже шеи, предплечий и спины.

Анамнез жизни, аллергоанамнез и профессиональный маршрут у больной без особенностей. Наследственность по кожным заболеваниям и онкопатологии не отягощена. Лимфатические узлы мягкие, безболезненные и подвижные при пальпации. При общем осмотре патологических отклонений по системам и органам не выявлено. Физиологические отправления в норме.

Локальный статус: непораженные участки кожных покровов физиологической окраски, нормальной влажности и тургора. Видимые слизистые влажные, физиологической окраски. Кожный процесс имеет распространенный характер, поражены шея, предплечья, верхняя половина спины, представлен очагами бледно-красной гиперемии кожи, диаметром до 7 см, с четкими границами и умеренной инфильтрацией. На поверхности очагов отсутствует рост волос, имеются экскориации с геморрагическими корками, незначительное мелкопластинчатое шелушение. Дермографизм белый (рис. 13).

В общем анализе мочи, общем анализе крови и иммунограмме отклонений не выявлено. В биохимической гепатограмме – повышение общего билирубина до 24,1 мкмоль/л. Комплекс серологических реакций к *Tеропета pallidum* отрицательный. Антитела к ВИЧ, гепатитам В и С не обнаружены.

Балльные значения патоморфологических признаков, выявленные у больной Х. при КЛСМ кожи, были использованы для автоматизированного расчета суммарного диагностического индикатора и соответствовали предварительному диагнозу – хронический дерматоз.

Последующее патоморфологическое исследование биоптата кожи у больной Х. позволило верифицировать диагноз – atopический дерматит, диссеминированная форма, стадия обострения.

Больной К., 1967 года рождения, госпитализирован в клинику для уточнения диагноза с жалобами на высыпания на коже груди, спины и верхних конечностей, сопровождающиеся интенсивным зудом кожи. Болеет в течение четырех лет, наблюдался у дерматолога по месту жительства с различными диагнозами: аллергический контактный дерматит, распространенная экзема, почесуха, патомимия. В 2017 г. хирургом в амбулаторном режиме больному была проведена диагностическая

биопсия кожи, но результат патоморфологического исследования не позволил уточнить диагноз. За предыдущие несколько месяцев больной отметил усиление интенсивности кожного зуда и появление новых распространенных высыпаний на коже, в связи с чем был направлен в отделение хронических дерматозов ГБУ СО «УрНИИДВиИ».

Анамнез жизни, алергоанамнез и профессиональный маршрут у больного без особенностей. Наследственность по онкопатологии и кожным заболеваниям не отягощена. При общем осмотре патологических отклонений по системам и органам не выявлено. Физиологические отклонения в норме.

Локальный статус: непораженные участки кожных покровов физиологической окраски, нормальной влажности и тургора. Видимые слизистые физиологической окраски, нормальной влажности. На коже спины, груди, верхней половины живота, плеч и предплечий присутствуют многочисленные бледно-красные пятна, папулезные и крупные опухолевидные образования диаметром до 3,5 см, округлой формы, с четкими границами. На их поверхности отсутствует рост волос, имеются эксориации с геморрагическими корочками. Дермографизм красный (рис. 14).

Лабораторные данные. В общем анализе мочи, общем анализе крови, биохимической гепатограмме и иммунограмме отклонений не выявлено. Комплекс серологических реакций к Tгеронета pallidum отрицательный. Антитела к ВИЧ, гепатитам В и С не обнаружены.

При проведении КЛСМ участка кожи из наиболее инфильтрированного опухолевидного образования на коже правого предплечья врачом-экспертом не был выявлен ни одного из изучаемых патоморфологических признаков, что соответствовало хроническому дерматозу. Для уточнения диагноза больному была проведена инцизионная биопсия кожи с того же участка кожи, где ранее выполнялась КЛСМ. На основании результатов патоморфологического исследования биоптата кожи и клиничко-анамнестических данных больному К. был установлен окончательный диагноз: хроническая распространенная экзема, пруригинозная форма, стадия обострения.

Описываемый способ предварительной диагностики ГМ и дифференцирования его от парапсориаза, экземы и атопического дерматита с помощью КЛСМ был применен в клинике ГБУ СО «УрНИИДВиИ» у 38 больных. В таблице 2 приведены данные проверки достоверности метода установления предварительного диагноза ГМ или хронического дерматоза с использованием экспертной оценки и последующей патоморфологической верификацией.

**Сопоставление правильности определения диагноза
у больных ГМ и хроническими дерматозами с помощью КЛСМ
с экспертной оценкой и патоморфологической верификацией
в ГБУ СО «УрНИИДВиИ»**

Группы больных	№ группы	Отнесены к группе I	Отнесены к группе II	Отнесены к группе III	% правильной диагностики	% диагностических ошибок
Обучающая выборка больных	I	27	0	0	100,0	0
	II	0	10	1	90,9	9,1
Контрольная экспертная оценка	I	27	0	0	100,0	0
	II	0	11	0	100,0	0

Примечание: группа I – больные ГМ, группа II – больные хроническими дерматозами (парапсориаз, экзема и атопический дерматит), группа III – больные, требующие дополнительных диагностических процедур для верификации диагноза

Как следует из представленной таблицы 2, достоверность подобного разделения больных составила в среднем 95,45 %, причем в группе больных хроническими дерматозами (группа II) только один больной атопическим дерматитом был отнесен в группу больных, требующих дополнительных диагностических процедур для верификации диагноза, тогда как все 27 больных I группы со 100 %-й вероятностью были правильно отнесены к группе больных ГМ. Совпадение результатов проведенных тестов на обучающей выборке с экспертной оценкой и патоморфологической верификацией диагноза у больных свидетельствует о специфичности разработанного способа дифференциальной диагностики заболеваний.

Таким образом, метод КЛСМ может быть успешно реализован в качестве предварительной диагностики при подозрении на ГМ, поскольку позволяет без нарушения целостности кожного покрова в короткий промежуток времени выявить специфические патоморфологические признаки изменения citoархитектоники эпидермиса и дермы, сопоставимые с аналогичными признаками при гистологических исследованиях биоптата кожи. Метод КЛСМ также является перспективным инструментом для оптимального выбора места проведения биопсии у пациентов с множественными поражениями кожи, объективизированной оценки динамики разрешения пролиферативного процесса в коже при проведении специфической терапии ПЛК.



Рис. 10. Больной В., диагноз: первичная лимфома кожи, грибовидный микоз, IIА стадия (T2N1M0B0)



Рис. 11. Клинические проявления заболевания у больной К.

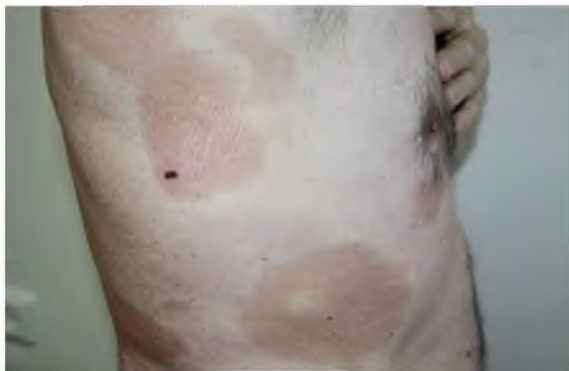


Рис. 12. Клинические проявления заболевания у больного У.



Рис. 13. Клинические проявления заболевания у больной Х.



Рис. 14. Клинические проявления заболевания у больного К.

5. МАРШРУТИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ЭТАПА ДЛЯ БОЛЬНЫХ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА РАЗВИТИЕ ПЕРВИЧНЫХ ЛИМФОМ КОЖИ

Учитывая многообразие клинических ситуаций, различные лабораторные и инструментальные возможности специализированных онкологической и гематологической служб, нами был разработан оптимизированный диагностический маршрут больного с подозрением на ПЛК (Патент № 98237 от 14.04.2016 г.).

Приведенная схема учитывает возможность для специалиста дерматовенеролога проведение диагностики ПЛК на клиническом и лабораторных этапах, взаимодействие с онкологами и гематологами для определения стадии процесса с использованием инструментальных методов диагностики (рис. 15).

Реализованное с участием ГБУ СО «УрНИИДВиИ» на территории Свердловской области междисциплинарное взаимодействие специалистов дерматовенерологов, гематологов и онкологов закреплено и проводится в соответствии с приказами Министерства здравоохранения Свердловской области, может быть примером для организации такого взаимодействия в территориях РФ.

В рамках реализации приказа Министерства здравоохранения Свердловской области от 28.01.2016 г. № 91-п «Об организации медицинской помощи взрослому населению Свердловской области по профилю «Онкология»» была внедрена региональная онкологическая информационная система «Онкор». Основной целью информационной системы является обеспечение эффективной сквозной информационной поддержки процесса оказания медицинской онкологической помощи.

В соответствии с МКБ-10 ПЛК относятся к классу С (С00-С97) и входят в группу С81-С96: «Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, которые обозначены как первичные или предположительно первичные». Все возможные опции информационной системы «Онкор» доступны для больных ПЛК, вне зависимости от места установления диагноза.

Данная система, помимо совершенствования полноты статистического учета онкобольных, контроля маршрутизации больных, мониторинга специализированной терапии и исходов заболеваний, позволяет регистрировать пациентов с подозрением на злокачественные новообразования и осуществлять их предварительную электронную запись на консультации к онкологу ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер».

Дерматолог

Онколог, гематолог

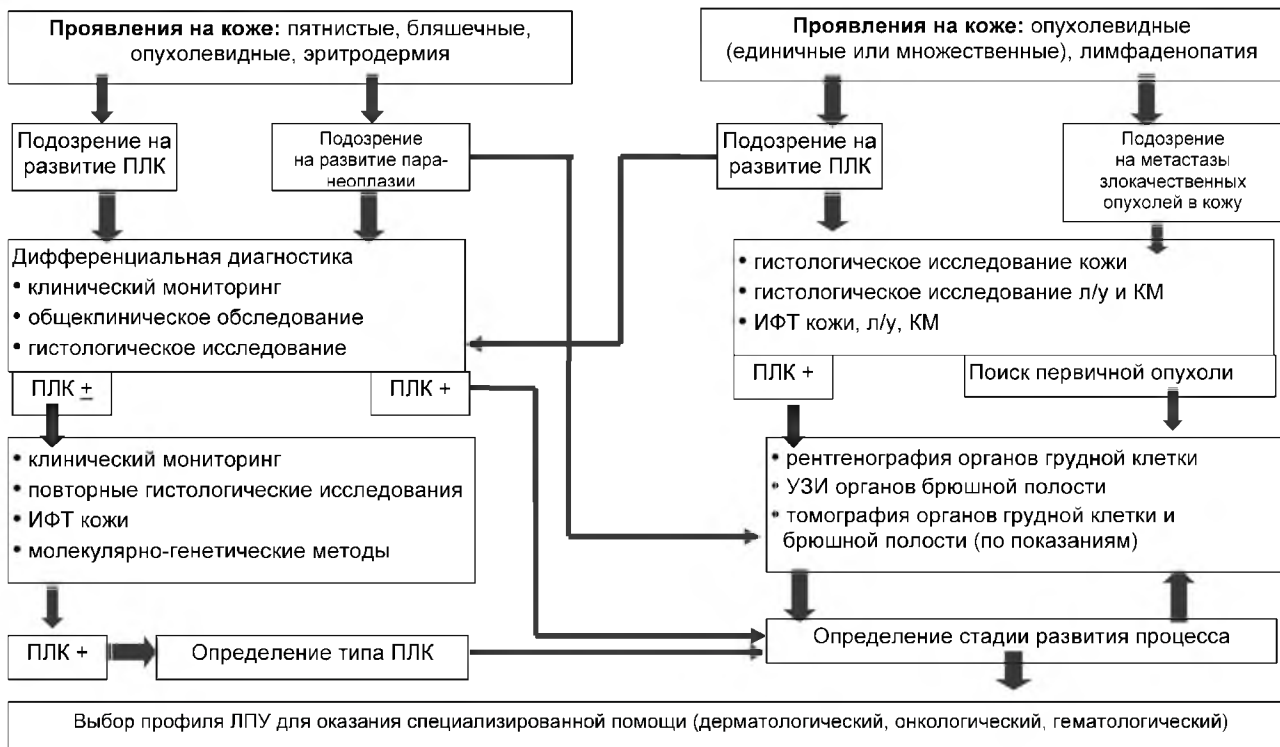


Рис. 15. Диагностический маршрут больного с подозрением на ПЛК

В целях учета и мониторинга оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями на территории Свердловской области реализуется пилотный проект «Информационное взаимодействие в целях учета оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями» (Приказ МЗ СО и ТФОМС СО № 893-п/221 от 31.05.2018 г.). В нем руководителям медицинских организаций, осуществляющих деятельность в сфере обязательного медицинского страхования на территории Свердловской области, предписывается обеспечить с отчетного периода (июнь 2018 г.) заполнение контрольного листа учета медицинской помощи, оказанной пациентам, страдающим злокачественными новообразованиями в соответствии с установленной формой (Приложение № 4). В этом приложении врачи-дерматовенерологи заполняют раздел «Подозрение на злокачественное новообразование», где указывают Ф. И. О. пациента, код диагноза по МКБ-10 и дальнейшую маршрутизацию пациента – направление к онкологу, на биопсию, на обследование с указанием метода верификации диагноза (лабораторная диагностика, инструментальная диагностика, лучевая диагностика, дорогостоящие методы лучевой диагностики). Причем в строке «Код диагноза по МКБ-10» на первом месте указывается код дерматологического диагноза (например: L41.4 – крупнобляшечный парапсориаз) и только затем – код диагноза с подозрением на онкозаболевание (например, C84.0 – грибовидный микоз).

Указанные информационные технологии или их аналоги, функционируют также в ряде территорий РФ, а участие в их работе специалистов дерматовенерологов представляется крайне рациональным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные определяют задачи по совершенствованию диагностики ПЛК, конечной целью которых является сокращение преддиагностического периода, раннее начало специфической терапии, позволяющей увеличить выживаемость пациентов, улучшить качество их жизни. В этом аспекте необходимым является повышение онконстороженности специалистов дерматовенерологов при первичном контакте в процессе клинической дифференциальной диагностики больных хроническими дерматозами неясного генеза, повышение диагностической активности специалистов дерматовенерологов, в том числе с максимальным использованием неинвазивных (конфокальная лазерная сканирующая микроскопия), патоморфологических и иммуноморфологических методов исследования. Актуальной является также разработка рациональной маршрутизации пациентов и междисциплинарного взаимодействия специалистов дерматовенерологов, гематологов и онкологов в процессе клинической диагностики, верификации и оказания медицинской специализированной помощи больным с подозрением на ПЛК и установленным диагнозом заболевания.

СПИСОК БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ССЫЛОК

1. Послание Президента РФ Федеральному Собранию от 01.03.2018 «Послание Президента Федеральному Собранию». URL: www.consultant.ru.
2. Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. № 204. URL: www.oncology-association.ru.
3. URL: www.oncology-association.ru.
4. Приказ Минздрава России от 15.11.2012 № 924н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “Дерматовенерология”». URL: <https://docviewer.yandex.ru/view/17784312/>
5. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных лимфомами кожи. URL: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001425846S/HTML/lezni-kozhi-i-pridatkov-kozhi/
6. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфолифферативных заболеваний / под рук. проф. И. В. Поддубной, проф. В. Г. Савченко М. : Медиа Медика, 2013. 104 с.
7. Дерматоонкология (злокачественные новообразования кожи, первичные лимфомы кожи) : атлас / Н. П. Малишевская, М. М. Кохан, А. В. Соколова, И. А. Куклин и др. ; под общ. ред. Н. В. Кунгурова. Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та, 2016. 168 с.
8. Паранеопластическая эритродермия / Н. П. Малишевская, С. С. Райцева, М. М. Кохан и др. // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2002. № 5. С. 9–12.
9. *Лезвинская Е. М., Вавилов А. М.* Лимфолифферативные опухоли кожи: руководство для врачей. М. : Практ. медицина, 2010. 366 с.
10. *Куклин И. А., Кохан М. М., Демидов С. М.* Первичные лимфомы кожи // Лечащий врач. 2018. № 5. С. 27–29.
11. *Молочков А.В., Ковригина А.М., Кильдюшевский А.В., Караулов А.В.* Лимфома кожи. М. : Издательство БИНОМ, 2012. 184 с.
12. Лимфомы кожи: диагностика и лечение / Ю. Е. Виноградова, Н. С. Поткаев, Д. Л. Виноградов. М. : Практ. медицина, 2014. 176 с.
13. Оптимизация диагностики и перспективы патогенетических исследований первичных лимфом кожи (обзор литературы) / Г. Д. Сафонова, М. М. Кохан, Н. В. Зильберберг и др. // Международ. журнал приклад. и фундамент. исследований. 2014. № 12. С. 264–268.
14. Диагностическая значимость метода конфокальной лазерной сканирующей in vivo микроскопии / А. А. Кубанова, А. А. Кубанов, В. А. Смольяникова и др. // Вестн. дерматологии и венерологии. 2015. № 3. С. 68–74.
15. Применение конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в биологии и медицине / А. И. Волков, Н. В. Фриго, Л. Ф. Знаменская и др. // Вестн. дерматологии и венерологии. 2014. № 1. С. 17–24.

Акт внедрения

учебного пособия для врачей «Оптимизированные подходы к диагностике первичных лимфом кожи», авторы: Куклин И. А., Кохан М. М., Кунгуров Н. В., Зильберберг Н. В., Цветков А. И., Сафонова Г. Д., Топычанова Е. П., Римар О. Г., Кузнецов И. Д.

1. Название документа: учебное пособие для врачей «Оптимизированные подходы к диагностике первичных лимфом кожи».

2. Дата начала внедрения: _____

3. Полное название лечебного учреждения, внедрившего пособие для врачей (республиканский, краевой, областной КВД, либо их филиалы, отделения, кабинеты, кафедры, вуз): _____

4. Форма внедрения (нужное подчеркнуть):

- тиражирование и рассылка методического материала;
- обучение специалистов;
- использование при обследовании и (или) лечении больных;
- проведение организационных и профилактических мероприятий.

5. Эффективность от внедрения пособия для врачей (нужное подчеркнуть):

- медицинская;
- экономическая;
- социальная.

6. Укажите, какие трудности Вами отмечены при использовании пособия для врачей

7. Имелись ли проблемы с воспроизведением на практике рекомендованных методов диагностики, какие? _____

Ф. И. О. и должность сотрудника учреждения, ответственного за внедрение:

Руководитель учреждения _____ / _____ /
МП Подпись Ф. И. О.

Заполненные акты внедрения (подпись руководителя, печать учреждения) просьба направлять по адресу: 620076, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, 8.