

Жуков А.С.

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ГРИБОВИДНОГО МИКОЗА

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»
Минобороны России, 194044, г. Санкт-Петербург, Россия

Грибовидный микоз (ГМ) – самая распространенная Т-клеточная лимфома кожи. Заболевание встречается в любом возрасте и в своем классическом варианте проявляется тремя стадиями: пятнистой, бляшечной и опухолевой.

В большинстве случаев болезнь существенно не влияет на качество и продолжительность жизни. Доля больных I стадией ГМ составляет 85%, а риск прогрессии в опухолевую стадию достигает не более 2%. В то же время у 15–20% больных ГМ является основной причиной смерти. На настоящий момент накоплен большой объем сведений по факторам, влияющим на прогноз ГМ.

Доказано, что пожилой возраст, мужской пол, темный цвет кожи и наличие лимфаденопатии – неблагоприятные прогностические факторы болезни. Установлено, что койкилодермический, гипопигментный варианты и ГМ, ассоциированный с лимфоматоидным папулезом, протекает благоприятно. В то же время установлен плохой прогноз у больных фолликулярной формой ГМ.

При гистологическом исследовании кожи больных ГМ обнаружение крупноклеточной трансформации, больших микроабсцессов Потрие (содержащих 10 атипичных лимфоцитов и более) и атипичных лимфоцитов существенно снижает показатели выживаемости таких больных.

Проведение иммуногистохимического исследования позволило рассчитать показатели выживаемости больных ГМ на основании оценки показателей экспрессии клеток микроокружения опухоли.

Составляющие околоопухолевый инфильтрат дендритные клетки (Langerin⁺, CD1a⁺-клетки и др.) выполняют функцию регулирования баланса между иммунным ответом и иммунологической толерантностью. К. Meissner и соавт. установили положительную корреляционную связь между количеством клеток Лангерганса и выживаемостью больных ГМ, выявив более благоприятные показатели при увеличении количества CD1a⁺-клеток в эпидермисе.

Кроме дендритных клеток, в патогенез лимфом кожи вовлечены Т-регуляторные клетки (foxp3⁺). Увеличение выживаемости больных ГМ ассоциировано с повышенным содержанием Т-регуляторных клеток в пораженной коже.

CD8⁺-клетки в кожных высыпаниях больных ГМ активируются и экспрессируют цитотоксические протеины, проявляющие противоопухолевые свойства. При определении иммунофенотипа опухолевых клеток обнаружено, что детекция менее чем 20% CD8⁺-клеток в дермальном инфильтрате ассоциирована с ухудшением прогноза болезни.

Для оценки пролиферативной активности клеток в настоящее время используют протеин Ki-67, циклин D1 и белок MCM. В ходе проведенных исследований удалось обнаружить, что повышенные показатели экспрессии маркера MCM-3 ассоциированы с более

частыми рецидивами и внекожным распространением, а увеличение экспрессии маркеров Ki-67 и MCM-3 коррелирует с укорочением периода выживаемости больных ГМ.

Установлено, что выявление повышенного уровня экспрессии гетеродимерного гликопротеида – кластерина у больных ГМ ассоциировано со снижением показателей выживаемости.

При проведении биохимических исследований удалось выявить, что увеличение показателей ЛДГ, β₂-микроглобулина, растворимого интерлейкина-2 и иммуноглобулина E выше нормативных показателей являются независимыми предикторами уменьшения общей выживаемости и увеличения риска прогрессии заболевания. Также доказано, что при концентрации β₂-микроглобулина в сыворотке крови более 1,8 мг/л определяется снижение медианы выживаемости и увеличение риска прогрессии ГМ.

Применение ПЦР позволило установить, что обнаружение идентичного клона лимфоидных клеток в крови и коже ассоциировано с ухудшением прогностических показателей больных ГМ. Кроме того, выявлено, что экспрессия гена *CDKN1C* связана с хорошим прогнозом заболевания, в то время как увеличение экспрессии гена *AHI1* наблюдается при агрессивном течении болезни. В аналогичной работе определено улучшение прогноза у больных с выявленной инактивацией гена *CDKN2A-CDKN2B*.

Показано, что хромосомная нестабильность генома, которая проявляется в потере или приобретении участков хромосом, будет свидетельствовать об уменьшении продолжительности жизни таких больных. Кроме того, W. Lin и соавт. выявили, что амплификации на 4q12 (включающая KIT), 7p11.2 (включающая EGFR) и 17q25.1 могут быть ассоциированы с рефрактерностью к проводимой терапии у больных ГМ.

Для определения прогноза ГМ наиболее востребованным является TNMB-стадирование, которое используют для риска адаптивного подхода в лечении больных ГМ. Стадирование и определение прогноза проводят согласно рекомендациям ISLE-EORTC, которые отражены в «Российских рекомендациях по лечению кожных и венерических больных».

Кроме TNMB-стадирования, актуальным на сегодня является Международный прогностический индекс лимфом кожи – Cutaneous Lymphoma International Prognostic index (CLIPi). При его расчете для ранних стадий ГМ неблагоприятными маркерами будут: мужской пол, возраст старше 60 лет, наличие высыпаний на теле в виде бляшек, вовлечение в процесс волосяных фолликулов и лимфатических узлов (N1 и выше). Для поздних стадий выявлены следующие факторы: мужской пол, возраст старше 60 лет, вовлечение крови (B1/B2), лимфатических узлов (N2/N3) и висцеральных органов.

Кроме перечисленных многочисленных маркеров, позволяющих предсказать течение болезни, важным является факт отсутствия полной ремиссии после первого курса проведенной терапии ГМ. При этом определяется ухудшение прогноза заболевания.

Перспективным является математическая оценка прогностической значимости каждого фактора, а

также их совместного влияния на различные показатели течения заболевания. Установление комбинации данных маркеров может быть полезным для создания прогностических моделей и на их основе выявления пациентов с клинически ранними стадиями ГМ и высоким риском прогрессии заболевания.

Землякова С.С., Андропова Н.В., Лосева О.К., Гладько В.В

СИФИЛИС И РАК

Кафедра кожных и венерических болезней с курсом косметологии Института медико-социальных технологий ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств» Минобрнауки России, 125080, г. Москва, Россия

Материал и методы. Ретроспективный анализ историй болезни пациентов с целью выявления взаимосвязи развития злокачественных опухолей и регистрации позитивных серологических реакций при диагностике на сифилис проведен на базе профильных клинических отделений Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко. Он обнаружил положительные реакции с трепонемными антигенами, выявляемые в РПГА, ИФА (IgG) и реакции иммунофлюоресценции (РИФ) у 18 (10%) больных. Реакции с нетрепонемным антигеном были отрицательными в РМП у 16 из 18 пациентов. В группе было 12 мужчин и 6 женщин в возрасте от 22 до 83 лет.

Результаты. У 12 пациентов-мужчин преобладали онкоурологические ($n = 4$) – 1-я группа и онкогематологические заболевания ($n = 4$) – 2-я группа, а также опухоли головы и шеи ($n = 3$) – 3-я группа. Рак легкого встречался с минимальной частотой ($n = 1$) – 4-я группа. Отсутствие сифилиса в анамнезе, отрицательная РМП и очень низкая позитивность в РПГА (титры от 1:20 до 1:80) встречались в 1-й и 3-й группах соответственно и расценивались как ложноположительные (ЛПР). У молодых пациентов из 2-й группы в возрасте 42 лет и 31 года и 63-летнего пациента развитию хронического лимфолейкоза ($n = 3$) и неходжкинской лимфомы ($n = 1$) предшествовал недавний ранний и поздний скрытый сифилис ($n = 2$) и вторичный ($n = 1$) сифилис. Титры в РПГА у них составили 1:320 и 1:640 в сочетании со слабопозитивной РМП у 2 больных. У 3 пациентов-мужчин из этой группы отмечено вирусное ко-инфицирование (ВЭБ, ЦМВ) и хронический обструктивный или необструктивный бронхит. У единственной 36-летней больной этой группы, страдающей волосато-клеточным лейкозом, был давний сифилис. Сифилис в анамнезе с давностью 22 года у больного из 4-й группы, страдающего раком легкого и многососудистым поражением коронарного русла, потребовавшим проведения аортокоронарного шунтирования и стентирования, сопровождался тиром в РПГА 1:160.

Сифилис с аналогичной давностью в анамнезе был отмечен у 1 больной, страдающей раком молочной железы, – 1-я группа ($n = 3$). У других 2 пациенток этой группы ЛПР предшествовали развитию рака за 10 и 20 лет. Сифилис в анамнезе с давностью в 5 лет предше-

ствовал развитию рака щитовидной железы у больной 22 лет. Титр в РПГА составлял 1:160, как и у 1 больной 43 лет с диагностированным раком легкого.

Нами была обнаружена неожиданная взаимосвязь положительных реакций с трепонемными антигенами у мужчин, больных разными формами рака, и их группами крови по системе АВ0. У 10 из 12 отмечена 0 и А, только у 2 больных – В. У женщин 0/А и В/АВ встречались с одинаковой частотой ($n = 3$ и $n = 2$; $n = 1$ – ND). Независимо от пола у 2 мужчин и 1 женщины рак щитовидной железы ассоциировался с группой крови 0, онкогематологические заболевания – с 0 ($n = 1$) и А ($n = 3$). С группой крови ассоциировались поражение печени в виде жирового гепатоза (рак почки у мужчины с ожирением), гепатомегалии (хронический лимфолейкоз) и метастатического ее поражения (рак молочной железы у 1 больной с метастазами в другую молочную железу). С группой крови АВ – цистаденомы яичников у 1 больной, страдающей раком молочной железы и имеющей давний сифилис в анамнезе.

Выводы

1. Злокачественные новообразования, преимущественно онкоурологические и онкогематологические, опухоли головы и шеи, в сочетании с позитивностью реакций с трепонемными антигенами в 2 раза чаще встречаются у мужчин (12 против 6).

2. У 67% пациентов-мужчин с онкологической патологией отмечены ЛПР на сифилис: их титр в РПГА был низким (от 1:20 до 1:80), что сочеталось с отрицательным ответом на нетрепонемный антиген в РМП и отсутствием сифилиса в анамнезе.

3. Онкогематологические заболевания у мужчин ассоциировались с недавними или поздними формами сифилиса и диагностическими титрами в РПГА (1:320 и 1:640), тогда как гендерным ракам предшествовали ЛПР или ассоциировались с заболеванием: у женщин – рак молочной железы, у пожилых мужчин – рак простаты.

4. У 10 из 12 пациентов-мужчин поровну отмечены группы крови 0/А, а при раке щитовидной железы встречалась только группа 0 независимо от пола.

5. Вероятная перекрестная реактивность анти-А-антител (β -изогемагглютинины) групп крови АВ0 и трепонемных антигенов требует изучения и может использоваться в клинической практике.