УДК 616.5 – 078.33

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПЕРВИЧНЫХ ЛИМФОМ КОЖИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Сафонова Г.Д., Кохан М.М., Зильберберг Н.В., Римар О.Г., Куклин И.А.

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Минздрава России», Екатеринбург, e-mail:galdm@mail.ru

Статья посвящена анализу данных современной литературы по вопросу применения иммуногистохимических (ИГХ) исследований в диагностике заболеваний кожи. Показано, что ИГХ подходы наиболее успешно используются в диагностике лимфопролиферативных поражений кожи, при дифференцировании их с хроническими дерматозами, имеющими общие как клинические, так и морфологические признаки. Подчеркивается положение о важном значении не только обоснованности и полноты подбора панели иммунологических маркеров, но и высокой достоверности при оценке результатов ИГХ-исследований. Необходимыми условиями при этом являются стандартизация выполняемых исследований и квантифицированная оценка результатов, что открывает возможность использования данной методологии при научных исследованиях патогенетических особенностей развития первичных лимфом кожи (ПЛК).

Ключевые слова: кожа, лимфопролиферативные заболевания, лимфомы кожи, хронические дерматозы, диагностика, иммуногистохимические исследования

OPTIMIZATION OF DIAGNOSIS AND PROSPECTS FOR PATHOGENETIC STUDIES OF PRIMARY SKIN LYMPHOMAS (REVIEW)

Safonova G.D., Kokhan M.M., Zilberberg N.V., Rimar O.H., Kuklin I.A.

FGBU «Ural scientific research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology» of Ministry of health of Russia, Yekaterinburg, e-mail:galdm@mail.ru

The article contains review of modern literature about using of immunohistochemical methodology in the diagnosis of skin diseases, particularly in skin lymphoproliferational lesions. It is shown that immunohistochemical metod is the most successful approach in the differentiation of primary cutaneous lymphomas and chronic dermatoses, with have common clinical and morphological features. Emphasizes the position of the importance of not only the reasonableness and completeness of the selection panel of immunological markers, but high confidence in the assessment results the tissues researches. The standardization of the performed studies and quantified evaluation of the results of immunohistochemical methodology are actual, necessary and opens the possibility of using this method in scientific researches, including pathogenetic features of development of primary lymphomas of the skin.

Keywords: skin, lymphoproliferative disorders, primary lymphomas, chronic dermatoses, diagnosis, immunohistochemical study

Актуальной и важной проблемой в дерматологии является своевременная нозологическая диагностика заболеваний кожи, что в условиях наблюдаемого патоморфоза хронических дерматозов, таких как псориаз, атопический дерматит, хроническая экзема, представляется сложной задачей для специалиста-дерматовенеролога [4, 18].

Особенно сложной и ответственной задачей представляется диагностика лимфопролиферативных заболеваний кожи, когда установление правильного диагноза злокачественной лимфомы определяет путь к назначению специфической терапии, предотвращает прогрессирование процесса, в том числе с развитием летальных стадий заболевания [7]. Определение локализации и биологической сущности неопластического процесса у пациентов с лимфомами кожи является ключевым моментом, так как в большинстве случаев первичные лимфомы кожи (ПЛК) и их системные аналоги имеют сходные гистологические, иммунологические и генетические признаки, но при этом характеризуются различным течением и требуют разных подходов в лечении [23, 29, 30].

Спектр лимфопролиферативных заболеваний кожи в целом является неоднородным и включает доброкачественные псевдолимфомы (27,0%), ПЛК (53,0%), парапсориазы (12,0%) и «клональные» псевдолимфомы с неясным злокачественным потенциалом (8,0%) [3].

ПЛК кожи составляют до 2,0% от всех кожных заболеваний дерматологического профиля, по частоте встречаемости занимают второе место среди экстранодальных лимфом и представлены в подавляющем большинстве опухолевыми пролифератами в коже, состоящими из Т-лимфоцитов, то есть Т-клеточными лимфомами кожи (ТКЛК) [7, 8, 25].

Сложность постановки диагноза ПЛК обусловлена полиморфизмом клинической картины, имитирующей различные хронические доброкачественные заболевания кожи [11, 25]. Гистологические признаки

пораженной кожи имеют черты хронического неспецифического воспаления [5, 24, 26]. Дифференцирование между ранними стадиями грибовидного микоза (ГМ) и воспалительными дерматозами является наиболее сложным, базируется на следующих гистологических симптомах: наличие в эпидермисе единичных лимфоцитов, окруженных светлым перинуклеарным ободком, повышенное количество единичных лимфоцитов в эпидермисе при отсутствии спонгиоза («диспропорциональный эпидермотропизм»), наличие лимфоидных клеток, располагающихся цепочкой в базальном ряду эпидермиса, наличие чешуйко-корок в роговом слое, размер эпидермальных лимфоцитов больше, чем дермальных, фиброз и/или отек сосочковой части дермы, наличие в инфильтрате атипичных лимфоидных клеток с церебриформными ядрами [3, 15].

Дифференцировать ТКЛК необходимо, в первую очередь, с тяжелыми формами атопического дерматита в его взрослой фазе развития, почесухой взрослых, хронической экземой, псориазом и парапсориазами, вторичными эритродермиями. Детальное изучение кожных поражений при ПЛК на различных этапах наблюдения за больными в процессе клинического мониторирования, выявление диагностически значимых симптомов, сопоставление их с таковыми при хронических доброкачественных дерматозах, позволяет разработать алгоритм дифференциальной диагностики между данными заболеваниями, что имеет значение в связи с существенными различиями в тактике ведения больных с лимфомами кожи и хроническими дерматозами [21].

Гистологические исследования биоптатов кожи выполняются в наиболее сложных случаях, в частности, при подозрении на наличие лимфопролиферативного процесса. Возможность установления диагноза ПЛК только клиническими методами не превышает 50,0%, при использовании гисто- и цитоморфологических методов, при повторных в динамике заболевания гистологических исследованиях точность диагностики увеличивается лишь до 75,0%. Изучение иммунологических характеристик клеток, составляющих субстрат болезни в коже, то есть иммунофенотипирование (ИФТ) клеточного пролиферата повышает возможность диагностики лимфом кожи до 90,0%, является обязательным дополнением к клиническим и гистологическим данным, значительно расширяющим возможности ранней диагностики ПЛК [10, 14, 25].

Тарасенко Ю.Г. в диссертационном исследовании, выполненном в 2008 г. показала, что совпадение диагнозов, поставленных врачами при первичном осмотре и после полноценного обследования больных с подозрением на лимфопролиферативные заболевания кожи, имело место только в 1/3 случаев. Диагноз ТКЛК был подтвержден у 17,9% больных. С другой стороны, ПЛК выявлены у 2/3 больных с предварительными диагнозами хронических доброкачественных дерматозов. Наиболее часто ТКЛК имитировали: эритродермическая форма псориаза (76,9%), бляшечный парапсориаз (77,8%), атопический дерматит в форме эритродермии Хилла (57,1%), распространенная истинная экзема (50,0%) и почесуха взрослых (50,0%). Диагноз псевдолимфом кожи подтвержден у 2/3 больных. ТКЛК почти в половине случаев (46,4%) диагностировались на поздних стадиях (III и IV). Преобладали больные с ГМ (87,8%), при этом классическая форма лидировала и была диагностирована у 41,7% пациентов. Наибольшая продолжительность диагностического периода наблюдалась при пойкилодермической форме ГМ (101,7 ± 25,9 мес.) и была в 2 раза короче при классической форме, в 3 раза – при эритродермической. Отмечается, что характерными для ТКЛК являются следующие иммунофенотипические маркеры: CD3+, CD4+, CD5+, CD8-, CD20-, CD25-; для В-клеточных лимфом кожи (ВКЛК) – CD20+, CD22+, CD37+, CD38+. Автор считает, что ИГХ-метод диагностики ПЛК наиболее информативен и позволяет поставить диагноз уже на ранней стадии заболевания, при этом его высокая стоимость оправдана, так как затраты на выполнение ИГХ-анализа кожи соизмеримы со стоимостью нерациональной терапии при неправильно поставленном диагнозе [21].

К настоящему времени констатируется, что ИГХ-метод исследования является одним из основных подходов в диагностике лимфопролиферативных заболеваний кожи, наряду с клиническим и гистологическим [11, 15, 22]. Данный метод имеет значение не только для подтверждения клинического диагноза, но и позволяет определить стадию опухолевой прогрессии (выявление аберрантного фенотипа). В задачи ИГХ-исследования входят определение фенотипа опухолевых клеток (T, NK или B), определение степени их зрелости (опухоли из клеток-предшественников или опухоли с периферическим, «зрелым» фенотипом), функциональных особенностей опухоли (пролиферативная активность, возможная устойчивость к цитостатикам), наличия клонального опухолевого роста (для ВКЛК – исследование экспрессии легких цепей иммуноглобулинов) [19]. При проведении иммуноморфологического

исследования клеток используются иммунофлюоресцентный и иммуноферментный методы. Основной спектр моноклональных антител, принятый в диагностике лимфопролиферативных заболеваний по системе CD, содержит более десяти маркеров. Клеточные антигены могут иметь различную локализацию: ядерную, мембранную, цитоплазматическую, в области аппарата Гольджи и т.д. Отмечается, что универсальной оценки для всех антител нет, исследователи используют, как правило, качественную оценку реакции, *с* применением критериев «отрицательная/положительная реакция», при этом степень выраженности обозначается условно с использованием от 0 до 3–5 знаков «+» [11].

Как правило, специалист, проводящий и оценивающий ИГХ-реакции, использует описательные, качественные приемы оценки выраженности окрашивания. Из числа полуколичественных методов и критериев оценки ИГХ-маркеров описаны методики с использованием критериев и суммарной бальной оценки. Методика с использованием критериев предполагает следующие условные (субъективные) оценки: «0» – отсутствие окрашивания или окрашивание менее 10% опухолевых клеток с любой интенсивностью; «1 +» – слабое неполное мембранное окрашивание более 10% опухолевых клеток; «2 +» – от слабого до умеренного окрашивания всей цитоплазматической мембраны более 10% опухолевых клеток; «3 +» – сильное окрашивание всей цитоплазматической мембраны более 10% опухолевых клеток. Методика суммарной бальной оценки состоит из двух разделов, где раздел «а» – доля окрашенных опухолевых клеток от 0 до 5 баллов (0 баллов – отсутствие окрашивания; 1 балл – количество окрашенных клеток > 0, но меньше 1/100; 2 балла – от > 1/100 до 1/10; 3 балла – от > 1/10 до 1/3; 4 балла – от > 1/3 до 2/3; 5 баллов – от > 2/3 до 1); раздел «б» – оценка интенсивности окраски (от 0 до 3 баллов). Далее вычисляют суммарный балл, состоящий из доли и интенсивности окраски изучаемых клеток [6, 12].

С целью улучшения процесса диагностики необходима объективизация в оценке результатов патоморфологических и ИГХ-исследований, в частности, использование количественной оценки клеточных структур, их размеров и плотности, степени позитивности ИФТ-маркеров на стандартной площади среза кожи. При этом важными составляющими являются все этапы работы с материалом – от планирования исследования до выполнения статистической обработки. Особое значение придается подготовке материала и соблюдению принципа сохранения признаков патологического процесса на различных уровнях морфологического исследования [1]. Диагностика ПЛК в первую очередь базируется на данных морфологии, поэтому правильная фиксация и проводка, изготовление тонких срезов, хорошее окрашивание являются обязательными условиями, значение которых нельзя недооценивать [8]. Наряду с большой значимостью подготовки качественного первичного материала важным моментом является стандартизация условий, что вполне достижимо при использовании современного оборудования, которым должны быть оснащены патоморфологические подразделения кожно-венерологических учреждений в соответствии с приказом МЗ РФ № 924н от 15 ноября 2012 г., приложение № 17, утверждающим «Порядок оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология».

Учитывая необходимость комплексного подхода к постановке диагноза ПЛК, включающего использование клинического, пато- и иммуноморфологического методов, основанных на стандартизованных фактических данных, актуальным является внедрение в медицину математических методов анализа и создание компьютерных программ, позволяющих своевременно диагностировать данную группу заболеваний [1, 2].

В большинстве представленных в печати современных работ в той или иной мере используются количественые методы исследований. Так, для ранней диагностики лимфом кожи Тарасенко Ю.Г. (2008 г.) разработана математическая модель на основе нейронной сети. Применение ее на практике позволило сократить продолжительность диагностического периода при ТКЛК на 6,7 мес., при В-клеточных лимфомах – на 5,4 мес. Увеличилось в 1,4 раза количество больных ТКЛК (77,8%), диагностированных на II стадии заболевания [21].

Овсянниковой Г.В. (2009) разработан алгоритм диагностического обследования больных с различными клинико-морфологическими вариантами ТКЛК. Показано, что наиболее достоверно диагноз устанавливается по совокупности клинико-морфологической картины, ИГХ-исследования и молекулярно-биологического метода (ПЦР). Среди 65 больных ТКЛК доля ГМ составила 53 (81,5%), его варианты – фолликулотропный ГМ, педжетоидный ретикулез, синдром гранулематозной «вялой» кожи – от 1,5 до 3,0%; синдром Сезари – до 4,6%, при этом диагностировались и другие формы ПЛК, поименованные в классификации WHO/EORTC (2006 г.) с учетом ИФТ-профиля опухоли [14].

Белоусова И.Э. (2010) подчеркивает, что количественные оценки диагностической

значимости клинических, гистологических, иммуногистохимических и молекулярно-биологических признаков отдельных форм лимфопролиферативных заболеваний кожи позволяют дифференцировать их в группах заболеваний сходной клинической картины и/или гистологического строения [3].

В работах Скрек С.В. (2011), Разнатовского К.И. и соавт. (2012) обозначены приоритеты в применяемых методах диагностики. Авторы считают, что морфологический (гистологический и ИГХ) метод исследования является наиболее информативным в лабораторной диагностике ПЛК и позволяет верифицировать диагноз у 69% больных первичными ТКЛК и у 78% больных первичными ВКЛК. Кроме того, авторы полагают, что ИГХ-метод диагностики может быть рекомендован для прогнозирования течения ГМ; о наличии опухолевой прогрессии и трансформации ГМ может свидетельствовать появление абберантного фенотипа Т-лимфоцитов. При этом диагностический алгоритм для выявления больных ПЛК на разных стадиях заболевания должен состоять из совокупной оценки данных клинического, гистологического и ИГХ исследований, лишь в некоторых случаях, (таких как подозрение на синдром Сезари) этот комплекс должен быть дополнен ПЦР [17, 19].

Остаются мало исследованными вопросы дифференциальной диагностики лимфом кожи и парапсориазов. До настоящего времени неясно, является ли мелкобляшечный парапсориаз воспалительным дерматозом, который имеет потенциал развития в ГМ, или представляет собой форму ГМ [22]. Дифференциальная диагностика между пятнистой стадией ГМ и крупнобляшечпым парапсориазом представляет объективные трудности, отличить заболевания по клиническим, гистологическим и ИГХ признакам практически невозможно. Отсутствуют критерии, позволяющие прогнозировать трансформацию крупнобляшечного парапсориаза в лимфому кожи [25].

Жуковым А.С., Белоусовой И.Э. и соавт. (2014) представлены результаты изучения пролиферативной активности лимфоцитов в коже больных ГМ и бляшечным парапсориазом. Установлено, что коэффициент эпидермо-дермального отношения пролиферативной активности клеток (Ki-67 +) кожи у больных ГМ всех стадий ниже, чем у здоровых людей и пациентов с парапсориазом. Индекс пролиферативной активности клеток при ГМ бляшечно-опухолевой стадии выше, чем у больных бляшечным парапсориазом. Количество CD3 + Ki-67 + клеток у больных ГМ пятнистой и бляшечно-опухолевой стадии выше, чем у здоровых и пациентов с бляшечным парапсориазом. Авторы считают, что на современном этапе остается актуальной проблема поиска новых ИГХ-маркеров и методов оценки их экспресии [22].

Известно, что уровень экспрессии Ki-67 увеличивается при прогрессировании ГМ [28]. В статье Олисовой О.Ю., Грабовской О.В. и др. (2013 г.) приведено описание клинического наблюдения ТКЛК. Показана сложность диагностики в связи с полиморфизмом клинической картины, имитирующей различные хронические заболевания кожи: на протяжении 3 лет заболевание кожи у женщины 77 лет напоминало клиническую картину красной волчанки, саркоидоза, многоформной экссудативной эритемы, проявляясь различной пятнисто-бляшечной сыпью. Лишь при появлении узловых высыпаний была диагностирована ТКЛК, подтвержденная ИГХ-исследованиями с применением моноклональных антител CD3, CD4, CD5, CD8, CD20 и Ki-67. Индекс пролиферации в данном наблюдении составил 55,4% [20].

Подобные исследования, содержащие исчисление различных индексов (соотношений) маркированных лимфоцитов эпидермиса и дермы, возможны при цифровом подсчете изучаемых клеток, что часто проводится вручную (в процентном отношении на 100 изученных клеточных объектов). В последнее время наблюдается тенденция к использованию в работе исследователей специализированных компьютерных программ, позволяющих в автоматическом режиме оценить степень выраженности позитивной окраски ИГХ-маркеров в тканях: «ImageJ» (USA), «Ariol SL50» (Great Britain), «Leica Qwin 500C» (Germany), «Видеотест-Морфология 5.2» (Россия) [16, 22, 27].

Необходимо дальнейшее совершенствование программ для анализа результатов ИГХ-исследований с целью минимизации ручного выделения объектов, использования прецизионной, настраиваемой цветовой сегментации в автоматическом режиме. Подобные опции предусмотрены, в частности, в автоматизированной системе морфометрического анализа «SIAMS-Photolab» (Россия). Разработана α-версия модуля колорометрической 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 пролифера-та дермы у больных различными стадиями и формами ТКЛК [13].

Автоматизированная и стандартизированная оценка результатов ИГХ-анализа биоптатов кожи, основанная на прецизионной квантифицированной колорометрии, открывает широкие возможности перспективных научных исследований по данной тематике с расширением базы знаний в области своевременной диагностики редко встречающихся форм лимфом кожи, их онкогенного потенциала; изучения патогенеза развития ПЛК на основании количественных подходов в оценке выраженности, структуры и цитоархитектоники эпидермальной и дермальной лимфоидной инфильтрации, выявлении характера и выраженности активности пролиферативных и оппозитных процессов (готовность к апоптозу, свершившийся апоптоз, локальная клеточная цитотоксичность) и разработка на основании полученных данных прогностических критериев течения ПЛК, адекватности применяемой терапии.

Таким образом, к настоящему времени общепризнано, что наряду с клиническими наблюдениями ИГХ-метод является наиболее важной составляющей комплексных исследований при установлении диагноза лимфопролиферативных заболеваний кожи. Использование количественной оценки данных иммунофенотипирования клеток позволяет объективизировать диагностический процесс, что соотносится с современными критериями доказательной медицины и положительно влияет на своевременность и точность постановки диагноза, а также открывает новые возможности в изучении фундаментальных вопросов возникновения и прогрессирования злокачественной лимфопролиферации в коже.

Список литературы

1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии: Учебное пособие. – М.: Медицина, 2002. – 240 с.: ил.

2. Алгоритмы клинико-лабораторной диагностики злокачественных лимфом кожи / Н.В. Кунгуров, М.М. Кохан, С.В. Сазонов, Т.Ю. Азовская, И.А. Куклин // Вестн. дерматол. венерол. – 2002 – № 6. – С. 16–19.

3. Белоусова И.Э. Клинико-морфологическая дифференциальная диагностика первичных лимфом кожи, псевдолимфом кожи и парапсориазов: Автореф. дис. докт. мед. наук. – СПб, 2010. – 34 с.

4. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Алгоритм наружной терапии дерматозов сочетанной этиологии. // Фармакотерапия в дерматовенерологии. – 2011. – № 5. – С. 146–152.

5. Доронин В.А. Диагностика и лечение первичных Т-клеточных лимфом кожи // Лечащий врач. – 2007. – № 5. – С. 75–77.

6. Иванцов А.О. Возможности иммуногистохимического исследования в диагностике опухолей / А.О. Иванцов, Д.Е. Мацко // Практическая онкология. – 2011. – Т. 12, №4. – С. 85–193.

7. К вопросу об организации взаимодействия кожно-венерологической и онкологической служб по оказанию специализированной помощи больным со злокачественной патологией кожи / Н.В. Кунгуров, Н.П. Малишевская, М.М. Кохан // Совр. проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебн. косметологии. – 2010. – №1. – С. 5–9.

8. Криволапов Ю.А., Леенман Е.Е. Морфологическая диагностика лимфом. – СПб.: «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2006. – 208 с.: ил.

9. Лезвинская Е.М., Овсянникова Г.В. Злокачественные лимфомы кожи // Consilium medicum, «Дерматология» – приложение. – М., 2005. – С. 7–14.

10. Лезвинская Е.М., Овсянникова Г.В., Гуревич Л.Е. Иммунофенотипорование в диагностике злокачественных лимфом кожи // Российск. журн. кожн. и венерич. болезней, 2007. – № 1. – С. 4–10.

11. Лезвинская Е.М. Лимфопролиферативные опухоли кожи: руководство для врачей / Е.М. Лезвинская, А.М. Вавилов. – М.: Практическая медицина, 2010. – 366 с.

12. Мацко Д.Е., Шелехова К.В. Современные методы в практической онкоморфологии // Практическая онкология. – 2007. – Т.8, № 4. – С. 182–187.

13. Морфометрическая характеристика ядер дермальных лимфоцитов у больных атопическим дерматитом и Т-клеточной злокачественной лимфомой кожи / Н.В. Кунгуров, М.М. Кохан, И.А. Куклин, Г.Д. Сафонова, Р.М. Кадушников // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8. – С. 350–354.

14. Овсянникова Г.В. Современные методы комплексной диагностики злокачественных лимфом кожи: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2009. – 21 с.

15. Оценка значимости гистологических, иммуногистохимических и клинических данных в диагностике лимфопролиферативных заболеваний кожи методом межэкспертного согласия / И.Э. Белоусова, Д.В. Казаков, А.В. Самцов, В. Кемпф // Архив патологии – 2004. – № 2. – С. 11–16.

16. Применение метода автоматизированной морфометрической оценки экспрессии иммуногистохимических маркеров в диагностике рака предстательной железы и мочевого пузыря / В.М. Попков, А.Н. Понукалин, Г.Н. Маслякова, Е.Н. Цмокалюк, А.Б. Бучарская, А.А. Широков, А.М. Буров // Саратовский научно-медицин. журнал – 2010. – Т. 6, № 4. – С. 845–849.

17. Разнатовский К.И., Родионов А.Н., Скрек С.В. Организация оказания медицинской помощи больным первичными лимфомами кожи на современном этапе // Клинич. дерматология и венерология – 2012. – № 1. – С. 4–8.

18. Сенчукова С.Р., Романов Е.Б. Патоморфологические особенности хронических дерматозов (псориаза и аллергодерматозов) при описторхозе // Бюллетень СО РАМН, 2008. – № 6 (134). – С. 163–168.

19. Скрек С.В. Клинико-морфологическая и молекулярно-генетическая характеристика больных первичными лимфомами кожи: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2011. – 23 с.

20. Т-клеточная лимфома кожи: трудности диагностики / О.Ю. Олисова, О.В. Грабовская, И.Н. Тетушкина, О.А. Косоухова // Российск. журнал кожн. и венерич. болезней. – 2013. – № 3. – С. 4–6.

21. Тарасенко Ю.Г. Клиническая и морфоиммуногистохимическая дифференциальная диагностика лимфом кожи. Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2008. – 21 с.

22. Уровень пролиферативной активности лимфоцитов при грибовидном микозе и бляшечном парапсориазе / А.С. Жуков, И.Э. Белоусова, В.Р. Хайрутдинов, И.Н. Теличко, А.В. Самцов // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2014. – № 1. – С. 30–36.

23. Bachelez H. Analyses Moleculaires et Fonctionnelles du TCR au cours des lymphoproliferations T Cutanees: These nouveau doctorat; Université de Paris 07. : presentee 17.11.99/ Bachelez H. – 1999. – P. 187.

24. Bagot M. Physiopathologie, classification et traitement des lymphomes cutanés // Hematologic. – 2005. – Vol.11, № 5. – P. 335–343.

25. Burg G. Cutaneous lymphomas / G. Burg, W. Kempf. – Boca Raton: Taylor and Francis Group, 2005. – 556 p.

26. Cerroni L. Differential diagnosis between cutaneous lymphoma and pseudo-lymphoma / L. Cerroni, G. Goteri //Anal. Quant. Cytol. Histol. – 2003. – Vol. 25, № 4. – P. 191–198.

27. Collins T. J. ImageJ for microscopy // BioTechniques. – 2007. – № 43. – P. 25–30.

28. Dummer R., Michie S.A., Kell D. et al. Expression of bcl-2 protein and Ki-67 nuclear proliferation antigen in bening and malignant cutaneous T-cell infiltrates // J. Cutan. Pathol. 1995. 22(1). P. 11–17.

29.Robson A. Immunocytochemistry and the diagnosis of cutaneous lymphoma. // Histopathology. 2010. 56, 71–90.

30. Willemze R. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas / R. Willemze, E.S. Jaffe, G. Burg et al. // Blood. – 2005. – Vol. 105, № 10. – P.3768-3785.