

Оптимизированные подходы к диагностике грибовидного микоза

И. А. Куклин

Совершенствование системы раннего выявления онкологических заболеваний имеет высокую социальную значимость и государственный статус, является одной из приоритетных целей государственной политики в области охраны здоровья граждан Российской Федерации. Важной задачей диагностики, указанной в Федеральном проекте «Борьба с онкологическими заболеваниями», является увеличение доли больных злокачественными новообразованиями, выявленных на ранних стадиях процесса, с 57,9% в 2019 г. до 63% в 2024 г., за счет внедрения новых диагностических технологий и эффективного взаимодействия врачей первичного звена, онкологов и гематологов [1].

Среди первичных лимфом кожи наиболее распространенной формой является грибовидный микоз (ГМ), характеризующийся пролиферацией малых и средних Т-лимфоцитов с наличием церебриформных ядер и сопровождающийся этапностью развития клинических проявлений в виде пятен, бляшек и опухолей. Заболеваемость ГМ по данным зарубежных источников составляет 0,36 на 100 тысяч населения в год [2–6].

Диагностический процесс при ГМ предусматривает ряд логически связанных этапов, сочетающих оценку анамнеза и клинических проявлений заболевания, анализ данных морфологических и иммуногистохимических исследований, фиксирующих наличие злокачественной лимфоидной (клональной) пролиферации в коже.

Актуальность рассмотрения проблемы диагностики ГМ в учреждениях кожно-венерологического профиля определяется тем, что врач-дерматовенеролог, как правило, является специалистом «первого контакта» при обращении больного с кожными проявлениями. Своевременную диагностику заболевания существенно затрудняет многообразие клинко-морфологических форм ГМ, клинические проявления которых, особенно на ранних стадиях, могут имитировать различные хронические воспалительные дерматозы. В тех случаях, когда у больного имеются лишь ограниченные пятна и единичные бляшки, только опытный врач-дерматовенеролог может заподозрить наличие у больного ГМ.

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

Проведенный анализ спектра клинко-anamнестических особенностей развития, течения и клиники заболевания у 64 больных ГМ, находившихся на лечении в ГБУ СО УрНИИДВиИ с 2008 по 2017 г., позволил выделить ориентировочные признаки, позволяющие врачу-дерматовенерологу заподозрить ГМ на клиническом этапе диагностики: начало заболевания в зрелом возрасте; отсутствие четких указаний на наличие дерматоза в детском и юношеском возрасте; первичная локализация высыпаний на участках кожи, недоступных ультрафиолетовому облучению; вариабельность формы, размера и цвета первичных кожных проявлений; множественность высыпаний, несколько зон вовлечения; выраженный зуд в местах высыпаний; феномен одновременного прогрессирования и регрессирования отдельных высыпаний; эпизоды транзиторной 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 [3].

Дальнейшая верификация диагноза ГМ остается сложной задачей из-за недостаточности специфических патоморфологических признаков на ранних стадиях развития заболевания, предусматривает многократное проведение инцизий, при этом преддиагностический период может достигать нескольких лет. В этой связи особую роль в современной дерматологии приобретает направление, связанное с разработкой и внедрением в клиническую практику неинвазивных методов исследования, которые позволяют уже на предбиопсийном этапе заподозрить опухолевый характер кожного процесса, когда еще гистологические, иммуногистохимические и молекулярные методы не могут подтвердить диагноз ГМ [7–10].

В данной ситуации приобретает особое значение инновационный высокотехнологичный метод неинвазивного исследования *in vivo* патоморфологических особенностей кожи, приближенный к традиционной световой микроскопии гистологических образцов, — конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (КЛСМ) кожи.

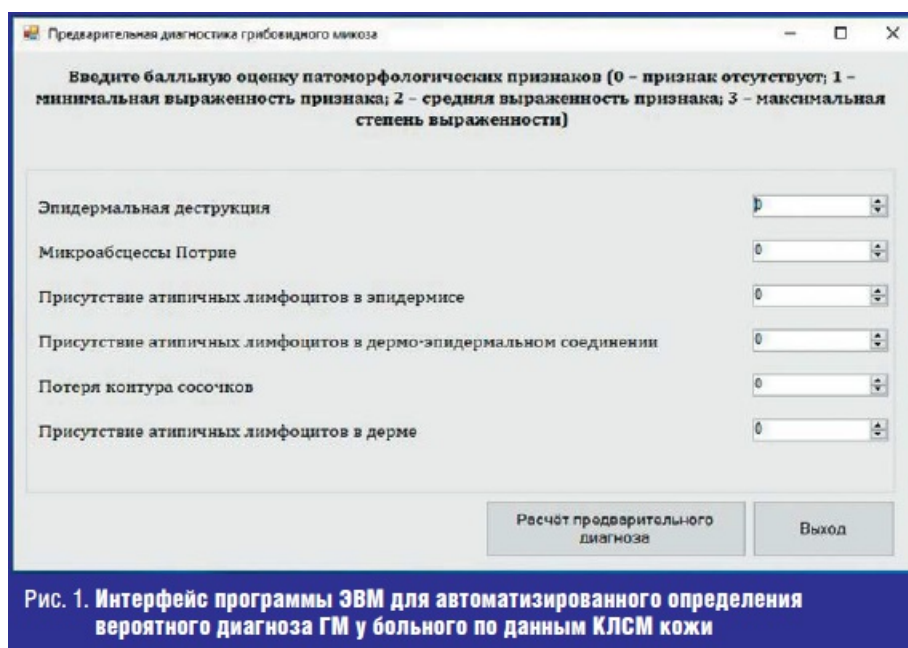
Преимуществами данного метода являются быстрота получения результатов по сравнению с классическим патоморфологическим исследованием; послойное изучение особенностей цитоархитектоники эпидермиса и дермы с заданной толщиной оптического среза; возможность выполнения исследования при отсутствии добровольного информированного согласия больного на проведение биопсии кожи, что особенно актуально в связи с локализацией опухоли в косметически значимых или проблемных для пациента зонах [11, 12].

По данным мировой литературы, КЛСМ инфильтрированного участка кожи больного ГМ позволяет

визуализировать следующие признаки: дезорганизация клеточной структуры эпидермиса; обнаружение микроабсцессов Потрие (округлых гипорефрактильных 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 полосы между сосочками дермы; наличие атипичных лимфоцитов и расширенных микрососудов в сосочках дермы [13, 14].

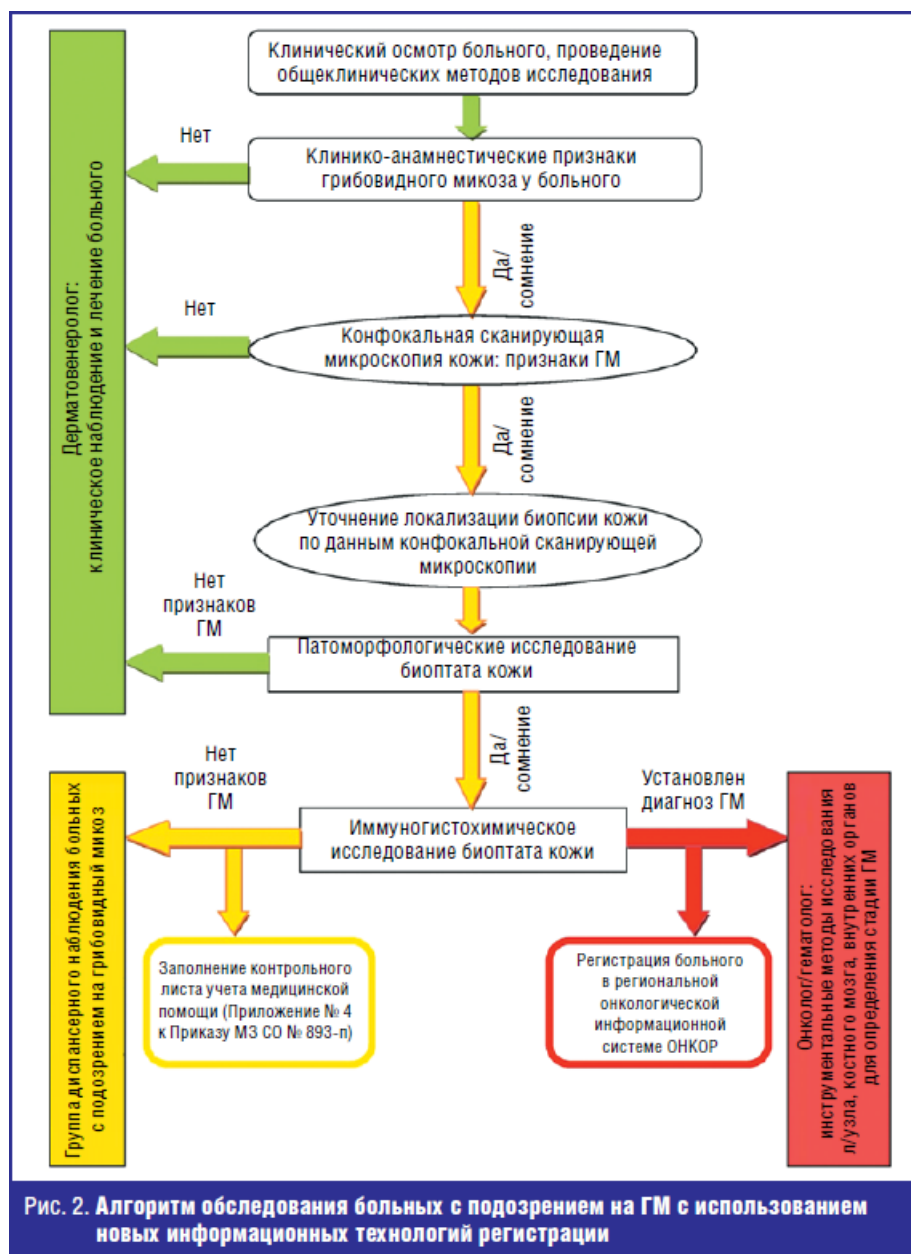
В клинике ГБУ СО УрНИИДВиИ с целью улучшения предварительной диагностики ГМ и подтверждения высокой диагностической значимости метода КЛСМ были изучены имиджи кожи 54 больных (32 больных ГМ IB-IIIА стадий и 22 больных хроническими дерматозами — параспориоз, экзема и атопический дерматит) и 7 лиц контрольной группы и выявлены 6 статистически значимых дифференциально-диагностических патоморфологических признаков (эпидермальная 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. 1) 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.). Последующая патоморфологическая и иммуногистохимическая верификация диагнозов у больных подтвердила 100% чувствительность и 90,9% специфичность способа предварительной диагностики ГМ.



Таким образом, метод КЛСМ был успешно реализован в качестве предварительной диагностики при подозрении на ГМ, поскольку позволял без нарушения целостности кожного покрова в короткий промежуток времени выявить специфические патоморфологические признаки изменения цитоархитектоники эпидермиса и дермы, сопоставимые с аналогичными признаками при последующих патоморфологических исследованиях биоптата кожи. Метод КЛСМ также являлся инструментом для оптимального выбора места проведения биопсии у пациентов с множественными поражениями кожи.

В ГБУ СО УрНИИДВиИ в целях совершенствования диагностики и маршрутизации больных была разработана схема обследования больных с подозрением на ГМ с применением неинвазивного метода диагностики — КЛСМ кожи и интеграцией двух новых информационных технологий регистрации больных (рис. 2).



Первой технологией, которая была внедрена в алгоритм обследования больных, является реализуемый на территории Свердловской области 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 заполнение контрольного листа учета медицинской помощи, оказанной пациентам, страдающим злокачественными новообразованиями в соответствии с установленной формой (приложение № 4). В этом приложении врачи-дерматовенерологи, после проведения этапов диагностических мероприятий, при подозрении у больного онкопатологии заполняют раздел «подозрение на злокачественное новообразование», где указывают Ф.И.О. пациента, код диагноза по МКБ-10 и дальнейшую маршрутизацию пациента — направление к онкологу или на биопсию или на дообследование 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 параспориоз) и только затем — код диагноза с подозрением на онкозаболевание (например: C84.0 — грибовидный микоз).

Второй информационной технологией регистрации больных ГМ, внедренной в клинику ГБУ СО УрНИИДВиИ, является использование возможностей онкологической информационной системы ОНКОР.

Согласно Приказу Министерства здравоохранения Свердловской области № 1534 от 4.09.2018 г., организация автоматизированного рабочего места доступа к информационной системе ОНКОР в клинику ГБУ СО УрНИИДВиИ позволила в оперативном режиме по защищенному каналу связи проводить регистрацию как больных с впервые установленным диагнозом ГМ, так и больных с подозрением на ГМ, создавать их электронные истории болезни, формировать предварительные записи на прием или проведение обследований в онкологическом диспансере и получать корректные статистические данные по заболеваемости (рис. 3).

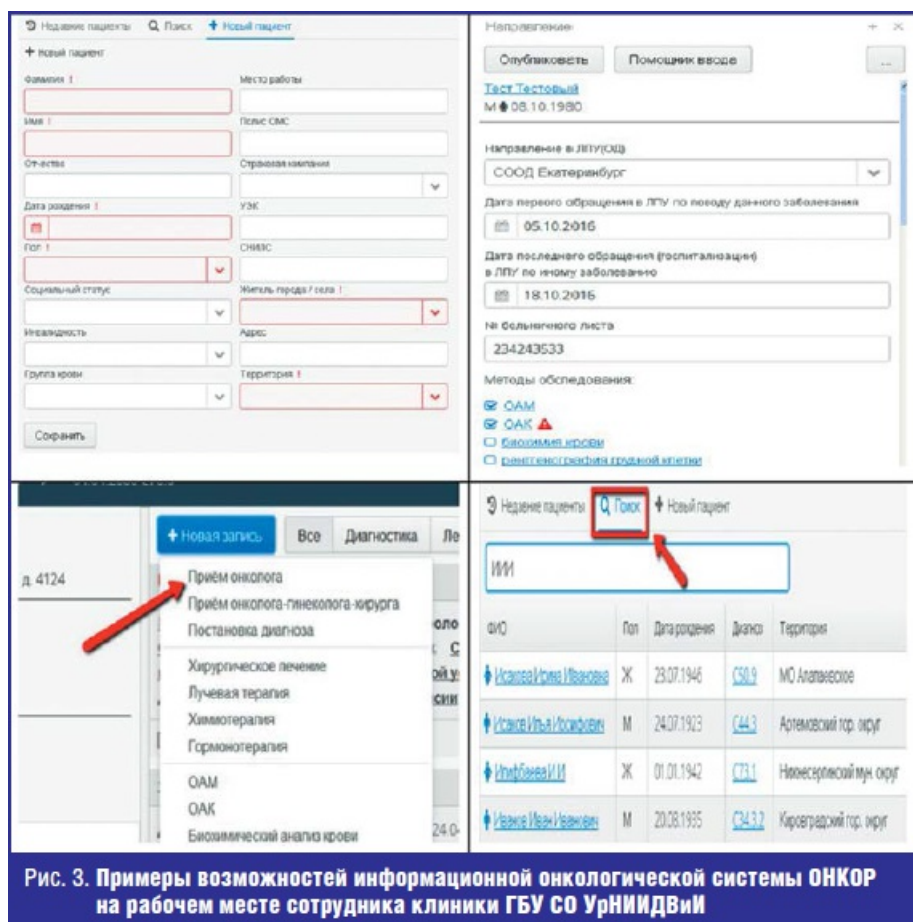


Рис. 3. Примеры возможностей информационной онкологической системы ОНКОР на рабочем месте сотрудника клиники ГБУ СО УрНИИДВиИ

Таким образом, реализованный с участием ГБУ СО УрНИИДВиИ на территории Свердловской области алгоритм обследования больных с подозрением на ГМ, включающий применение неинвазивного метода предварительной диагностики и новых информационных технологий регистрации больных, позволил оптимизировать диагностический маршрут больного и междисциплинарное взаимодействие дерматовенерологов, онкологов и гематологов при оказании специализированной медицинской помощи больным ГМ. Указанные оптимизированные подходы к диагностике ГМ могут быть использованы в качестве примера для других территорий РФ.

Литература

1. Федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями». <http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2018/7/25/1532512237.26174-1-15781.pdf>.
2. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с.
3. Малишевская Н. П., Кохан М. М., Соколова А. В., Куклин И. А. и соавт. Дерматоонкология (злокачественные новообразования кожи, первичные лимфомы кожи): Атлас / Под общ. ред. Н. В. Кунгурова. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2016. 168 с.
4. Вольф К., Голдсмит Л. А., Кац С. И. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. Пер. с англ. М.: Изд. Панфилова. БИНОМ, 2012. Т. 2. С. 1514–1531.
5. Hossain C., Jennings T., Duffy R., Knoblauch K., Gochoco A., Chervoneva I., Shi W., Alpdogan S. O., Porcu P., Pro B., Sahu J. The histological prevalence and clinical implications of folliculotropism and syringotropism in mycosis fungoides // Chin Clin Oncol. 2019. № 8 (1). P. 6.
6. Su C., Nguyen K. A., Bai H. X., Cao Y., Tao Y., Xiao R., Karakousis G., Zhang P. J., Zhang G. Racial disparity in mycosis fungoides: An analysis of 4495 cases from the US National Cancer Database // J Am Acad Dermatol. 2017. № 77 (3). P. 497–502.
7. Потекаев Н. Н., Фриго Н. В., Новожилова О. Л., Круглова Л. С. Современные диагностические технологии в дерматовенерологии (клиническая лекция) // Клиническая дерматология и венерология. 2018. № 1. С. 104–113.
8. Олисова О. Ю., Грекова Е. В., Горенкова Л. Г., Алексеева Е. А., Залетаев Д. В. Гиперэкспрессия STAT4 — возможный диагностический маркер ранних стадий грибовидного микоза // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2018. № 21 (2). С. 94–100.
9. Nikolaou V., Papadavid E., Patsatsi A., Siakantaris M., Economidi A., Marinos L. Prognostic indicators for mycosis fungoides in a Greek population // Br J Dermatol. 2017. № 176. P. 1321–1330.
10. Сафонова Г. Д., Кохан М. М., Зильберберг Н. В., Римар О. Г., Куклин И. А. Оптимизация диагностики и перспективы патогенетических исследований первичных лимфом кожи (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 12. С. 264–268.

11. Кубанова А. А., Кубанов А. А., Смольяникова В. А. и др. Диагностическая значимость метода конфокальной лазерной сканирующей in vivo микроскопии // Вестник дерматологии и венерологии. 2015. № 3. С. 68–74.
 12. Волков А. И., Фриго Н. В., Знаменская Л. Ф. и др. Применение конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в биологии и медицине // Вестник дерматологии и венерологии. 2014. № 1. С. 17–24.
 13. Agero A. L., Gill M., Ardigo M., Myskowski P., Halpern A. C., González S. In vivo reflectance confocal microscopy of mycosis fungoides: A preliminary study // J Am Acad Dermatol. 2007. № 57 (3). P. 435–441.
 14. Mancebo S. E., Cordova M., Myskowski P. L., Flores E. S., Busam K., Jawed S. I., Skripnik A., Rajadhyaksha M., Querfeld C. Reflectance confocal microscopy features of mycosis fungoides and Sézary syndrome: correlation with histopathologic and T-cell receptor rearrangement studies // J Cutan Pathol. 2016. № 43 (6). P. 505–515.
-

И. А. Куклин, кандидат медицинских наук

ГБУ СО УрНИИДВиИ, Екатеринбург

Контактная информация: kuklin71@mail.ru

Оптимизированные подходы к диагностике грибовидного микоза/ И. А. Куклин

Для цитирования: Лечащий врач № 5/2019; Номера страниц в выпуске: 52-55

Теги: заболевания кожи, зуд, высыпания, злокачественные заболевания
