

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**  
**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ**  
**«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

**Кафедра поликлинической терапии и общеврачебной практики  
с курсом дерматовенерологии**

**В. В. КОЗЛОВСКАЯ, Л. А. ПОРОШИНА,  
Е. А. ХАЙКОВА**

# **НОВООБРАЗОВАНИЯ КОЖИ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

**Учебно-методическое пособие  
для студентов лечебного, медико-диагностического факультетов,  
клинических ординаторов и врачей-стажеров**

**Гомель  
ГомГМУ  
2011**

УДК 616.5 - 006 (072)

ББК 55.694.583

К 59

**Рецензенты:**

кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры дерматовенерологии Витебского государственного  
медицинского университета **И. В. Тихоновская**;  
кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры поликлинической терапии и общеврачебной практики  
с курсом дерматовенерологии **Н. В. Василевич**

**Козловская, В. В.**

К 59 Новообразования кожи: патогенез, клиника, диагностика, лечение: учеб.-метод. пособие для студентов лечебного, медико-диагностического факультетов, клинических ординаторов и врачей-стажеров / В. В. Козловская, Л. А. Порошина, Е. А. Хайкова. — Гомель: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», 2011. — 44 с.

ISBN 978-985-506-381-1

В учебно-методическом пособии рассматриваются вопросы патогенеза и клинических проявлений некоторых новообразований кожи. В настоящее время проблема новообразований является основной проблемой дерматовенерологии и онкологии. В данном пособии рассмотрены некоторые вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и терапии эпидермальных опухолей, лимфопролиферативных заболеваний кожи, меланоцитарных новообразований и саркомы Капоши. Учебно-методическое пособие составлено в соответствии с типовой учебной программой МЗ РБ и включает в себя теоретический материал, а также примеры тестов, используемых на практических занятиях.

Предназначено для студентов лечебного и медико-диагностического факультетов, а также врачей-стажеров и клинических ординаторов.

Утверждено и рекомендовано к изданию Центральным учебным научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 28 июля 2011 г., протокол № 7.

УДК 616.5 - 066 (072)

ББК 55.694.583

ISBN 978-985-506-381-1

© Учреждение образования  
«Гомельский государственный  
медицинский университет», 2011

## СОДЕРЖАНИЕ

|   |    |
|---|----|
| <i>Мотивационная характеристика темы</i> .....                      | 5  |
| <i>Некоторые вопросы карциногенеза</i> .....                        | 6  |
| <b>1. Немеланомные раки кожи</b> .....                              | 7  |
| 1.1. <i>Базальноклеточный рак (базалиома)</i> .....                 | 7  |
| Клиническая картина базалиомы .....                                 | 7  |
| Диагностика базалиомы .....   | 10 |
| Патоморфологическое исследование базалиомы .....                    | 10 |
| Оценка степени риска базалиомы .....                                | 11 |
| Терапия базалиом .....  | 11 |
| 1.2. <i>Плоскоклеточный рак кожи</i> .....                          | 13 |
| Солнечный (актинический) кератоз .....                              | 13 |
| Болезнь Боуэна .....  | 14 |
| Эритроплазия Кейра .....  | 14 |
| Бовеноидный папулез .....   | 15 |
| Инвазивный плоскоклеточный рак .....                                | 16 |
| Кератоакантома .....  | 16 |
| TNM классификация плоскоклеточного рака .....                       | 17 |
| Патоморфология плоскоклеточного рака .....                          | 17 |
| Оценка степени риска плоскоклеточного рака .....                    | 19 |
| Диагностика плоскоклеточного рака .....                             | 19 |
| Лечение плоскоклеточного рака .....                                 | 19 |
| Профилактика базалиом и плоскоклеточного рака кожи .....            | 20 |
| <b>2. Меланоцитарные образования</b> .....                          | 21 |
| 2.1. <i>Доброкачественные меланоцитарные опухоли (невусы)</i> ..... | 21 |
| 2.2. <i>Меланома</i> .....  | 22 |
| Факторы риска и причины развития меланомы .....                     | 22 |
| Эпидемиология меланомы .....  | 23 |
| Клиническая картина меланомы .....                                  | 23 |
| Классификация первичных меланом .....                               | 23 |
| Стадии меланомы кожи .....  | 25 |
| Диагностика меланомы кожи .....                                     | 25 |
| Гистологические признаки меланомы .....                             | 26 |
| Терапия меланомы .....  | 26 |

|  |    |
|--|----|
| <b>3. Лимфомы кожи</b> .....                                       | 27 |
| Т-клеточные кожные лимфомы .....                                   | 28 |
| Грибовидный микоз .....  | 29 |
| Атипичные формы грибовидного микоза .....                          | 30 |
| Синдром Сезари .....   | 33 |
| Диагностика грибовидного микоза и синдрома Сезари.....             | 33 |
| Гистологическое исследование грибовидного микоза.....              | 33 |
| Определение стадии грибовидного микоза и синдрома Сезари .....     | 33 |
| Терапия грибовидного микоза и синдрома Сезари .....                | 35 |
| В-клеточные лимфомы .....  | 35 |
| В-клеточные лимфомы из клеток мантийной зоны.....                  | 35 |
| Фолликулярная В-клеточная лимфома .....                            | 36 |
| <b>4. Саркома Капоши</b> .....                                     | 37 |
| 4.1. Клиническая картина саркомы Капоши.....                       | 37 |
| 4.2. Диагностика саркомы Капоши .....                              | 39 |
| 4.3. Лечение саркомы Капоши .....                                  | 39 |
| 4.4. Профилактика саркомы Капоши .....                             | 39 |
| <b>Приложение.</b> Примеры тестов и задач для контроля знаний..... | 40 |
| <b>Литература</b> .....  | 43 |

## **МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ**

Значимость роли злокачественных новообразований кожи для практического здравоохранения вытекает из следующих положений:

- высокая заболеваемость во всем мире;
- ежегодный рост заболеваемости;
- нозологическая гетерогенность;
- значимость ранней диагностики;
- высокая смертность и первичная инвалидность.

### **Цель занятия**

Изучить со студентами причины возникновения некоторых новообразований кожи, клинические проявления, классификацию, вопросы диагностики и дифференциальной диагностики, принципы лечения и профилактики.

### **Задачи занятия**

*Студент должен знать:*

1. Современную классификацию злокачественных новообразований кожи.
2. Предрасполагающие факторы развития злокачественных новообразований кожи.
3. Клинические проявления, диагностику, принципы терапии базалиомы.
4. Клинические проявления, диагностику, принципы терапии плоскоклеточного рака кожи.
5. Принципы классификации лимфом кожи.
6. Клинические проявления, диагностику, принципы терапии грибовидного микоза.
7. Клинические проявления, диагностику, принципы терапии меланомы.
8. Клинические проявления, диагностику, принципы терапии саркомы Капоши.

### **Требования к исходному уровню знаний**

Для полного усвоения материала студент должен повторить:

1. Из курса гистологии: нормальное строение кожи и ее придатков.
2. Из курса патологической анатомии: патоморфологическую картину эпидермальных раков кожи, грибовидного микоза, меланомы, саркомы Капоши.

### **Контрольные вопросы по теме занятия**

1. Принципы карциногенеза.
2. Патогенез и предрасполагающие факторы развития эпидермальных раков кожи.
3. Клинические формы базалиом, их характеристика.
4. Патоморфологическая картина и диагностика базалиом.
5. Принципы терапии базалиом.
6. Классификация плоскоклеточного рака.
7. Клинические формы плоскоклеточного рака и их характеристика.

8. Патоморфологическая картина и диагностика плоскоклеточного рака.
9. Принципы терапии плоскоклеточного рака.
10. Прогнозирование рецидивов базалиомы и плоскоклеточного рака.
11. Принципы современной классификации лимфом кожи.
12. Стадии грибвидного микоза и их клиническая характеристика.
13. Клиническая картина синдрома Сезари.
14. Принципы диагностики грибвидного микоза и синдрома Сезари.
15. Принципы терапии грибвидного микоза и синдрома Сезари.
16. Факторы развития меланомы кожи.
17. Клиническая характеристика меланом, развивающихся из невуса.
18. Клинические формы и характеристика первичных меланом.
19. Принципы диагностики и терапии меланомы.
20. Прогноз выживаемости при различных стадиях меланомы.
21. Патогенез саркомы Капоши.
22. Классификация саркомы Капоши, характеристика клинических форм.
23. Принципы диагностики и терапии саркомы Капоши.

**Продолжительность занятия** — по 3 часа для 3-х курсов и 7 часов — для студентов 6-го курса.

### **НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ КАРЦИНОГЕНЕЗА**

На сегодняшний день механизм образования опухолей изучен не полностью, однако, наиболее общепринятой гипотезой является развитие опухоли из одной клетки, в которой ранее произошли патологические изменения (мутации).

Самыми частыми опухолями человека являются эпителиальные опухоли (из клеток кожи, простаты, кишечника или тканей легкого). На втором и третьем месте по частоте встречаемости — опухоли кроветворной системы (лейкемии, лимфомы) и опухоли из соединительной ткани (саркомы). Все опухоли имеют определенные закономерности развития:

1. Независимость роста опухоли от факторов роста.
2. Невосприимчивость к факторам остановки роста.
3. Подавление апоптоза.
4. Способность к бесконечному делению.
5. Непрерывный ангиогенез.
6. Способность к инвазии.

Гены, контролирующие рост опухоли, называются **онкогенами**, а гены, ответственные за подавление роста опухоли — **генами супрессии роста опухоли**. Неизмененные онкогены называются **протоонкогенами**, они необходимы для нормального роста и деления клеток. Вероятность мутаций генов, контролирующих развитие опухолей увеличивается в течение жизни человека, что объясняет высокую заболеваемость злокачественными заболеваниями в пожилом возрасте.

При развитии опухоли замедляется процесс апоптоза, который является запрограммированной гибелью клетки. В результате этого клетка приобретает способность к неограниченному делению. Клетки многих опухолей стимулируют пролиферацию новых сосудов вследствие повышенного выделения факторов роста фибробластов и эндотелия. Новообразование сосудов (ангиогенез) способствует росту опухоли. Нарушение синтеза белков мембран, ответственных за связь между клетками в здоровой коже приводит к тому, что опухоль приобретает способность метастазировать.

## **1. НЕМЕЛАНОМНЫЕ РАКИ КОЖИ**

### **1.1. БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНЫЙ РАК (БАЗАЛИОМА)**

Базалиома (базальноклеточный рак кожи) — злокачественная эпителиальная опухоль, развивающаяся из клеток эпидермиса и фолликулярного аппарата. Тот факт, что базалиомы развиваются только на коже, где есть волосяные фолликулы, позволил некоторым авторам отнести эту опухоль к фолликулярным. Базалиома является одной из самых распространенных злокачественных опухолей, обычно развивается после 40 лет.

Основной причиной развития базалиомы является кратковременное сильное солнечное излучение, которое обычно происходит во время летнего отдыха. Причиной развития может быть и ионизирующее излучение. В патогенезе базалиомы имеет значение подавление гена супрессии опухоли p53, который несет ответственность за стабильность генома.

Базалиома характеризуется местно-деструктивным ростом и практически никогда не метастазирует. Некоторые формы базалиомы (поверхностная или узловатая) могут протекать незаметно для пациента, медленно увеличиваясь, в то время как другие (склеродермоподобная) быстро инфильтрируют ткани и вызывают их разрушение. Более агрессивно базалиома протекает у иммуносупрессивных больных. Типичной локализацией базалиомы являются открытые участки тела (голова, лицо, кисти, шея).

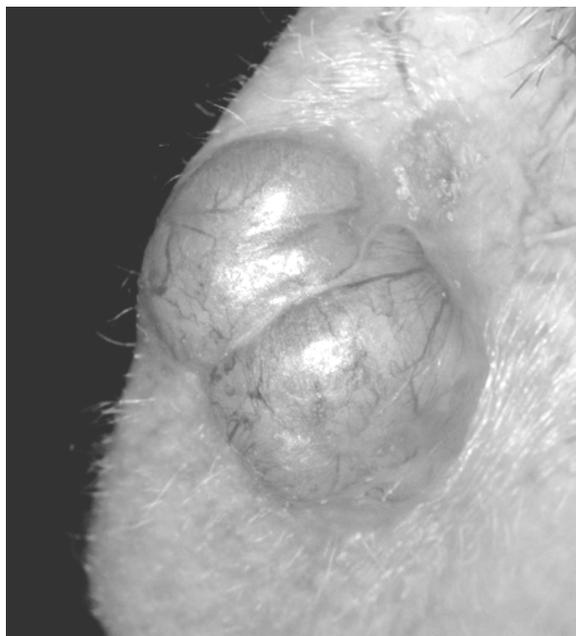
#### **Клиническая картина базалиомы**

Описано более 20 различных клинических форм базалиом. Наиболее часто встречающимися формами являются: узловатая, поверхностная, склеродермоподобная, кистозная, фиброэпителиальная. В большинстве случаев отмечается сочетание клинических форм у одного и того же больного.

**1. Узловатая (нодулярная) базалиома.** Данный тип базалиомы встречается в 60 % случаев от всех клинических форм базалиом. В 80 % случаев узловатая базалиома локализуется на коже головы и шеи, у 20 % больных носит множественный характер. Базалиома вначале обычно имеет вид полупрозрачного плотного перламутрового узелка типа жемчужины диамет-

ром 3–5 мм. Узелок постепенно растет (месяцы и годы), в центре его в результате поверхностного распада образуется тонкая кровянистая корочка, под которой обнажается поверхностная эрозия или язвочка. Вокруг эрозии или язвы можно увидеть тонкий, цвета кожи плотноватый валик, в его зоне могут быть множественные телеангиэктазии. При легком натяжении видно, что периферический валик состоит из миниатюрных опухолевидных узелковых элементов («кожных жемчужин»). В дальнейшем язва углубляется, увеличивается в размере, ее края становятся валикообразными, а вся язва — плотной. Изъязвление и увеличение опухоли происходит очень медленно. Субъективные проявления чаще отсутствуют. В ряде случаев язва может не только распространяться по поверхности, но и разрушать подлежащие ткани вплоть до кости, что сопровождается сильными болями.

Часто узелок является пигментированным (цвет может варьировать от слегка коричневатого для черного), что затрудняет дифференциальный диагноз базалиомы и меланомы (рисунок 1).



**Рисунок 1 — Узловатая базалиома**

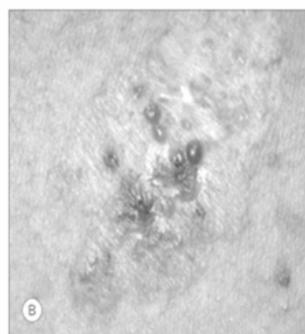
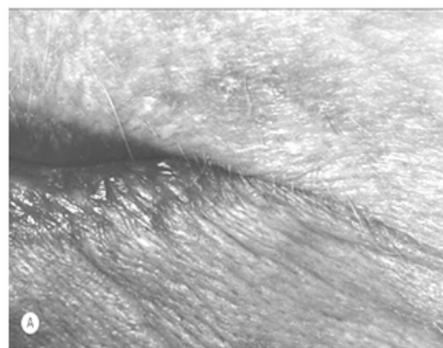
**2. Поверхностная базалиома** характеризуется шелушащимся пятном или слегка возвышающейся бляшкой розоватого цвета, округлой или овальной формы. Вследствие неспецифичности клинической картины дифференциальная диагностика поверхностной базалиомы и доброкачественных воспалительных заболеваний затруднена. Поверхностная базалиома чаще располагается на туловище и конечностях.

Иногда на поверхности базалиомы можно разглядеть мелкие блестящие узелки и телеангиоэктазии. Часто встречаются пигментные варианты поверхностной базалиомы (рисунок 2).



**Рисунок 2 — Поверхностная базалиома**

**3. Склеродермоподобная базалиома** имеет вид небольшого четко отграниченного очага поражения с уплотнением в основании. Очаг плоский или слегка возвышающийся, желтовато-беловатого цвета. Периферический валик из опухолевидных элементов обычно отсутствует. В центре могут выявляться атрофические изменения, телеангиэктазии, дисхромии, но изъязвление бывает редко. Располагается чаще на лице. Истинный размер склеродермоподобной базалиомы значительно больше, чем внешние проявления на коже, поскольку базалиома характеризуется инфильтративным ростом (рисунок 3).



**Рисунок 3 — Склеродермоподобная базалиома**

**4. Кистозная базалиома** характеризуется полупрозрачными узелками, при пункции которых отделяется прозрачная жидкость. кистозный характер базалиомы не всегда определяется клинически, а может обнаруживаться случайно при патоморфологическом исследовании биопсии.

**5. Фиброэпителиальная базалиома (фиброэпителиома Пинкуса)** выглядит как мягкое фиброзное образование чаще располагающееся на ножке; располагается чаще на коже нижней части спины (рисунок 4).

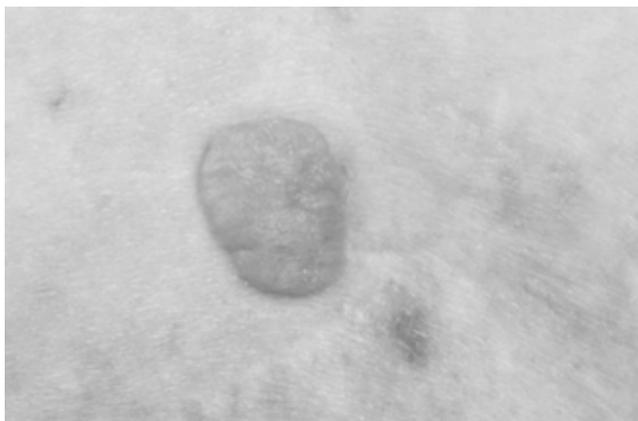


Рисунок 4 — Фиброэпителиома Пинкуса

### Диагностика базалиомы

Диагноз базалиомы выставляется только на основании патоморфологического исследования. Мазки — отпечатки с поверхности опухоли, соскобы, пункции, не являются достоверными методами для диагностики состояния.

### Патоморфологическое исследование базалиомы

Наиболее важными для диагностики базалиомы являются следующие критерии:

- связь с эпидермисом;
- скопления, тяжи или дольки с базалиоидными клетками (рисунок 5–8).

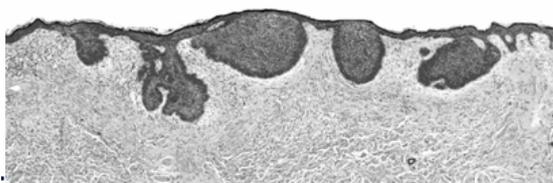


Рисунок 5 — Поверхностный базально-клеточный рак: разрастания базалиоидных клеток, соединяющихся с эпидермисом

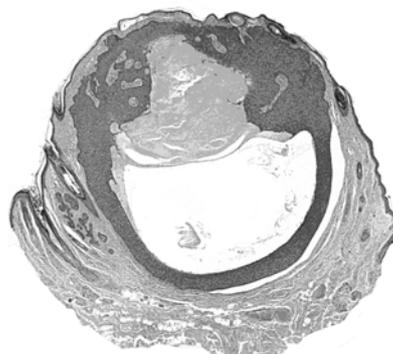
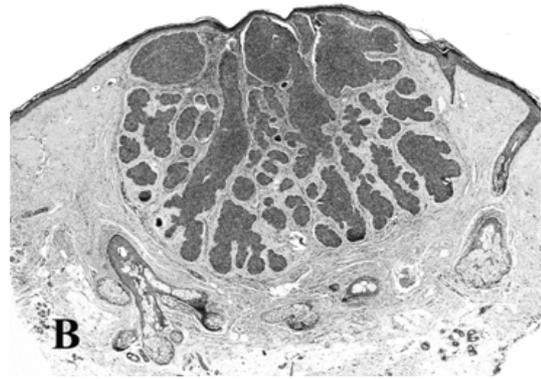
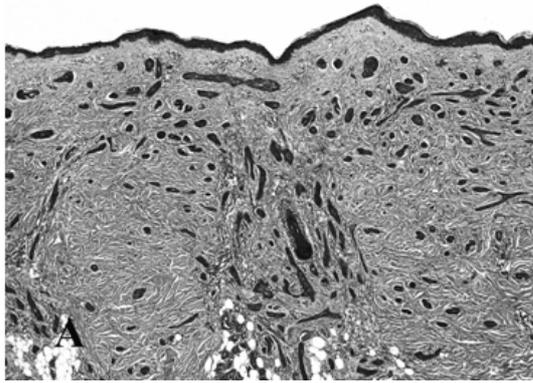
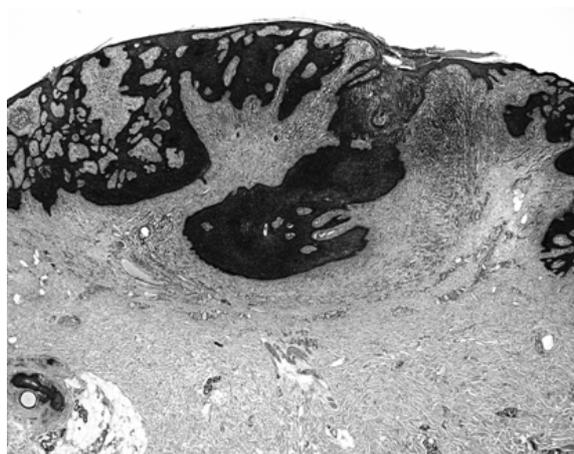


Рисунок 6 — Кистозная базалиома: «киста», состоящая из базалиоидных клеток с полостью (фото В. В. Козловская)



**Рисунок 7 — А — склеродермоподобная базалиома: тяжи базалиоидных клеток, утолщенные коллагеновые волокна стромы; В — узловатая базалиома, дольки базалиоидных клеток (фото: В. В. Козловская)**



**Рисунок 8 — Фиброэпителиома Пинкуса. Сетчатые тяжи базалиоидных клеток (фото: В. В. Козловская)**

### **Оценка степени риска базалиомы**

Степень риска базалиомы зависит от локализации опухоли. К низкому риску относится локализация на конечностях и туловище. К среднему риску относится локализация на щеках, волосистой части головы, коже лба и шее, а высокому — области центра лица, веки, область бровей, нижней челюсти, кожа ушных раковин, гениталии, ладони и стопы. Склеродермоподобный тип базалиомы имеет более высокий риск рецидива по сравнению с узловатой или поверхностной базалиомой. Толщина опухоли более 4 мм (определяется при патоморфологическом исследовании) также является неблагоприятным признаком.

### **Терапия базалиом**

Стандартом терапии базалиом является *хирургическое удаление*. При низком риске развития рецидива может проводиться кюреттаж, электрокоагуляция или криодеструкция, а также иссечение углекислым лазером. Ва-

риантом хирургического лечения является Mohs хирургия — хирургические вмешательства под контролем микроскопа для увеличения эффективности при операциях по поводу опухолей кожи.

Важным моментом при проведении хирургического вмешательства и последующего патоморфологического исследования является контроль удаления опухоли по краям удаленного участка кожи. Задачей хирурга является маркировка краев удаленного участка. Патологоанатом же при исследовании биопсии кожи подтверждает удалена ли опухоль полностью.

**Рентгенотерапия** используется в случаях, когда невозможно проведение хирургического вмешательства. Несмотря на кажущуюся «консервативность» метода рентгенотерапия имеет ряд недостатков: длительные процедуры, невозможность контроля «периферии» опухоли, недостаточный косметический эффект. И самым важным побочным действием рентгенотерапии является возможное развитие вторичных опухолей (плоскоклеточного рака, меланомы).

Вариантом терапии поверхностных базалиом являются медикаментозные методы. Возможно обкалывание очагов *альфа-интерфероном*, применение крема 5 %-го **имиквимода**, который стимулирует противоопухолевый иммунитет организма и вызывает обратный регресс базалиомы.

## 1.2. ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК КОЖИ

Плоскоклеточный рак кожи (рак спиноцеллюлярный, эпителиома плоскоклеточная) — злокачественная эпителиальная опухоль кожи, развивающаяся из кератиноцитов. Может возникать на любых участках, покрытых плоским эпителием (слизистые оболочки рта и половых органов, пищевод). Поражает преимущественно лиц старше 40 лет, процент заболевания к 60–70 годам жизни резко возрастает. Опухоль способна к метастазированию, причем при локализации на слизистых вероятность развития метастазов возрастает.

Предрасполагающими факторами являются:

- длительное УФ-излучение;
- химические канцерогены;
- ионизирующая радиация;
- нарушение противоопухолевого иммунитета;
- некоторые типы вируса папилломы человека.

К плоскоклеточному раку *in situ* относят солнечный кератоз, болезнь Боуэна, эритроплазию Кейра и бовеноидный папулез. При прогрессировании процесса развивается инвазивный плоскоклеточный рак.

### Солнечный (актинический) кератоз

Актинический кератоз обычно возникает у светлокожих пожилых лиц после длительной солнечной инсоляции и локализуется на открытых участках кожи. Некоторые авторы относят актинический кератоз к предраковым состояниям, а другие считают его ранней стадией плоскоклеточного рака кожи. Вероятность развития инвазивного плоскоклеточного рака при наличии множественных очагов актинического кератоза составляет около 10 % в течение 10 лет.

Выглядит актинический кератоз в виде более или менее четко очерченных эритематозных гиперкератотических папул или бляшек с роговыми желтоватыми плотными чешуйками. Поражения могут быть изолированными или сливаться в крупные очаги (особенно у лиц, часто находящихся на солнце). Излюбленной локализацией являются лицо, тыл кистей.

Существует несколько типов актинического кератоза: гипертрофический, атрофический и пигментный. Иногда чрезмерное разрастание кератотических масс при актиническом кератозе приводит к образованию кожного рога. Актинический кератоз в области каймы губ обозначается термином «актинический хейлит» (рисунок 9).



**Рисунок 9 — Множественные, сливающиеся очаги актинического кератоза**

### **Болезнь Боуэна**

Термином «болезнь Боуэна» обозначается плоскоклеточный рак *in situ*, располагающийся на коже туловища, головы или конечностей. При клиническом осмотре выявляется единичная бляшка, слегка возвышенная над уровнем кожи с едва заметным шелушением (рисунок 10).



**Рисунок 10 — Очаг плоскоклеточного рака *in situ* — болезнь Боуэна**

### **Эритроплазия Кейра**

Эритроплазия Кейра представляет собой эритематозную бляшку с влажной поверхностью и четкими границами, которая локализуется на коже полового члена (чаще в области головки) (рисунок 11).



**Рисунок 11 — Четко очерченная бляшка с влажной поверхностью на коже головки полового члена — эритроплазия Кейра (фото: Г. В. Драгун, ГОККВД)**

### **Бовеноидный папулез**

Бовеноидный папулез представляет собой множественные папулы, располагающиеся на коже половых органов. На сегодняшний день нет единого мнения о классификации бовеноидного папулеза, поскольку методом полимеразной цепной реакции в папулах определяется вирус папилломы человека 16 или 18 типов, а при гистологическом исследовании определяются признаки, характерные для плоскоклеточного рака *in situ*. Таким образом неясно, является ли состояние разновидностью остроконечных кондилом или же неоплазией.

Течение бовеноидного папулеза аналогично остроконечным кондиломам. Метастазы и развитие инвазивного рака отмечается редко. Клинически папулы характеризуются более интенсивной пигментацией по сравнению с другими кондиломами (рисунок 12).



**Рисунок 12 — Бовеноидный папулез**

### **Инвазивный плоскоклеточный рак**

Клинические проявления инвазивного плоскоклеточного рака различны, однако, в большинстве случаев поражение представляет собой опухолевидное образование или бляшку, которая часто изъязвляется (рисунок 13).

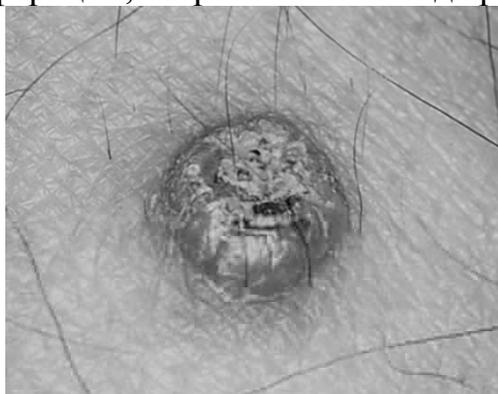
Рак может развиваться на любом участке кожи, но чаще наблюдается на открытых местах (верхняя часть лица, нос, нижняя губа, тыл кистей) или на слизистых оболочках рта (язык, слизистая губ, и т. д.). Частота метастазов в зависимости от локализации процесса достигает 60–70 % при раке языка, 35 % — при раке губы, 50 % — при раке полового члена. Лимфатические узлы увеличиваются, становятся плотными (иногда консистенции хряща), подвижность их ограничена (вплоть до полной фиксированности).



**Рисунок 13 — Инвазивный плоскоклеточный рак головки полового члена (фото: Г. В. Драгун, ГОККВД)**

### **Кератоакантома**

Кератоакантома представляет собой единичное кратерообразное образование с роговыми массами в центре (рисунок 14). Случаи метастазирования кератоакантомы и наличие единичных атипичных кератиноцитов при гистологическом исследовании биопсий позволяют отнести их к плоскоклеточному раку. В своем развитии кератоакантома проходит несколько стадий развития: пролиферации, созревания и иногда регресса.



**Рисунок 14 — Кератоакантома — куполообразное образование с кератотическими массами в центре**

## **TNM классификация плоскоклеточного рака**

T — первичная опухоль.

Tx — первичная опухоль не может быть оценена.

T0 — первичная опухоль отсутствует.

Tis — carcinoma in situ.

T1 — размеры опухоли до 2,0 см.

T2 — размеры опухоли до 5,0 см.

T3 — размеры опухоли более 5,0 см.

T4 — опухоль любых размеров, прорастающая другие анатомические структуры.

N — лимфоузлы.

Nx — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N0 — нет метастазов.

N1 — наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы.

M — отдаленные метастазы.

Mx — недостаточно данных для оценки отдаленных метастазов.

M0 — нет метастазов.

M1 — наличие отдаленных метастазов.

Стадирование:

— 0 стадия — Tis N0 M0.

— I стадия — T1 N0 M0.

— 2 стадия — T2-3 N0 M0.

— 3 стадия — T4 N0 M0 или любая T 0-4 N1 M0.

— 4 стадия — T0-4 N0-1 M1.

*Примечание:* TNM — Tumor Nodulus Metastasis.

## **Патоморфология плоскоклеточного рака**

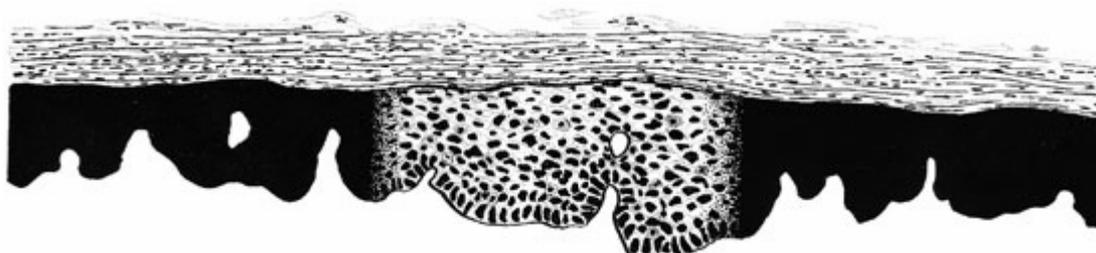
Признаками всех типов плоскоклеточного рака является наличие атипичных кератиноцитов. Под «атипией» понимают нарушение архитектоники ткани, неравномерные размеры и форма клеток и ядер, множественные некрозы и митозы кератиноцитов.

При актиническом кератозе атипичные кератиноциты единичные, паракератоз в роговом слое отмечается лишь отдельными участками (рисунок 15).



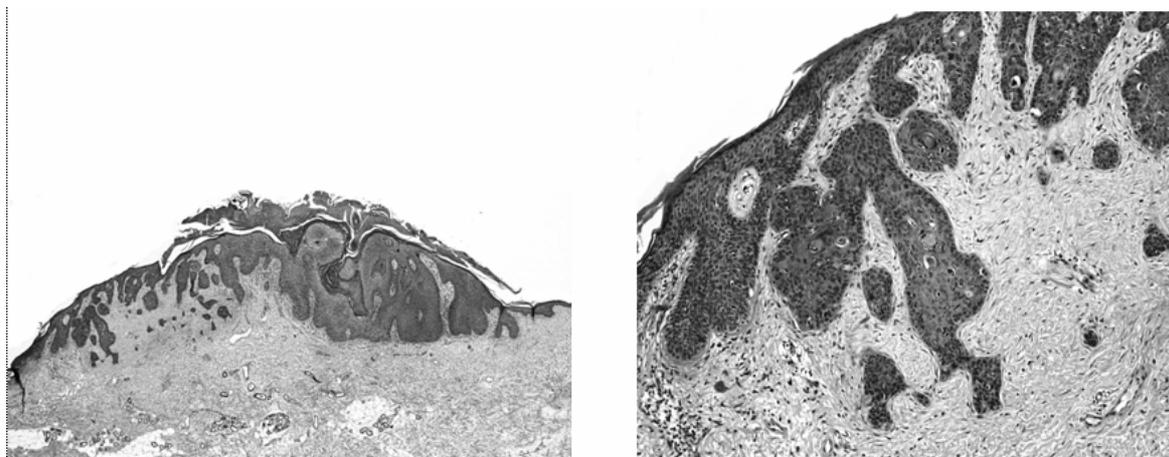
**Рисунок 15 — Гистология актинического кератоза (рисунок G. Pierard)**

При болезни Боуэна, эритроплазии Кейра и бовеноидном папулезе отмечается акантоз эпидермиса. Атипичные кератиноциты обнаруживаются во всех слоях эпидермиса. Базальный слой кератиноцитов обычно не изменен (рисунок 16).



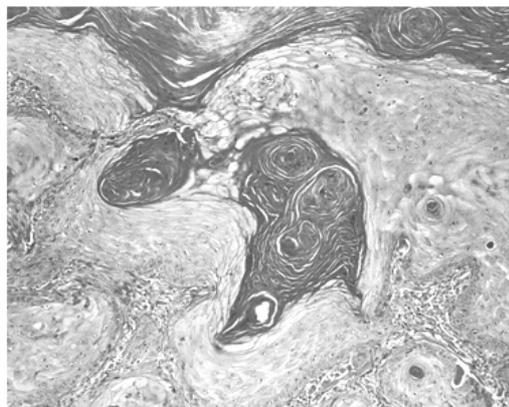
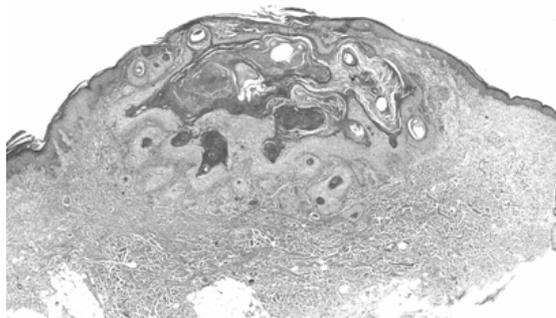
**Рисунок 16 — Гистология болезни Боуэна (рисунок G. Pierard)**

При инвазивном плоскоклеточном раке отмечается прорастание атипичных кератиноцитов в более глубокие слои и структуры эпидермиса и дермы с нарушением целостности базального слоя (рисунок 17). Высокодифференцированные опухоли демонстрируют выраженное ороговение с появлением «роговых жемчужин» и отдельных ороговевших клеток. Низкодифференцированные опухоли не имеют выраженных признаков кератинизации, в них обнаруживают тяжи резко полиморфных эпителиальных клеток, границы которых определяются с трудом.



**Рисунок 17 — Инвазивный плоскоклеточный рак; изъязвление эпидермиса, прорастание атипичных кератиноцитов в дерму, крупные эозинофильные клетки, скученность клеток**

Кератоаканома, кратериформное образование с роговыми массами в центре показано на рисунке 18.



**Рисунок 18 — Кератоакантома (стадия созревания); кратериформное образование с роговыми массами в центре**

### **Оценка степени риска плоскоклеточного рака**

Степень риска плоскоклеточного рака определяется его возможностью к рецидиву и метастазированию. К факторам высокого риска относят:

- Диаметр более 20 мм при локализации на нижних конечностях или туловище; более 10 мм на щеках, коже лба, шеи, волосистой части головы; более 6 мм при локализации на веках, коже ушных раковин, губ, гениталий, ладоней и стоп.
- Нечеткие границы образования.
- Быстро растущая опухоль или опухоль, возникающая на коже пациента, страдающего хроническим воспалительным дерматозом.
- Наличие неврологических симптомов: боли, парестезии, паралич.
- Сопутствующий иммунодефицит.
- Гистологические признаки: низкая дифференциация, толщина опухоли более 4 мм.

### **Диагностика плоскоклеточного рака**

Единственным достоверным методом диагностики, позволяющим оценить глубину опухоли, является биопсия кожи. Для исключения наличия метастазов во внутренних органах используют ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгенографию и компьютерную томографию (КТ).

### **Лечение плоскоклеточного рака**

Основным методом терапии плоскоклеточного рака является **хирургический метод** — удаление опухоли в пределах здоровых тканей. При этом необходимо осуществлять контроль границ иссеченного участка. При

плоскоклеточном раке высокой степени риска ширина свободного края при удалении опухоли должна достигать 6 мм. Кюреттаж, электрокоагуляция и криотерапия могут быть использованы для терапии актинического кератоза или небольших опухолей диаметром менее 2 мм. Как и в терапии базалиом может быть использована *Mohs хирургия*.

После хирургического лечения опухолей высокого риска возможно использование *рентгенотерапии*. Показанием к использованию рентгенотерапии также является поражение нервных стволов.

Для терапии актинического кератоза в Европе и США используется *метод локальной фотодинамической терапии* — смазывание участков поражения фотосенсибилизирующими веществами (аминолевулинат или метиламинолевулинат) и последующее воздействие различными спектрами видимого света. Метод является дорогостоящим и применяется при распространенном актиническом кератозе.

Из местных медикаментозных препаратов используются обкалывание очагов *альфа-интерфероном*, применение крема 5 %-ного *имиквимода*, **5-фторурацила**, местная форма **диклофенака** (крем Соларайз). Местная медикаментозная терапия используется только для терапии актинического кератоза.

### **Профилактика базалиом и плоскоклеточного рака кожи**

Главная задача дерматолога — раннее выявление опухоли и направление больного к онкологу, который будет решать вопрос о выборе тактики лечения. Успех лечения зависит от ранней диагностики, своевременном лечении волчанки и длительно незаживающих язв, устранении обширных рубцов, а также устранении профессиональных вредностей, защите больного от дальнейшего воздействия канцерогенов. Важное значение имеет использование солнцезащитных кремов.

После окончания лечения больной должен находиться на диспансерном наблюдении: первый осмотр проводят через 4–6 нед., последующие — через 3 мес., 6 мес. и 1 год, а затем ежегодно в течение всей жизни для раннего выявления рецидивов и успешного их лечения.

## 2. МЕЛАНОЦИТАРНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ

### 2.1. ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ МЕЛАНОЦИТАРНЫЕ ОПУХОЛИ (НЕВУСЫ)

Меланоцитарные невусы могут быть **врожденными и приобретенными**.

**Врожденные невусы** появляются сразу после рождения или в течение 2 лет с момента рождения. Размер врожденных невусов может достигать более 20 см (гигантский врожденный невус). Врожденные невусы выглядят в виде возвышающихся над уровнем кожи мягких папул, которые при рождении могут быть телесного цвета. Впоследствии цвет врожденных невусов может изменяться, становиться более интенсивным, возвышение над уровнем кожи становится более очевидным. Поскольку врожденные невусы представляют собой пороки развития и распределения меланоцитов, иногда их контуры и поверхность неровные, а распределение пигмента неравномерное. Важным клиническим и патоморфологическим критерием врожденных невусов является их связь с волосяными фолликулами. При клиническом исследовании на поверхности невуса может выявляться гипертрихоз (повышенное оволосение) или гипо-/гиперпигментированные зияющие отверстия фолликулов. Диагноз врожденного меланоцитарного невуса должен подтверждаться гистологическим исследованием, при котором обнаруживаются меланоциты в глубоких слоях дермы.

Врожденные невусы имеют большой риск развития меланомы вследствие вероятности развития мутаций. Решение удалять или не удалять врожденный невус является индивидуальным и зависит от размера невуса (обычно удаляются невусы более 2 см в диаметре), его локализации и косметического эффекта. Гигантские меланоцитарные невусы рекомендуют удалять, начиная с 6-месячного возраста. При небольшом размере врожденного невуса следует проводить регулярную прижизненную микроскопию невуса (дерматоскопию) для определения динамических изменений.

**Приобретенные невусы** появляются в течение всей жизни человека с пиком 20–30 лет. Пик возникновения приобретенных невусов приходится на период полового созревания. Триггерами для возникновения невусов являются солнечное излучение, гормональные изменения, беременность, иммунодефицит. Приобретенные невусы имеют четкие границы, их размер редко достигает более 6 мм. Цвет и наличие возвышения у приобретенного невуса зависит от глубины залегания меланоцитов. При более поверхностном залегании цвет более насыщенный, а невус не возвышается над уровнем кожи и выглядит в виде пятна. При глубоком залегании меланоцитов в дерме невус имеет светло-коричневую или розоватую окраску, возвышается над уровнем кожи и иногда имеет бородавчатую поверхность.

Некоторые приобретенные невусы имеют некоторые особенности клинической картины (размер более 6 мм, нечеткие границы, неравномерное распределение пигмента, и т. д.), что затрудняет их дифференциальный диагноз с меланомой. Такие невусы длительное время выделялись в отдельную группу и назывались **атипичными** или **диспластическими**. В большинстве случаев патоморфологическое исследование позволяет четко дифференцировать между меланомой и невусом, а при наличии выраженной атипичии рекомендовано полное удаление невуса.

## 2.2. МЕЛАНОМА

Меланома — злокачественная опухоль, развивающаяся из меланоцитов. Меланома может развиваться из меланоцитов *de novo* (первичная меланома) или в ранее существующих невусах (вторичная меланома).

### Факторы риска и причины развития меланомы

1. Наследственность — семейный анамнез меланомы. Нарушение функции супрессоров опухолевого роста, одним из которых является CDKN2A.

2. Генотип — белая кожа, светлые (голубые) глаза, светлые волосы и розовые веснушки.

3. Наличие в анамнезе солнечных ожогов. При этом даже те из них, которые были получены в детском, подростковом и юношеском возрасте могут сыграть роковую роль в развитии опухоли в последующие годы.

4. Избыточное воздействие ультрафиолетового излучения — даже искусственного в солярии.

5. Проживание в зоне экватора.

6. Множественные невусы, особенно врожденные.

7. Пигментная ксеродерма.

8. Личный анамнез меланомы.

9. Возраст старше 50 лет.

10. Мужской пол.

Относительный риск развития меланомы связан с фототипом кожи. При этом наиболее подвержены к развитию опухоли лица с I и II фототипом и наименее с V и VI, что, однако, не исключает у них полностью вероятность болезни.

*Фенотипы кожи человека:*

1. Солнечный ожог всегда возникает после кратковременного (30 мин) пребывания на солнце; загар никогда не приобретается.

2. Солнечные ожоги возникают легко; загар возможен, хотя и с трудом.

3. Возможны незначительные ожоги; развивается хороший ровный загар.

4. Никогда не бывает солнечных ожогов; легко возникает загар.

5. Смуглая от природы кожа.
6. Черная кожа выходцев с Африканского континента.

### **Эпидемиология меланомы**

Заболеваемость меланомой наиболее высока в странах с жарким климатом. Наиболее высокая заболеваемость зарегистрирована в Австралии — 50 на 100 тыс. населения. В США ежегодно регистрируется приблизительно 70 тыс. смертей, связанных с меланомой.

В 2009 г. в Беларуси было зарегистрировано почти 6 тыс. новых случаев меланомы, а в среднем заболеваемость составляет 4,1 случая на 100 тыс. населения. Наибольшая заболеваемость отмечена в возрасте 75–84 лет.

Многие источники сообщают о «росте числа заболеваемости меланомой», однако, вероятнее всего, эти сообщения связаны с улучшением качества диагностики меланомы (внедрением методов дерматоскопии, массовые осмотры групп риска, развитие методик патоморфологии и иммуногистохимической диагностики). Это приводит к тому, что в Европе и США меланома чаще регистрируется на стадии *in situ*, когда опухоль является излечимой практически в 100 % случаев.

### **Клиническая картина меланомы**

Для клинической диагностики меланомы применяется правило ABCD:

- A — асимметрия.
- B — нерегулярные контуры.
- C — неравномерная окраска.
- D — диаметр более 6 см.

Признаками, позволяющими заподозрить развитие меланомы в невусе являются:

1. Быстрый рост невуса, ранее остававшегося неизменным.
2. Уплотнение невуса.
3. Асимметричное увеличение одного из участков невуса.
4. Изменение пигментации невуса (усиление или уменьшение).
5. Появление красноты в виде венчика вокруг невуса.
6. Выпадение волос с его поверхности.
7. Появление ощущения наличия невуса, возникновение зуда, чувства жжения, напряжения, покалывания.
8. Появление папилломатозных выростов, трещин, изъязвления на поверхности невуса.

### **Классификация первичных меланом**

Выделяют четыре типа первичных меланом:

1. Поверхностная первичная меланома.

2. Узловатая меланома.
3. Лентиго-меланома.
4. Акральная меланома.

Выделяют также редкие атипичные виды меланом — амеланотичную, невоидную, злокачественный голубой невус, десмопластическую, меланому с поражением глаза и поражением слизистых.

**Поверхностная меланома кожи** встречается в 60 % наблюдений. Поражаются как мужчины, так и женщины. Локализация может быть на любом участке кожного покрова. В стадии горизонтального роста меланомы поражение выглядит как пигментное пятно с нерегулярными границами неравномерной окраски черного или коричневого цвета (рисунок 19). В вертикальной фазе роста происходит бурный рост образования с образованием экзофитного компонента. Примерно в 60 % отмечается иммунный ответ на меланому — регрессия, которая клинически проявляется в виде участков склероза и депигментации.



**Рисунок 19 — Поверхностная меланома**

**Узловая меланома** является второй по частоте встречаемости разновидностью меланомы. Регистрируется обычно у лиц старше 60 лет. Мужчины болеют чаще. Клинически узловатая меланома выглядит в виде быстро растущего узла коричневого, черного, серого или реже — розоватого или красноватого оттенков. Узел быстро изъязвляется.

Злокачественная **лентиго-меланома** развивается на фоне хронического солнечного излучения, часто располагается на лице. Возрастные гиперпигментации кожи зачастую затрудняют диагностику состояния. Клинически лентиго приобретает неправильную форму с фестончатыми контурами и неравномерным характером распределения пигмента.

**Акральная меланома** является сравнительно редким вариантом первичной меланомы и встречается у лиц старше 70 лет на дистальных участ-

ках конечностей. Клинически акральная меланома выглядит в виде пятна, расположенного вокруг ногтевой пластинки, характерным признаком является пигментация околоногтевого валика и кожи вокруг ногтевой пластинки (признак Гетчинсона).

Метастазирование меланомой кожи происходит лимфогенным путем в кожу, лимфатические узлы и гематогенным путем в печень, легкие, головной мозг, кости, почки, надпочечники.

### Стадии меланомы кожи

Оценка толщины меланомы проводится в миллиметрах при микроскопическом исследовании биопсии (по Бреслау). Определение стадии меланомы проводится на основании опубликованной в 2009 году TNM классификации созданной Американским объединенным комитетом по проблемам рака (AJCC) и международным союзом по борьбе против рака (UICC):

#### **T — опухоль:**

TX — первичная опухоль не может быть оценена.

T0 — нет первичной опухоли.

Tis — меланома in situ.

T1  $\leq 1,0$  мм (a — нет изъязвления и митозы  $< 1/\text{мм}^2$ , b — изъязвление и митозы  $\geq 1/\text{мм}^2$ ).

T2 1,01–2,0 мм (a — нет изъязвления, b — изъязвление).

T3 2,01–4,0 мм (a — нет изъязвления, b — изъязвление).

T4  $> 4,0$  мм (a — нет изъязвления, b — изъязвление).

#### **N — лимфоузлы:**

NX — региональные лимфоузлы не могут быть оценены.

N0 — нет метастазов в регионарные лимфатические узлы.

N1-1 — вовлечен 1 лимфоузел (a — микрометастазы, b — макрометастазы).

N2 — вовлечены 2–3 лимфоузла (a — микрометастазы, b — макрометастазы, c — транзитные метастазы или сателлитные метастазы без узлов).

N3 — вовлечены 4 или более лимфоузлов.

#### **M — отдаленные метастазы:**

MX — отдаленные метастазы не могут быть оценены.

M0 — нет отдаленных метастазов.

M1a — метастазы в коже, подкожно жировой клетчатке (уровень лактат дегидрогеназы в норме).

M1b — метастазы в легких (уровень лактат дегидрогеназы в норме).

M1c — метастазы в других органах (уровень лактат дегидрогеназы повышен).

### Диагностика меланомы кожи

Ранняя диагностика меланомы является важной задачей для снижения смертности. Первичная диагностика меланомы кожи производится с помо-

щью осмотра и прижизненной микроскопии (дерматоскопии). Подозрительные меланоцитарные образования должны быть полностью удалены и направлены на патоморфологическое исследование. Поиск метастазов проводится различными методами (рентгенография, КТ, ядерно-магнитный резонанс, и т. д.). Американская Академия Дерматологии рекомендует проводить поиск метастазов при толщине меланомы более 4 мм. Наиболее эффективным методом поиска метастазов во всех органах является позитронная эмиссионная томография с использованием  $^{18}\text{F}$ -флюородезоксиглюкозы. Метод основан на том, что клетки меланомы обладают более высокой метаболической активностью и усиленно поглощают глюкозу. Для исследования увеличенных лимфоузлов при меланоме может использоваться цитологическое исследование аспирированных клеток лимфоузла.

### **Гистологические признаки меланомы**

*Гистопатология меланомы in situ:*

- Асимметрия.
- Нечеткие границы эпидермального меланоцитарного новообразования.
- Единичные меланоциты преобладают над скоплениями меланоцитов.
- Скопления меланоцитов в базальном слое на разных расстояниях, разной формы и размеров.
- «Рассеивание» меланоцитов в эпидермисе выше базального слоя.
- Неравномерное распределение меланина.

*Гистопатология инвазивной меланомы (все вышеперечисленное плюс):*

- Тяжи меланоцитов в дерме.
- Атипичные меланоциты.
- Митозы.
- Некроз меланоцитов.
- Воспалительный инфильтрат у основания образования.

*Гистопатология метастазов меланомы:*

- Тяжи или конгломераты атипичных меланоцитов в дерме.
- Нет связи с эпидермисом.

Иммуногистохимические исследования не являются необходимыми для диагностики меланомы, но являются полезными для дифференциальной диагностики меланомы и невусов с необычными гистологическими признаками, вследствие возможности четко определить силуэт образования. Для окраски меланоцитов используют MelanA, S100 и Hnb45.

### **Терапия меланомы**

Хирургическое иссечение является наиболее эффективным методом терапии меланомы. Основной проблемой является установление диаметра

иссекаемой здоровой ткани вокруг меланомы. Известно, что величина иссекаемого участка зависит от способности клеток меланомы мигрировать в здоровые ткани. При толщине меланомы менее 1 мм по Бреслау достаточно иссечение 1 см здоровой кожи вокруг меланомы. При толщине 1–4 мм иссекается 1–2 см здоровой кожи по периферии. Достоверных данных об эффективности иссечения больших участков здоровой кожи при толщине меланомы более 4 мм нет. В настоящее время большинство европейских и американских протоколов рекомендуют иссечение не более 3 см по периферии меланомы при толщине более 4 мм. Для определения метастазов в лимфатические узлы больным с меланомой рекомендуется проведение биопсии лимфоузлов.

Локальные рецидивы меланомы — возникновение нового очага в диаметре 2 см от проведенной резекции — возможно в 4 % случаев, их частота увеличивается в зависимости от толщины первичной опухоли. Для раннего выявления локальных метастазов необходимо проведение регулярных осмотров пациентов после операции (до 4 раз в год в течение первых двух послеоперационных лет).

При наличии метастазов выживаемость пациентов в течении пяти лет не превышает 6 %. Выживаемость зависит от локализации метастазов. Так, например, при наличии метастазов меланомы в желудочно-кишечном тракте прогноз более благоприятный по сравнению с метастазами в легких. Для системной терапии используются химиотерапия, рентгенотерапия, интерферон –  $\alpha$ . Хирургическое иссечение метастазов может продлить жизнь некоторым больным.

### **3. ЛИМФОМЫ КОЖИ**

Лимфомы кожи — клинически и морфологически неоднородная группа заболеваний, обусловленная первично возникающей в коже злокачественной пролиферацией Т-лимфоцитов, реже В-лимфоцитов или плазматических клеток. Она является вариантом неходжкинских лимфом, возникающих вне лимфатических узлов.

Кожу могут поражать как первичные, так и вторичные лимфомы. Первичными лимфомами называют те лимфомы, при которых вначале поражается только кожа. Вторичные же лимфомы поражают вначале другие органы.

Существует множество классификаций лимфом. На сегодняшний день используется классификация опухолей из гемопоэтической и лимфоидной ткани ВОЗ, разработанная в 2008 г. (таблица 1).

**Таблица 1 — Классификация первичных кожных лимфом**

| Название  | % встречаемости | 5-летняя выживаемость |
|---|-----------------|-----------------------|
| <i>Кожные Т-клеточные лимфомы кожи (ТКЛК)<br/>и лимфомы из натуральных киллеров (НКЛК)</i>                      |                 |                       |
| Грибовидный микоз (ГМ):   | 44              | 88                    |
| • педжетоидный ретикулез  | < 1             | 100                   |
| • фолликулотропный ГМ   | 4               | 80                    |
| • гранулематоз кожи   | < 1             | 100                   |
| Синдром Сезари  | 3               | 24                    |
| ТКЛК/лейкемия взрослых  |                 |                       |
| <b>Первичные кожные лимфомы с пролиферацией CD 30+ лимфоцитов:</b>  |                 |                       |
| • Лимфоматоидный папулез.   | 12              | 100                   |
| • Анапластическая большеклеточная ТКЛК  | 8               | 95                    |
| Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип   | < 1             | Не известно           |
| Подкожная панникулитоподобная ТКЛ   | 1               | 82                    |
| Цитотоксические ТКЛ:  |                 |                       |
| • первичная кожная цитотоксическая CD8+ ТКЛ;  | < 1             | 18                    |
| • мелко- и средноклеточная CD4+ плеоморфная ТКЛ   | 2               | 75                    |
| • кожная $\gamma/\delta$ ТКЛ  | < 1             | не известно           |
| <i>Кожные В-клеточные лимфомы кожи (ВКЛК)</i>   |                 |                       |
| Лимфома из клеток мантийной зоны  | 7               | 99                    |
| Фолликулярная лимфома   | 11              | 95                    |
| Большеклеточная лимфома ног   | 4               | 55                    |
| Диффузная большеклеточная ВКЛК  | < 1             | 50                    |
| Внутрисосудистая В-клеточная лимфома  | < 1             | 65                    |
| <i>Предшественники системной патологии</i>  |                 |                       |
| CD4 <sup>+</sup> /CD56 <sup>+</sup> бластная НК-лимфома (бластная плазмоцитоидная опухоль из дендритных клеток) |                 |                       |

Определение типа лимфомы должно основываться на данных гистологического исследования и данных иммуногистохимии. Сравнительно недавно внедрено ПЦР исследование клональности рецепторов лимфоцитов. При лимфомах в отличие от воспалительных процессов (псевдолимфом) преобладает один из клонов.

### **Т-клеточные кожные лимфомы (ТКЛ)**

Т-клеточные кожные лимфомы составляют 75–80 % всех кожных лимфом.

Наиболее частой формой ТКЛ является ГМ. На сегодняшний день описано множество его клинических вариантов. Второй по частоте группой ТКЛ являются CD30+ лимфомы, в которую на сегодняшний день включают лимфоматоидный папулез и анапластическую крупноклеточную CD30+ лимфому.

Недавно описана новая группа ТКЛ — цитотоксические лимфомы, имеющих неблагоприятный прогноз и склонность к системному поражению.

## Грибовидный микоз

Классическая картина ГМ описана Алибером в 1806 г. В 1879 г. другой французский дерматолог Базен подробно описал клинику так называемой классической формы ГМ и с тех пор заболевание носит имя Алибера-Базена.

В *классическом* течении ГМ имеется три стадии развития: пятнистая, бляшечная и опухолевидная, что объясняет разнообразную клиническую и гистологическую картину заболевания. Все эти стадии могут отмечаться у одного и того же пациента одновременно.

**Пятнистая стадия** ГМ выглядит в виде коричневатых пятен, преимущественно располагающихся на туловище. Пятна могут быть слегка шелушащимися или морщинистыми и принимать вид папиросной бумаги. Клиническая картина пятнистого ГМ идентична таковой при мелко и крупнобляшечном парапориазе, что позволяет сделать вывод об одинаковой природе этих состояний (рисунок 20).



**Рисунок 20** — Пятнистая форма грибовидного микоза, так называемый бляшечный парапориаз (фото сделано в ГОККВД)

При *бляшечной* стадии пятна инфильтрируются, становятся выступающими над уровнем кожи (рисунок 21).

При *опухолевой* форме появляются опухолевидные образования, которые могут изъязвляться и напоминают помидор (рисунок 22).

При поздних формах ГМ может наблюдаться вовлечение лимфатических узлов. При этом, в отличие от инфекционных заболеваний, увеличенные лимфатические узлы безболезненны, их размеры не уменьшаются со временем или при лечении антибиотиками. А вследствие давления со стороны увеличенных печени, селезенки и лимфатических узлов, возникают боли в животе, спине различной интенсивности, затруднение дыхания, ощущение давления в области лица, шее и др.



**Рисунок 21 — Бляшечная форма грибовидного микоза**  
(фото сделано в Витебском областном кожно-венерологическом диспансере)



**Рисунок 22 — Опухолевая стадия грибовидного микоза**  
(фото сделано в Витебском областном кожно-венерологическом диспансере)

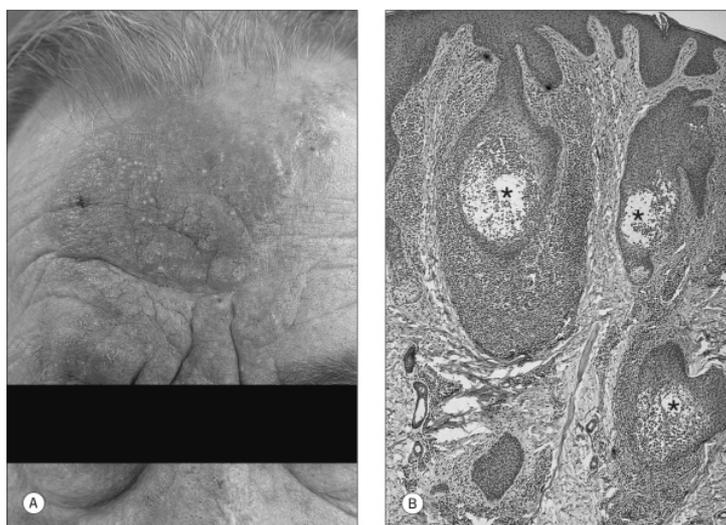
Другими симптомами, встречающимися при ГМ, являются: слабость, повышение температуры тела, потливость, потеря веса, нарушения пищеварения и др. Основная жалоба больных — нестерпимый зуд. В отдельных случаях зуд может быть единственным признаком болезни, возникающим задолго до появления высыпаний. Но, у некоторых он может отсутствовать.

### **Атипичные формы грибовидного микоза**

Наряду с классическими формами грибовидного микоза встречается ряд достаточно редких атипичных клинических вариантов:

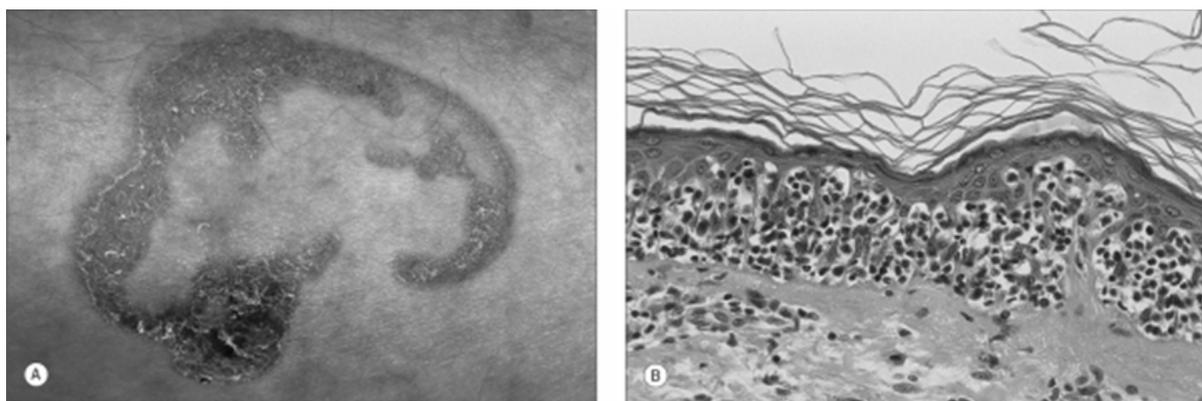
**1. Фолликулотропный ГМ** характеризуется наличием фолликулотропного инфильтрата. Клинически эта форма может проявляться фолли-

кулярными папулами, бляшками и иногда опухолями, локализующимся чаще всего на волосистой части головы и шее и разрешается алопецией. Гистологически лимфоцитарная инфильтрация присутствует в волосяном фолликуле и может отсутствовать в межфолликулярном эпидермисе. Волосяные фолликулы могут быть расширены, возможны отложения муцина в фолликуле (рисунок 23).



**Рисунок 23 — Фолликулярный грибовидный микоз:**  
**А — фолликулярная бляшка в области лба;**  
**В — расширенные фолликулы**  
**с лимфоцитарной инфильтрацией и отложениями муцина**

**2. Педжеттоидный ретикулез** характеризуется наличием одного очага в виде псориазоформной бляшки, чаще локализующейся на нижних конечностях (рисунок 24).



**Рисунок 24 — Педжеттоидный ретикулез**

**3. Синдром гранулематозной «вялой» кожи** характеризуется клинически участками вялой, легко растяжимой кожи в крупных складках (рисунок 25).

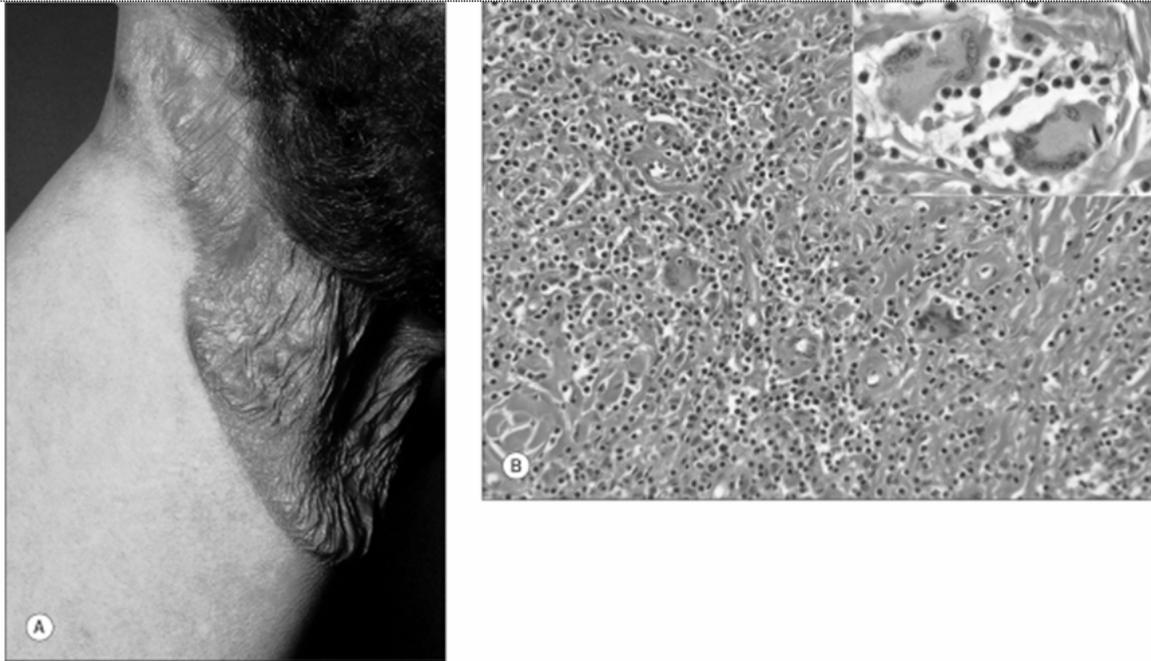


Рисунок 25 — Синдром гранулематозной «вялой» кожи

4. *Депигментированная форма ГМ* встречается у лиц с темной кожей и характеризуется участками депигментированной кожи (рисунок 26).



Рисунок 26 — Депигментированная форма грибовидного микоза

5. *Пойкилодермический вариант ГМ* характеризуется эритемой, умеренным шелушением, истончением эпидермиса, участками гипо- и гиперпигментации кожи и телеангиэктазиями.

## **Синдром Сезари**

Синдром Сезари некоторыми авторами рассматривается как вариант грибовидного микоза, представляет собой агрессивную Т-клеточную лимфому. Клиническая картина синдрома Сезари представлена эритродермией, выраженным шелушением, алопецией, ладонно-подошвенной кератодермией. Одним из диагностических критериев синдрома Сезари является наличие клеток Сезари (более 5 %) в периферической крови.

### **Диагностика грибовидного микоза и синдрома Сезари**

Диагностика ГМ и синдрома Сезари основана на типичной клинической картине, гистологическом исследовании кожи, лимфоузлов и пораженных органов, иммунофенотипировании, вспомогательным исследованием является ПЦР исследование с определением клональности Т-лимфоцитов.

### **Гистологическое исследование грибовидного микоза**

*Ранние стадии ГМ:*

- Полосовидный инфильтрат верхних отделов дермы, эпидермотропизм.
- Неравномерные псориазиформные изменения эпидермиса, акантоз.
- Лимфоциты в эпидермисе, окружены светлым ободком. Лимфоциты могут быть как единичными, так и образовывать скопления (так называемые микроабсцессы Потрие).
- Лимфоциты в эпидермисе крупнее, чем в дерме.
- Сосочки дермы напичканы лимфоцитами.
- Церебриформноядерные лимфоциты.
- Фолликулотропизм (фолликулы нашпигованные лимфоцитами).

*Поздние стадии ГМ:*

- Лихеноидный, более плотный инфильтрат.
- Атипичные лимфоциты.
- Множественные митозы лимфоцитов.
- В инфильтрате могут присутствовать другие клетки (плазмоциты, гистиоциты и т. д.).

**Иммунофенотипирование:** CD 2, 3, 4, 5 +.

### **Определение стадии грибовидного микоза и синдрома Сезари**

Для определения стадии процесса и выбора тактики терапии используются различные классификации степени тяжести ГМ. Одной из последних является классификация международного общества кожных лимфом (ISCL) и Европейской организации по исследованию и лечению онкологических заболеваний (EORTIC), принятая в 2007 г.

## ***ISCL – EORTIC классификация грибовидного микоза (2007):***

### **Кожа:**

T1 — Ограниченные пятна, папулы или бляшки менее 10 % площади кожи. Может разделяться на T1a (если имеются только пятна) или T1b (если есть бляшки).

T2 — Ограниченные пятна, папулы или бляшки более 10 % площади кожи. Может разделяться на T2a (если имеются только пятна) или T1b (если есть бляшки).

T3 — Одна или более опухолей менее 1 см в диаметре.

T4 — Сливная эритема более 80 % площади кожи.

### **Лимфоузлы:**

N0 — Нет клинически измененных периферических лимфоузлов. Биопсия не требуется.

N1 — Клинически увеличенные лимфоузлы, при гистологическом исследовании – атипичные лимфоциты.

N1a — Клонирование отрицательное.

N1b — Клонирование положительное.

N2 — Клинически увеличенные лимфоузлы, при гистологическом исследовании – скопления атипичных лимфоцитов с сохранением структуры лимфоузла.

N2a — Клонирование отрицательное.

N2b — Клонирование положительное.

N3 — Клинически увеличенные лимфоузлы, при гистологическом исследовании – частичное или полное замещение ткани лимфоузла атипичными лимфоцитами, клонирование положительное или отрицательное.

Nx — Клинически увеличенные лимфоузлы, нет гистологического подтверждения.

### **Висцеральные органы:**

M0 — Нет вовлечения внутренних органов.

M1 — Вовлечение внутренних органов (должно быть гистологическое подтверждение).

### **Кровь:**

B0 — Нет изменений крови или же менее 5 % клеток Сезари.

B0a — Клонирование отрицательное.

B0b — Клонирование положительное.

B1 — Более 5 % клеток Сезари, но менее 1000/л.

B1a — Клонирование отрицательное.

B1b — Клонирование положительное.

B2 — Более 1000/л клеток Сезари, положительное клонирование.

ISCL-EORTIC стадии ГМ и синдрома Сезари показаны в таблице 2.

Таблица 2 — ISCL-EORTIC стадии ГМ и синдрома Сезари согласно классификации международного общества кожных лимфом и Европейской организации по исследованию и лечению онкологических заболеваний (2007)

| Стадия | T   | N   | M | B   |
|--------|-----|-----|---|-----|
| IA     | 1   | 0   | 0 | 0,1 |
| IB     | 2   | 0   | 0 | 0,1 |
| II     | 1,2 | 1,2 | 0 | 0,1 |
| IIВ    | 3   | 0–2 | 0 | 0,1 |
| III    | 4   | 0–2 | 0 | 0,1 |
| IIIA   | 4   | 0–2 | 0 | 0   |
| IIIB   | 4   | 0–2 | 0 | 1   |
| IVA1   | 1–4 | 0–2 | 0 | 2   |
| IVA2   | 1–4 | 3   | 0 | 0–2 |
| IVB    | 1–4 | 0–3 | 1 | 0–2 |

*Примечание:* T — опухоли, N — лимфатические узлы, M — внутренние органы, B — кровь

### **Терапия грибвидного микоза и синдрома Сезари**

Терапия грибвидного микоза зависит от стадии заболевания. Контролируемых рандомизированных исследований методов терапии ГМ не проводилось. В стадии пятен могут быть использованы местные кортикостероиды, ультрафиолетового излучения Б-спектра и ПУВА терапия. В стадии бляшек или изолированных опухолей возможно применение рентгенотерапии. При распространенных бляшках или опухолях применяют системные кортикостероиды, метотрексат, поливалентную химиотерапию. ПУВА терапия и применение цитостатиков являются методами выбора терапии при синдроме Сезари.

### **В-клеточные лимфомы**

В-клеточные лимфомы (ВКЛ) представляют собой отдельную группу лимфом с преимущественной пролиферацией В-лимфоцитов. Наиболее часто встречающимися ВКЛ кожи являются фолликулярная лимфома, лимфома из клеток мантийной зоны, большеклеточная лимфома ног.

#### **В-клеточные лимфомы из клеток мантийной зоны**

В-клеточные лимфомы из клеток мантийной зоны встречается обычно у молодых лиц мужского пола. Клинически заболевание представлено одиночными или сгруппированными в небольшие группы папулами или узлами коричневатого цвета. Наиболее частой локализацией являются верхние конечности или туловище.

*Гистология:*

- Глубокий узловатый или диффузный инфильтрат.

- Инfiltrат расположен между фолликулами.
- По периферии инfiltrата — крупные атипичные лимфоциты с большим ядром и большим количеством цитоплазмы и плазмочиты.
- Эпидермис не вовлечен.

*Иммуногистология:*

- CD 20+, BCL – 2 +.
- CD 10-, BCL – 6 -.

### **Фолликулярная В-клеточная лимфома**

Фолликулярная ВКЛ развивается из зародышевых клеток лимфоидной ткани.

Клиническая картина фолликулярной ВКЛ представлена единичными или множественными узлами. Узлы обычно не изъязвляются. Известен вариант, при котором новые узлы появляются по периферии от ранее существующих скоплений или вдали от них (лимфома Крости).

*Гистология:*

- Глубокий узловатый или диффузный инfiltrат.
- Иногда видна фолликулярная структура с образованием более светлых неопластических ростковых центров.

• Инfiltrат состоит из малых, средних и больших атипичных В-лимфоцитов (центробласты) и больших лимфоцитов (центроцитов), которые в несколько раз превышают по размерам нормальные лимфоциты с ядром, имеющим многоугольную форму (расщепленное ядро).

- Эпидермис не вовлечен.
- Между «фолликулами» могут быть прослойки реактивных клеток воспаления (лимфоциты, гистиоциты, плазмочиты).

*Иммуногистология:*

- CD 20 +, CD 10+, BcL6+.
- BcL2 – .

## 4. САРКОМА КАПОШИ

Саркома Капоши — злокачественная опухоль с многоочаговым характером роста, происходящая из кровеносных и лимфатических сосудов.

Причинным фактором саркомы Капоши является вирус герпеса человека VIII типа, а важнейшим механизмом развития является нарушение противоопухолевого иммунитета. От характера иммунных нарушений зависит течение различных типов этого заболевания.

### 4.1. Клиническая картина саркомы Капоши

Клинически выделяют 4 типа саркомы Капоши: идиопатический, иммуносупрессивный, эндемический и СПИД-ассоциированный.

**Идиопатический (классический) тип** распространен в Центральной Европе, России и Италии и развивается у людей старше 50 лет. Мужчины болеют в 9–15 раз чаще женщин. Первичные проявления при идиопатическом типе саркомы Капоши в основном локализуются в области стоп, боковых поверхностей голеней, кистей, очень редко на слизистых оболочках и веках и выглядят как пятна или узелки неправильной формы красно-фиолетового или красно-коричневого цвета. На поверхности очагов появляются кровоизлияния, бородавчатые разрастания, участки пигментации. Границы очагов, как правило, четкие. Очаги поражения обычно симметричны, бессимптомны, но редко могут быть зуд и жжение, покалывание, неприятное ощущение и боль. В терминальной стадии заболевания поражаются внутренние органы.

**Иммуносупрессивный (ятрогенный) тип саркомы Капоши** обусловлен воздействием иммуносупрессивных (иммуноподавляющих) препаратов, используемых для предотвращения отторжения пересаженных внутренних органов или иммуносупрессивной терапией хронических заболеваний. Этот тип саркомы встречается у лиц относительно молодого возраста (35–50 лет). Соотношение мужчин и женщин составляет 2:1. Опухоль диагностируется в среднем через 30 месяцев после начала иммуносупрессивной терапии.

Для иммуносупрессивного типа саркомы Капоши характерны выраженные нарушения клеточного и гуморального иммунитета. С другой стороны, при этом типе заболевания сохраняется функциональная активность иммунной системы, что может объяснить спонтанное (самопроизвольное) исчезновение опухолевых проявлений после прекращения иммуносупрессивной терапии.

Кожные проявления при данном типе саркомы Капоши вначале бывают довольно ограниченными (реже поражаются нижние конечности), но затем быстро принимают распространенный характер с вовлечением слизистых оболочек, лимфатических узлов и внутренних органов, что может привести к смерти.

**Эндемический (африканский) тип** наряду со СПИД-ассоциированным типом является самой частой опухолью в Центральной Африке. Встречается у взрослых и детей. Соотношение мужчин и женщин варьирует от 3:1 до 10:1.

Выделяют доброкачественную, узловую разновидность заболевания, встречающуюся у взрослых, и по клинической картине и течению не отличающуюся от саркомы Капоши идиопатического типа, а также молниеносную, лимфаденопатическую, поражающую преимущественно детей, сопровождающуюся высокой частотой поражения лимфатических узлов, внутренних органов, костей, минимальными кожными проявлениями и смертельным исходом через 2–3 года. Средняя продолжительность жизни больных варьируется от 6 до 26 месяцев.

**СПИД-ассоциированный (эпидемический) тип** саркомы Капоши развивается в условиях выраженного иммунного дефицита, поражает людей молодого возраста, как клиническая манифестация СПИДа встречается приблизительно у трети больных в этой фазе инфекции ВИЧ. Среди них 40–50 % приходится на гомосексуалистов: у наркоманов, реципиентов крови и детей она встречается редко. Подобное распределение, видимо, можно объяснить высокой инфицированностью гомосексуалистов цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна–Барра, которым в настоящее время приписывают предрасполагающую роль в возникновении саркомы Капоши.

*Саркоме Капоши при СПИДе свойственны следующие клинические характеристики:* молодой возраст больных, яркая окраска и сочность элементов сыпи, их локализация на голове, особенно лице, шее, туловище, в полости рта, на гениталиях, быстрая диссеминация, агрессивное течение с вовлечением в процесс лимфатических узлов и внутренних органов. Подобную эволюцию саркома Капоши претерпевает обычно за 1,5–2 года. Совокупность этих признаков позволяет достоверно отграничить саркому Капоши в рамках СПИДа от ее классической разновидности.

Ранние элементы на коже характеризуются мелкими ярко-розовыми или голубоватыми пятнами, похожими на укусы насекомых, плотными коричневатыми или красноватыми узелками, которые могут превращаться в изъязвляющиеся и болезненные узлы. Отек тканей может возникать в области конечностей, мошонки, полового члена, лица, век.

При отсутствии лечения этот тип саркомы характеризуется быстрым распространением кожных высыпаний. У большинства больных поражаются внутренние органы, в первую очередь желудок и 12-перстная кишка, а также легкие. Реже поражаются печень, селезенка, надпочечники, поджелудочная железа, яички и очень редко — головной мозг.

Различают 3 клинические стадии заболевания: пятнистая, папулезная, опухолевая.

**Пятнистая** самая ранняя стадия. Пятна на этой стадии красновато-синюшного или красновато-бурого цвета диаметром от 1 мм до 5 мм, неправильной формы, поверхность гладкая. **Папулезная:** элементы в этой

стадии сферической или полусферической формы, плотно-эластической консистенции, от 2 мм до 1 см в диаметре. Чаще изолированные. При слиянии образуют бляшки уплощенной или полушаровидной формы. Поверхность бляшек гладкая или шероховатая (по типу апельсиновых корок).

**Опухолевая.** На этой стадии происходит образование единичных или множественных узлов. Диаметр от 1–5 см, красно-синюшного или синюшно-бурого цвета. Мягкие или плотно-эластической консистенции, сливающиеся и изъязвляющиеся.

## **4.2. Диагностика саркомы Капоши**

Диагноз устанавливается на основании клинических проявлений, результатов лабораторного и микроскопического исследований. Гистологическая структура опухоли характеризуется множеством хаотично расположенных тонкостенных новообразованных сосудов и пучков веретенообразных клеток. Характерна инфильтрация опухоли лимфоцитами и макрофагами.

Важным методом подтверждения диагноза является иммуногистохимическое исследование с обнаружением нуклеарного антигена ВПГ-8 (LNA-1). Полезным в ряде случаев оказывается и ПЦР исследование с определением ВПГ-8.

## **4.3. Лечение саркомы Капоши**

Терапия саркомы Капоши затруднена вследствие высокой вероятности рецидивов. При ограниченных поражениях используются: хирургический метод, криотерапия жидким азотом, фотодинамическая терапия. При распространенных формах используется химиотерапия. В некоторых случаях возможно проведение рентгенотерапии.

При СПИД-ассоциированной саркоме Капоши применяют антиретровирусные препараты, которые на ранних сроках заболевания (до 8–12 недель) могут привести к исчезновению проявлений болезни. При неэффективности такой терапии, а также на более поздних сроках заболевания используют противоопухолевые препараты.

## **4.4. Профилактика саркомы Капоши**

Первичная профилактика саркомы Капоши заключается в активном выявлении больных и групп повышенного риска по развитию этого заболевания. Особое внимание должно уделяться пациентам, получающим иммуносупрессивную терапию. В этих группах важно обнаружение лиц, инфицированных вирусом герпеса человека VIII (HHV-8). Вторичная профилактика включает диспансерное наблюдение за больными в целях предотвращения рецидива (возврата) заболевания, осложнений после лечения и реабилитацию больных.

Таблица — Примеры тестов и задач для контроля знаний

| №  | Тестовое задание  | Ответ |
|----|---|-------|
| 1. | Какая из форм базалиомы имеет менее благоприятный прогноз?<br>1) узловатая;<br>2) поверхностная;<br>3) склеродермоподобная;<br>4) фиброэпителиома пинкуса.  | 3     |
| 2. | При какой локализации базалиомы вероятность рецидива выше?<br>1) кожа век;<br>2) кожа лба;<br>3) кожа шеи;<br>4) кожа груди.  | 1     |
| 3. | Что не относят к плоскоклеточному раку <i>in situ</i> ?<br>1) болезнь Боуэна;<br>2) эритроплазию Кейра;<br>3) актинический кератоз;<br>4) фиброэпителиому Пинкуса.  | 4     |
| 4. | Что относят к первичным меланомам?<br>1) акральную меланому;<br>2) лентиго-меланому;<br>3) поверхностную меланому;<br>4) узловатую меланому;<br>5) меланому, развившуюся из врожденного невуса;<br>6) все вышеперечисленное верно;<br>7) верно 1, 2, 3 и 4. | 7     |
| 5. | Какой метод используется для оценки толщины меланомы?<br>1) пальпация;<br>2) дерматоскопия;<br>3) измерение в мм при патоморфологическом исследовании (по Бреслау);<br>4) ПЦР.  | 3     |
| 6. | Какая из форм Т-клеточных лимфом наиболее часто встречается в практике дерматолога?<br>1) синдром Сезари;<br>2) лимфоматоидный папулез;<br>3) цитотоксические Т-клеточные лимфомы;<br>4) грибовидный микоз.   | 3     |
| 7. | Что не относится к классическим стадиям грибовидного микоза?<br>1) пятнистая;<br>2) узелковая;<br>3) бляшечная;<br>4) опухолевая.   | 2     |
| 8. | Какой вирус играет роль в патогенезе саркомы Капоши?<br>1) ВПГ-1;<br>2) ВПЧ;<br>3) ВПГ-2;<br>4) ВПГ-8.  | 4     |

## ПРИМЕРЫ ЗАДАЧ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ

1. У пациента 28 лет появились множественные коричневатые полушаровидные папулы на головке полового члена. ПЦР исследование определило наличие у пациента ВПЧ 16-го типа. При гистологическом исследовании папул определялся акантоз эпидермиса, атипия клеток всех слоев эпидермиса за исключением базального. Предполагаемый диагноз и тактика лечения?

**Ответ:** бовеноидный папулез, требуется удаление элементов методами криодеструкции, лазеротерапией и т. д.

2. У пациента 67 лет на коже носа образовался полупрозрачный полушаровидный узелок диаметром 5 мм, напоминающий жемчужину. На поверхности узелка видны телеангиоэктазии. При гистологическом исследовании узелка определяются скопления базалиоидных клеток. Предполагаемый диагноз, прогноз и терапия?

**Ответ:** узелковая базалиома, расположение в центре лица увеличивает риск развития рецидивов опухоли. Для терапии наиболее приемлимым способом является полное удаление элемента с контролем границ иссеченной опухоли.

3. У пациента 72 лет в области голени в течение 5-и лет отмечалась трофическая язва. Около 6 месяцев назад на поверхности язвы начали образовываться вегетативные разрастания. При гистологическом исследовании определяются тяжи атипичных клеток эпидермиса, прорастающие в дерму. Предполагаемый диагноз, тактика терапии?

**Ответ:** инвазивный плоскоклеточный рак, рекомендуется иссечение элемента.

4. У пациента 68 лет на коже спины образовалось пигментное образование. При осмотре образование диаметром 5 мм, полушаровидной формы, тёмно коричневого цвета. Элемент был удален и направлен на патоморфологическое исследование. При этом выявили единичные, неравномерно расположенные в базальном слое меланоциты, а также меланоциты в вышележащих слоях эпидермиса. В дерме определяются скопления атипичных меланоцитов. Толщина образования по Бреслау — 2 мм. Ваш диагноз, прогноз и тактика терапии.

**Ответ:** узловатая меланома, рекомендовано хирургическое удаление элемента с иссечением здоровой ткани 1–2 см.

5. Пациент 49 лет обратился в кожно-венерологический диспансер с жалобами на распространенные высыпания. Болен в течение 12 лет. Со слов больного первыми элементами были пятна коричневатого цвета с выраженным зудом. С течением времени пятна инфильтрировались и стано-

вились плотными багрово-красного цвета. При осмотре на туловище и конечностях отмечаются полиморфные элементы: пятна, бляшки, опухоли. Некоторые опухоли подвергаются изъязвлению. Проведено патоморфологическое исследование кожи в области пятна и бляшки. В биоптатах кожи выражен эпидермотропизм лимфоцитов. В эпидермисе обнаруживаются как единичные, так и скопления лимфоцитов (микроабсцессы Потрие). Предполагаемый диагноз и тактика терапии?

**Ответ:** грибовидный микоз, опухолевая стадия. Рационально использование иммуносупрессоров: кортикостероидов, метотрексата или цитостатиков.

6. Пациент обратился в кожно-венерологический диспансер по поводу распространенных высыпаний. Из анамнеза выяснено, что пациент инфицирован ВИЧ, последний раз обследовался 4 года назад, ретровирусную терапию не принимает. На коже туловища, конечностей выявляются геморрагические пятна и бляшки диаметром от 0,5 до 2 см. Бляшки плотной консистенции, синюшного цвета. При патоморфологическом исследовании элемента определяется новообразование щелевидных сосудов. При иммуногистохимическом исследовании выявили окрашивание ткани моноклональным антителом к нуклеарному протеину ВПГ-8. Предполагаемый диагноз и тактика врача?

**Ответ:** саркома Капоши, рекомендовано проведение курса ретровирусной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лекции.
2. *Владимиров, В. В.* Кожные и венерические болезни: атлас / В. В. Владимиров, Б. И. Зудин. — М.: Медицина, 1982. — 252 с.
3. *Скрипкин, Ю. К.* Кожные и венерические болезни / Ю. К. Скрипкин, А. Л. Машкиллейсон, Г. Е. Шарапова. — М.: Медицина, 1995. — 356 с.
4. *Сосновский, В. Т.* Дерматологический справочник. / В. Т. Сосновский, Н. З. Яговдик, И. Н. Белугина. — Минск: Выш. шк., 2001. — 734 с.
5. *Адаскевич, В. П.* Кожные и венерические болезни: учебное пособие / В. П. Адаскевич, В. М. Козин. — М., 2006. — С. 229–231.
6. *Dermatology / J. Bologna [et al.].* — Mosby, 2003. — P. 2500.
7. *Weedon, D.* Skin pathology / D. Weedon. — Edinburgh: Churchill Livingstone, 2002. — P. 1158.
8. *Histopathologie der Haut / H. Kerl [et al.].* — Berlin: Springer, 2003. — P. 956.
9. *Grant-Kels, J. M.* Color atlas of dermatopathology / J. M. Grant-Kels. — New York: Informa, 2007. — P. 506.
10. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification / C. M. Balch [et al.] // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* — 2009. — Vol. 27. — P. 6199–6206.
11. WHO classification of tumors of hemopoetic and lymphoid tissue / S. H. Sverdlov [et al.]. — Lyon: IARC Press, 2008. — 439 p.

Учебное издание

**Козловская** Виктория Владимировна  
**Порошина** Лариса Александровна  
**Хайкова** Елена Анатольевна

**НОВООБРАЗОВАНИЯ КОЖИ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА,  
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

Учебно-методическое пособие  
для студентов лечебного, медико-диагностического факультетов,  
клинических ординаторов и врачей-стажеров

**Редактор** *О. В. Кухарева*  
**Компьютерная верстка** *А. М. Елисеева*

Подписано в печать 19.12.2011.  
Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Бумага офсетная 65 г/м<sup>2</sup>. Гарнитура «Таймс».  
Усл. печ. л. 2,56. Уч.-изд. л. 2,8. Тираж 70 экз. Заказ № 382.

Издатель и полиграфическое исполнение  
Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»  
ЛИ № 02330/0549419 от 08.04.2009.  
Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.

