

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра дерматовенерологии и косметологии

Кафедра детской онкологии, гематологии и иммунологии

ПСЕВДОЛИМФОМЫ КОЖИ

Учебно-методическое пособие

Минск, БелМАПО
2021

УДК 616.5-039:616.5-006.441(075.9)

ББК 55.83я73

П 86

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
от 28.06.2021 (протокол № 6)

Авторы:

Козарезова А.В., аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Панкратов О.В., заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», доктор медицинских наук, профессор

Левончук Е.А., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент

Козарезова Т.И., профессор кафедры детской онкологии, гематологии и иммунологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», доктор медицинских наук, профессор

Климкович Н.Н., заведующий кафедрой детской онкологии, гематологии и иммунологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», доктор медицинских наук, доцент

Рецензенты:

Ермаков Н.Б., начальник отдела клинических испытаний ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», кандидат медицинских наук

Кафедра кожных и венерических болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»

П 86

Псевдолимфомы кожи : учеб.-метод.пособие / А.В. Козарезова [и др.]. – Минск : БелМАПО, 2021. – 36 с.
ISBN 978-985-584-646-9

В учебно-методическом пособии представлены современные теоретические аспекты псевдолимфом кожи. Освещены вопросы этиопатогенеза и классификации. При различных вариантах псевдолимфом кожи дана клиническая, морфологическая, гистологическая и гистохимическая характеристика. Отражены современные терапевтические направления, профилактические мероприятия и вопросы диспансеризации.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ: переподготовки по специальности «Дерматовенерология»; повышения квалификации врачей-дерматовенерологов.

УДК 616.5-039:616.5-006.441(075.9)

ББК 55.83я73

ISBN 978-985-584-646-9

© Козарезова А.В. [и др.], 2021

© Оформление БелМАПО, 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ИСТОРИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ. ТЕРМИНОЛОГИЯ	5
КЛАССИФИКАЦИЯ ПСЕВДОЛИМФОМ КОЖИ	6
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПСЕВДОЛИМФОМ КОЖИ	9
ЭТИОЛОГИЯ ПСЕВДОЛИМФОМ КОЖИ	10
ДИАГНОСТИКА ПСЕВДОЛИМФОМ КОЖИ	11
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПСЕВДОЛИМФОМ КОЖИ	16
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПСЕВДОЛИМФОМ КОЖИ	18
КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПСЕВДОЛИМФОМ КОЖИ	24
ЛЕЧЕНИЕ ПСЕВДОЛИМФОМ КОЖИ	28
ПРОГНОЗ	31
ПРОФИЛАКТИКА	31
ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ	32
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	34

ВВЕДЕНИЕ

Псевдолимфомы кожи (ПЛК) относятся к доброкачественным лимфопролиферативным заболеваниям кожи. Это гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся доброкачественными лимфоидными инфильтратами, напоминающими гистологически и/или клинически истинную лимфому кожи. По данным сообщества дерматопатологии и отчетов группы сотрудников, занимающихся проблемой кожных лимфом, в США и в Европе в начале XXI века ежегодный прирост заболеваемости лимфомами кожи (ЛК) составил 3-4% от лимфопролиферативных заболеваний. В Беларуси и России за последние 20 лет частота лимфопролиферативных заболеваний имеет тенденцию к увеличению и варьирует от 1% до 5%, из них ЛК – на 0,6-0,9%. Данный рост обусловлен улучшением диагностики за счет внедрения современных методов исследования; возрастанием антигенной нагрузки на организм в целом и на кожу, выполняющую барьерную и защитную функцию от воздействия неблагоприятных экологических факторов и различных триггеров.

Значительная распространенность, хроническое, нередко рецидивирующее, течение, полиморфизм клинических проявлений, сложности в диагностике и лечении, высокий процент инвалидизации относят данную патологию к наиболее приоритетным и значимым медицинским проблемам современной дерматологии.

Малая информативность и недостаточность освещения в литературе этих вопросов приводят к ошибкам в клинической практике. В настоящее время расширилась информация о данной патологии за счет развития молекулярной биологии, иммунологии, что позволило достигнуть определенных успехов в решении этой проблемы. Однако, многие вопросы этиопатогенеза, диагностики, дифференциальной диагностики на сегодняшний день изучены не достаточно и вызывают трудности у врачей.

В данном учебно-методическом пособии не ставилась задача дать полную характеристику отдельных форм ПЛК. Цель – повысить знания врачей различных специальностей и расширить представления об этой сложной патологии, с учетом раскрытия закономерностей течения патологического процесса в коже. Это будет способствовать своевременной постановке диагноза, следовательно – и патогенетического лечения.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ: переподготовки по специальности «Дерматовенерология» (дисциплина «Общая и частная дерматология»); повышения квалификации врачей-дерматовенерологов.

ИСТОРИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ. ТЕРМИНОЛОГИЯ

Первое упоминание о «псевдолейкемических» инфильтратах кожи принадлежит М. Kaposi, который в 1872 году под термином *sarcomacutis* объединил ряд заболеваний кожи, протекающих с лимфоидной инфильтрацией в одну группу: грибовидный микоз, кожная «лимфодермия», кожный саркоматоз, собственно саркома кожи. Но термин «псевдолимфома» он ввел в дерматологическую практику только в 1891 году. В то же время, независимо друг от друга Е. Spiegler в 1894 г. и Н. Fendt в 1900 году описали клиническую картину заболевания как саркоматоз кожи.

Через десять лет J. Darje, В. Burckhartand, J. Arndt представили клиническую картину кожных изменений различной локализации и глубины поражения и назвали это лимфаденозом кожи.

В 1923 году R. Biberstein ввел термин «лимфоцитома кожи», а в 1943 году В. Baefverstedt предложил новое название для обозначения «псевдолимфоматозных» инфильтратов кожи – «доброкачественный лимфаденоз кожи».

Спустя десятилетие М. Jessner и N. Kanof объединили все различные кожные изменения под термином «лимфоцитарная инфильтрация кожи».

В 1959-1960 годах S. Saltzsteinand и R. Ackermann считали, что лимфоцитарные инфильтраты кожи представляют собой не самостоятельную нозологическую форму, а являются «синдромом псевдолимфомы».

Позднее, Р. Hirsch и R. Lukes в 1965 году и J. Hуman и S. Sommers в 1966 году предложили использовать термин «псевдолимфома кожи» в качестве самостоятельного заболевания.

Впервые W. Lever в 1967 году в своих трудах употребил термин «псевдолимфома кожи» и применил его в клинической практике.

Два года спустя W. Caro и Н. Helwig при описании нескольких пациентов с ПЛК использовали термин «кожная лимфоидная гиперплазия», который в настоящее время рассматривается как один из подтипов ПЛК.

В начале 80-х годов XX столетия терминология ПЛК укрепилась в клинической дерматологии, причем, получила развитие концепция о наличии Т- и В-клеточной ПЛК.

Таким образом, множество терминов и различных определений по отношению к ПЛК безусловно свидетельствует о том, что на сегодняшний день при данной патологии существует еще много неясного и сложного как для клинициста, так и для патоморфолога, поскольку для верификации диагноза не достаточно только характеристики клинической картины поражений кожи, необходимы морфогистологические, гистохимические и фенотипические подтверждения.

В 70-х годах XX столетия появились новые методы диагностики. Исследования в этом направлении велись очень активно, так как возникало много вопросов в отношении верификации диагноза ПЛК. На основании иммуногистохимических и иммунофенотипических методов исследования ПЛК были разделены на две группы: Т-клеточные и В-клеточные – в зависимости от типа доминирующих в лимфоидном инфильтрате клеток.

Группа Т-клеточных ПЛК представлена лимфоцитарной инфильтрацией Джесснера–Канофа, лимфоматоидным папулезом, актиническим ретикулоидом и истинной псевдолимфомой.

Группа В-клеточных псевдолимфом представлена доброкачественной лимфоплазией кожи (ДЛК). Этот дерматоз в литературных источниках описывался под разными названиями: лимфоцитомы кожи, доброкачественный лимфоденоз кожи, псевдолимфома Шпиглера–Фендта. В настоящий момент для В-клеточных ПЛК наиболее подходящим является термин «доброкачественная лимфоплазия кожи». Однако появился еще один термин – истинная ПЛК – вариант ПЛК, имеющий наибольшее клиническое и гистологическое сходство с злокачественными лимфомами.

Термин «истинная псевдолимфома» кожи был предложен Н.С. Потекаевым и Ю.В. Сергеевым в 1978 году и широко используется в настоящее время в клинической практике.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПСЕВДОЛИМФОМ КОЖИ

В МКБ-10 ПЛК отсутствуют, хотя этот термин широко используется дерматологами в клинической практике.

Отсутствие унифицированной международной классификации ПЛК создает определенные трудности в отношении точной формулировки диагноза между дерматологами различных стран.

За долгие годы изучения накоплено достаточно клинического и биопсийного материала с последующим иммунофенотипированием иммуногистохимии клеток инфильтрата с помощью панелей моноклональных или поликлональных антител для проведения дифференциальной диагностики между ЛК и ПЛК. В основном это были фрагментированные, единичные исследования, проведенные на небольшом количестве пациентов, без достаточного освещения биологической характеристики ПЛК и наличия/отсутствия процесса неоплазии.

Известно, что нозологические формы в зависимости от состава лимфоидных клеток кожной инфильтрации могут быть разделены на несколько подтипов, что дает возможность систематизировать и создать рабочую классификацию ПЛК.

Наиболее распространена классификация, предложенная O. Braun-Falco и G. Burg (1994), основанная на архитектонике лимфоцитарного инфильтрата в коже в зависимости от преобладающего типа лимфоцитов Т- и В-клеточной ПЛК. В-клеточные ПЛК характеризует очаговый, реже – диффузный инфильтрат, занимающий обычно сетчатый слой дермы. Эпидермис не изменен и отделен от инфильтрата узкой зоной невовлеченного в патологический процесс сосочкового слоя дермы – зоной Гренза. Эта ПЛК представлена доброкачественной лимфоплазией кожи. Т-клеточные псевдолимфомы характеризует плотный полосовидный инфильтрат в дерме, ограниченный, как правило, ее сосочковым слоем. Инфильтрат прилежит к эпидермису. Зона Гренза отсутствует. К таким ПЛК относят актинический ретикулоид, истинную псевдолимфому, включая синдром псевдолимфомы, лимфоцитарную инфильтрацию Джесснера–Канофа. Данной классификации придерживаются многие отечественные и зарубежные исследователи.

Известны и другие классификации ПЛК, применяемые в клинической практике.

В 2012 году J. Rijlaarsdam и R. Willemze предложена классификация ПЛК, основанная на клинических, гистологических данных, эндо- и экзогенных причинных факторах. Согласно этой классификации выделены кожные Т- и В-клеточные псевдолимфомы. Т-клеточные ПЛК протекают с преимущественно полосовидным инфильтратом (лимфоматоидные реакции на лекарственные препараты; лимфоматоидный контактный дерматит; актинический ретикулоид; нодулярная чесотка; идиопатические формы; клональная кожная Т-клеточная псевдолимфома) или преимущественно с узловым инфильтратом (лекарственно-индуцированная; персистирующие узловатые элементы после укуса насекомых; узловатая чесотка). В-клеточные ПЛК ассоциированы с провоцирующим фактором (кожная лимфоцитоза, вызванная *Borrelia burgdorferi*; кожная лимфоцитоза в ответ на инъекции антигенов; кожная лимфоцитоза на месте татуировки; кожная лимфоцитоза после *Herpeszoster* инфекции; идиопатические формы; клональная кожная В-клеточная псевдолимфома).

В последнее время в мировой литературе используется классификация ПЛК, разработанная коллективом американских ученых (2016). Данная классификация представляет собой систематизацию накопленного материала о ПЛК и включает в себя как клиничко-патологические подтипы (кожная лимфоидная гиперплазия, болезнь Кимуры, ангиолимфоидная гиперплазия с эозинофилией, болезнь Кастельмана, грибковый псевдомикоз, лимфоматоидный контактный дерматит, лимфоцитарная кожная инфильтрация), так и преобладающую лимфоидную популяцию (Т-клетки, В- и Т-клетки) и преобладающее расположение (ретикулярная дерма, подкожный слой, сосочковый слой дермы и эпидермис, околососудистая и околопридаточная

дерма). Кроме того, акцентируется внимание на основных сопутствующих признаках (синдром лимфаденопатии и нейропатии, наличие эозинофилии и контактного аллергена).

До сегодняшнего дня вопрос о классификации ПЛК остается дискуссионным.

В 2019 году предложена модифицированная классификация, в основе которой лежит классификация, разработанная коллективом американских ученых (2016). Авторы С. Mitteldorf и W. Kempf выделили четыре основные группы ПЛК, основываясь на особенностях гистопатологических исследований биоптатов кожи и клинического течения:

1. Узловые ПЛК.

Эта группа хорошо известна и представляет собой наиболее распространенный вариант ПЛК («классическая ПЛК»). Они напоминают ЛК гистопатологически и клинически, характеризуются одиночными или множественными узелками.

2. ПЛК как симуляторы грибовидного микоза («псевдо-ГМ») и других Т-клеточных лимфом кожи (ТКЛК): процесс здесь имитирует грибовидный микоз или другие ТКЛК, преимущественно на гистопатологических основаниях.

3. Другие псевдолимфомы: конкретные клинические формы, указанные в литературе как ПЛК.

4. Внутрисосудистые псевдолимфомы: реактивные скопления атипичных лимфоцитов в мелких лимфатических сосудах.

В таблице 1 представлены детали биологической характеристики ПЛК.

Таблица 1 – Классификация кожных псевдолимфом

Узловые ПЛК	Узловая В-клеточная ПЛК Ассоциированная с боррелиями узловая В-клеточная ПЛК Узловая Т-клеточная и смешанная ПЛК Узловая ПЛК CD30+
Псевдолимфомы как симуляторы грибовидного микоза («псевдо-ГМ») и других ТКЛК	Лимфоматоидный контактный дерматит Лимфоматоидная лекарственная реакция Актинический ретикулоид CD8+ Т-клеточная ПЛК при иммунодефиците Инфекции как симуляторы Т-клеточных лимфом: – Т-клеточная ПЛК, связанная с боррелиями; – Т-клеточная ПЛК, связанная с лейшманиозом; – Т-клеточная ПЛК, ассоциированная с герпесвирусом; – ПЛК, связанная с сифилисом; – другие инфекции как симуляторы ТКЛК. Воспалительный дерматоз как симулятор ТКЛК

Другие ПЛК	Ангиоматоидная ПЛК с высоким содержанием Т-клеток: <ul style="list-style-type: none"> – акральная псевдолимфоматозная ангиокератома; – Т-клеточная ангиоматоидная полиповидная ПЛК; – первичная кожная ангиоплазмноклеточная гиперплазия; – лимфоплазмацитоидная бляшка. Кожный плазмоцитоз
Внутри-сосудистые псевдолимфомы	Доброкачественная атипичная внутрисосудистая (CD30+) лимфопролиферация

Представленная классификация, на наш взгляд, является приоритетной, представляют наиболее полную и четкую характеристику патологического процесса в коже, отражает его степень, коррелирует с тяжестью заболевания, что обуславливает прогноз и подход к назначению патогенетической терапии (терапия выбора, альтернативное лечение).

Однако в Республике Беларусь классификации требующие осведомленности и знаний, базирующиеся на применении молекулярно-генетического, иммуногистохимического, иммунофенотипического и других современных методов исследования используются недостаточно.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПСЕВДОЛИМФОМ КОЖИ

В литературе представлены лишь единичные эпидемиологические сведения о распространенности и структуре ПЛК.

По-видимому, это связано с тем, что внимание к данной патологии появилось только в последние годы, и что под термином ПЛК объединяются различные клинко-морфологические формы, отличающиеся по этиологии, патогенезу и течению заболевания.

Для каждого клинко-патологического подтипа ПЛК характерен определенный возрастной период, половая принадлежность и генетическая предрасположенность.

Заболевание встречается во всех возрастных группах и у представителей всех рас. По данным одних авторов, ПЛК, индуцированные внутриклеточными инфекциями и вакцинами, чаще возникают у детей и подростков. По данным других авторов, возрастной аспект зависит от подтипа ПЛК и чаще встречается у взрослых и мужчин среднего возраста. Соотношение женщины/мужчины составляет 1,8:1. При В-клеточном подтипе ПЛК заболеваемость у мужчин в три раза выше, чем у женщин; из них 2/3 приходится на молодой возраст до 40 лет, причем до 10% – это дети и подростки. ПЛК, ассоциированные с инфицированием *Borrelia burgdorferi*, вирусом простого герпеса первого и второго типа, чесоточным клещом, укусами насекомых чаще встречаются у

мужчин, чем у женщин. ПЛК, ассоциированные с лекарственными препаратами, встречаются чаще у лиц женского пола, как в молодом, так и в зрелом возрасте, и имеют чаще локальный, чем генерализованный характер патологического процесса.

По данным наших исследований (37 пациентов) с одинаковой частотой болеют мужчины и женщины, средний возраст составляет $43,5 \pm 7,2$ лет.

ЭТИОЛОГИЯ ПСЕВДОЛИМФОМ КОЖИ

В настоящий момент причины и механизмы формирования ПЛК остаются не до конца изученными. Клинические проявления возникают в ответ на экзо- и/или эндогенную стимуляцию кожи.

Имеется достаточно работ, посвященных изучению факторов, участвующих в развитии ПЛК. Клинические изменения на коже, как правило, проявляются от одной недели до нескольких месяцев от начала воздействия провоцирующего фактора. Доказано участие конкретных факторов, приводящих к развитию ПЛК. Все антигенные триггеры разделены на группы: инфекции и вакцины, лекарственные препараты, химические и биологические вещества, инородные агенты. Все они относятся к экзогенным триггерам. Из инфекций встречаются как вирусные (вирус опоясывающего герпеса, вирус простого герпеса I типа), так и микробные (патогенные грибы, *Borrelia burgdorferi*, scabies) факторы. Установлено, что вирус простого герпеса I типа имеет лимфотропность к Т-лимфоцитам, вызывая их модификацию, что клинически проявляется лимфоидной инфильтрацией. Что касается вакцинации – это живые вакцины, которые могут провоцировать развитие ПЛК и оказывать антигенную стимуляцию на организм в целом и в частности на кожу. К химическим веществам относят краски, лаки, пестициды, металлы первого класса токсичности. Поражение кожи осуществляется за счет сенсibiliзирующего воздействия. Степень проявления в период манифестации заболевания может происходить в виде немедленного или замедленного иммунного ответа.

Показана роль лекарственных препаратов (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, блокаторы кальциевых каналов, пенициллин, аллопуринол) в развитии болезни. Не менее опасны биологические антигены (гиперинсоляция, укусы насекомых, заражение паразитами, гирудотерапия). Аллергическое воздействие продуктов жизнедеятельности паразитов, которое приводит к присоединению вторичной инфекции и, дополнительно, к развитию лимфоцитарного воспаления. Частой причиной развития ПЛК является инородные антигены (тату, пирсинг), приводящие к реакции замедленного типа и отдаленным клиническим проявлениям.

Не исключается, что длительное комбинированное вирусоносительство может служить специфическим эндогенным триггером. Несмотря на широкий спектр антигенов во многих случаях ПЛК не удается обнаружить триггер и тогда заболевание рассматривают как идиопатическое.

Систематизируя причинные факторы, приводящие к возникновению ПЛК, можно представить их в виде диаграммы (рисунок 1).

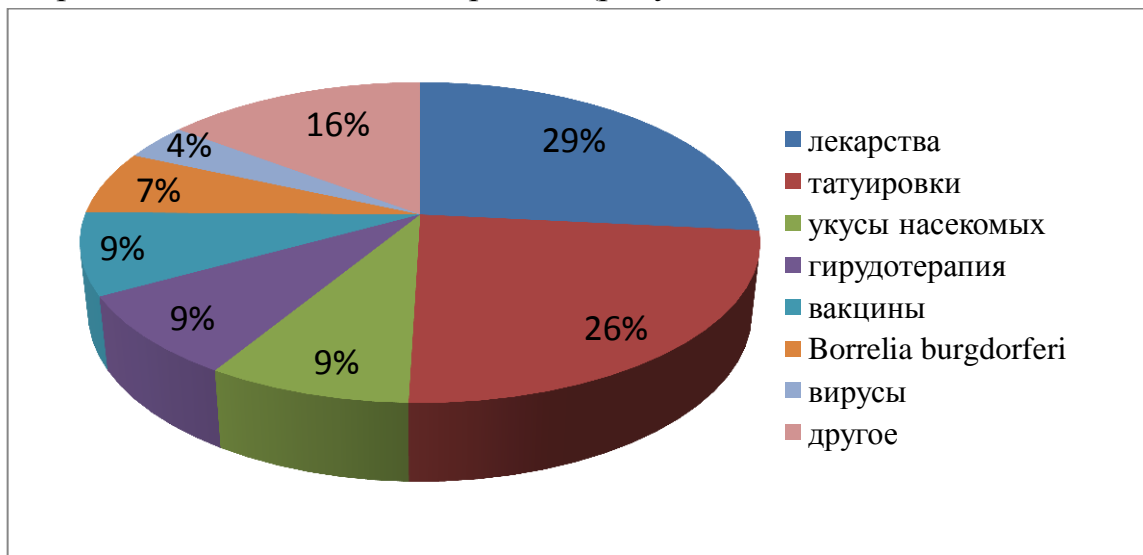


Рисунок 1 – Структура возможных этиологических факторов при псевдолимфомах кожи

Таким образом, множество антигенных триггеров может приводить к разнообразию клинических проявлений, специфических методов диагностики и подходов к терапии.

ДИАГНОСТИКА ПСЕВДОЛИМФОМ КОЖИ

Диагностика ПЛК является одной из самых сложных проблем, особенно на раннем этапе болезни, как в дерматологии, так и в онкологии, и в гематологии. Обследование пациентов для верификации диагноза заключается в пошаговом поиске. Нами предлагается первичный диагностический комплекс, включающий следующие положения:

1. Анамнез:

- семейный анамнез (родословная);
- предполагающая причина (выявление триггера);
- длительность заболевания;
- клинические проявления в дебюте болезни;
- сопутствующие патологии;
- симптомы интоксикации.

2. Физикальный осмотр:

- общий осмотр по всем органам и системам;
- осмотр очага поражения кожи (локальный, распространенный, характеристика патологических элементов и др.);
- консультация смежных специалистов (онколог, гематолог, терапевт, инфекционист и др.).

3. Лабораторные методы исследования:

- общий анализ крови (картина гематологических показателей зависит от причинного фактора; специфических изменений крови характерных для ПЛК нет);
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови (белковые фракции, тесты характеризующие состояния почек, печени и сердца);
- серологическое исследование различных биосубстратов (слюна, кровь, кожа и др.);
- молекулярно-биологическое исследование крови (определение и оценка клональности). Это высокочувствительный и специфический метод обнаружения клональных перестроек генов тяжелых цепей иммуноглобулинов (Ig H) и/или экспрессия легких цепей иммуноглобулинов используемые именно для дифференциальной диагностики ПЛК и истинных ЛК. Клональные Т- и В-клетки неспецифичны, поэтому могут появляться при инфекциях и воспалительных процессах. При исследовании клональности обычно выявляют поликлональный процесс, более характерный для истинных ЛК, в то время как при Т- и В-клеточных ПЛК имеет место моно-/поликлональность. Результаты данного теста следует оценивать и интерпретировать в сочетании с другими важными и значимыми результатами.

4. Инструментальные методы исследования:

- Дерматоскопия – это неинвазивный диагностический метод визуальной оценки кожных изменений, который позволяет более тщательно изучить не только поверхность кожи, но и ее более глубокие слои. Данный метод дает возможность распознавать морфологические структуры, невидимые невооруженным глазом, для быстрого подтверждения диагноза. Процедура проводится амбулаторно, не требует от пациента специальной подготовки и не имеет противопоказаний. Это абсолютно безболезненная процедура, проводится в течение 10-15 минут.

– Биопсия пораженного очага кожи – является одним из главных методов диагностики ПЛК. Предпочтительно проведение биопсии кожи при первичном обращении пациента до проведения лечения. Взятие биопсийного материала зависит от локального либо генерализованного процесса. Для верификации

диагноза ПЛК можно получить биопсийный материал с помощью панч-биопсии, а также более травматичным методом – резекцией участка патологического очага, которую проводит хирург-онколог, оба метода дают объективную картину и широко используются в клинической практике. Исследуемый материал направляется в специализированную лабораторию для дальнейшего морфологического и иммуногистохимического анализа патоморфологом. Заключение с описанием структурных изменений предоставляет патоморфолог. При сомнительном морфологическом заключении и/или недиагностических случаях проводится повторная биопсия кожи как новых очагов поражения, так и уже имеющихся через 3-6 месяцев. Следует отметить, что за 5-7 дней до проведения повторной биопсии кожи наружная терапия глюкокортикостероидными средствами (ГКС) у пациента не проводится.

- Гистологическое исследование биопсийного материала из очага поражения кожи (для верификации диагноза ПЛК и дифференциальной диагностики ЛК);

- Иммуногистохимическое исследование лимфоцитов и реоранжировки генов (дифференциация лимфоцитов по их иммунному фенотипу); Т-линейные маркеры (CD2+, CD3+, CD5+, CD7+, CD4+CD8-, CD4-CD8+, CD4+CD8+, CD1a+); В-линейные маркеры (CD19+, CD20+, CD22+, сy CD79d+, CD10+, s IgM+, сy IgM+, CD19+kappa+, CD19+lambda+).

- Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости, лимфатических узлов.

- Рентгенография грудной клетки.

- Компьютерная томография.

- Пункция костного мозга (цитологическое исследование клеточного состава для дифференциальной диагностики с истинными ЛК).

На основании вышеизложенного приводим алгоритм диагностики ПЛК (рисунок 2).

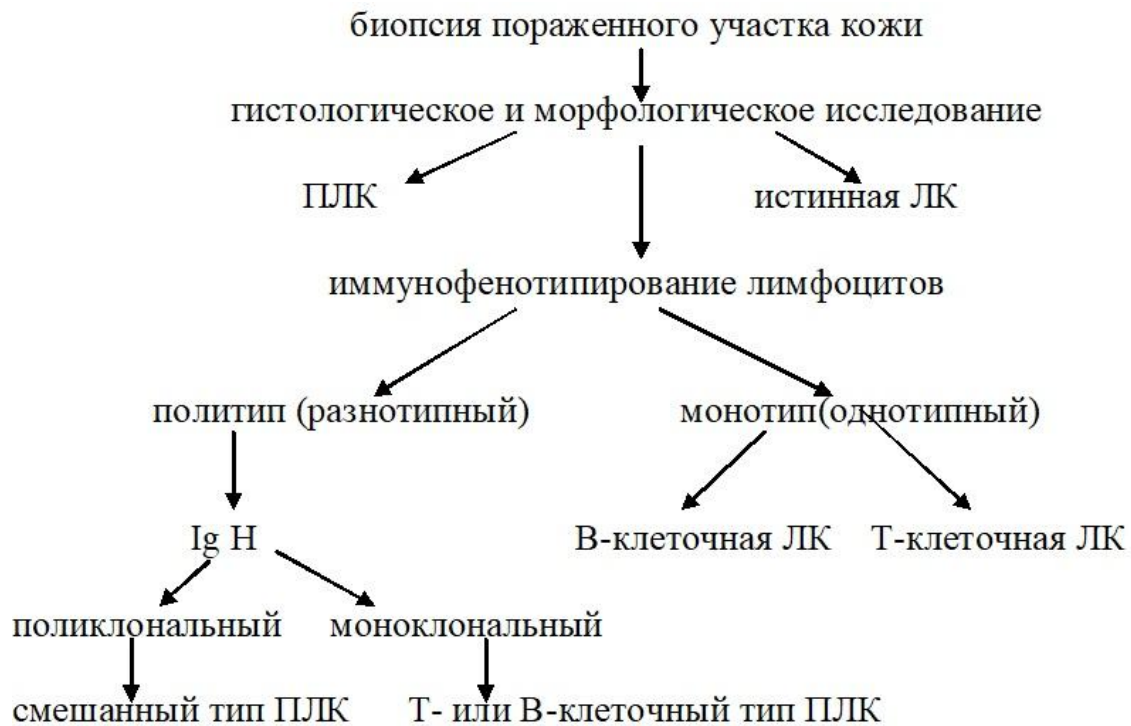


Рисунок 2 – Схема пошаговой диагностики псевдолимфом кожи

В последние годы появились новые методы диагностики, в том числе – конфокальная лазерная сканирующая микроскопия кожи (КЛСМ) – высокотехнологичный метод неинвазивного исследования *in vivo* патоморфологических особенностей кожи, приближенный к традиционной световой микроскопии гистологических образцов, основанный на технологии послойной регистрации отраженного света от клеточных структур кожи для последующего создания объемного изображения. Преимуществами данного метода являются быстрота получения результатов по сравнению с классическим патоморфологическим исследованием; послойное изучение особенностей цитоархитектоники эпидермиса и дермы с заданной толщиной оптического среза; оценка васкуляризации сосочковой части дермы; возможность выполнения исследования при отсутствии добровольного информированного согласия пациента на проведение биопсии кожи. С помощью данного метода и на основании многофакторного анализа полученных результатов были установлены дифференциально-диагностические патоморфологические признаки, характерные для ЛК и ПЛК. Диагностически значимы: эпидермальная деструкция, микроабсцессы Потрие, атипичные лимфоциты в эпидермисе и в дерме, а также в дермо-эпидермальном соединении.

Таким образом, важнейшим аспектом диагностики ПЛК служит совокупность всех клинических признаков, особенностей течения заболевания, данные морфологического, гистологического и иммуногистохимического исследований. Нельзя недооценивать роль анамнеза жизни и болезни при постановке диагноза. Все вышеизложенное можно систематизировать и в совокупности с литературными данными представить междисциплинарный подход к диагностике ПЛК (рисунок 3).

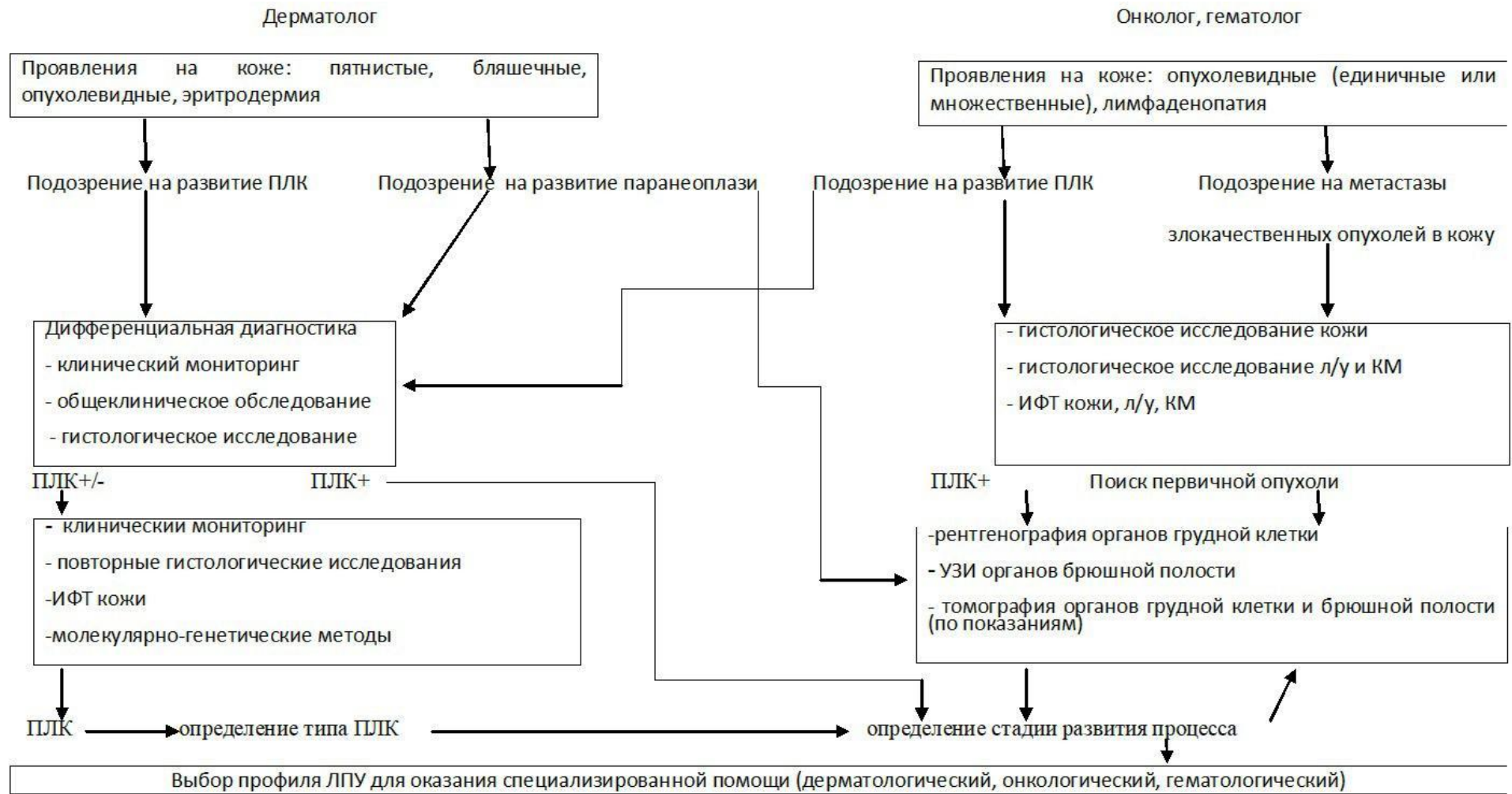


Рисунок 3 – Диагностический алгоритм псевдолимфом кожи

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПСЕВДОЛИМФОМ КОЖИ

Кожа является органом иммуногенеза, содержит несколько популяций иммунокомпетентных клеток: Т-клетки, В-клетки и дендритные. Взаимодействие этих клеточных популяций обеспечивает функционирование и оптимизацию иммунного ответа. До 90% иммунокомпетентных клеток кожи составляют различные субпопуляции Т-клеток, обладающие особыми признаками: тропностью к коже и наличием эпидермотропизма. Это и определяет преобладание среди ПЛК Т-клеточного варианта. При данном типе заболевания выделяют следующие патогенетические аспекты:

- значительная стимуляция триггер-индуцированной трансформации лимфоцитов;
- нарушение способности Т-супрессорных лимфоцитов подавлять дифференцировку В-клеток и выработку иммуноглобулинов;
- увеличение относительного и абсолютного количества периферических лимфоцитов.

В-клеточные популяции в структуре кожи представлены незначительным количеством. Высказано предположение, что наличие признаков провоспалительной функции этих клеток свидетельствуют о единой патогенетической цепи при В-клеточном лимфоидном инфильтрате кожи.

Патогенетический механизм можно представить следующей схемой:

антигенстимулятор \implies аутоиммунный процесс/воспалительная реакция кожи \implies миграция пораженных В-клеток кожи \implies В-клеточная ПЛК.

Несмотря на представленные сведения, молекулярные основы патогенеза Т-клеточных и В-клеточных ПЛК и триггерные механизмы до конца не выяснены. ПЛК представляют собой группу заболеваний, в основе которых лежит лимфоцитарный инфильтрат, клинически и/или гистологически модулирующий истинные ЛК.

Традиционно ПЛК классифицируются в соответствии с их гистологическими и иммунофенотипическими характеристиками в зависимости от преобладающего лимфоцитарного компонента, как кожные В-клеточные ПЛК, так и кожные Т-клеточные ПЛК. В последние годы количество нозологических форм ПЛК расширилось за счет включения множества реактивных состояний с гистопатологическими признаками, имитирующими истинные ЛК. Кроме того, многообразие клинических подтипов ПЛК обусловлено разнообразным сочетанием и выраженностью различных звеньев патогенеза. При данной патологии реактивный поликлоновый Т- или В-клеточный лимфопролиферативный процесс развивается в ответ на различные этиологические факторы и в некоторых случаях в очаге поражения имеет место

смешанный Т- и В-клеточный лимфоцитарный инфильтрат с потерей типичных Т-клеточных маркеров дифференцировки (CD2+, CD3+, CD5+).

Различие биологических характеристик типов ПЛК обусловлены особенностями клеток их образующих, поэтому Т- и В-лимфоциты имеют различные клинические признаки, особенности течения заболевания и чувствительность к терапии. Существуют общие закономерности формирования заболевания, но для каждого типа ПЛК присущ индивидуальный патофизиологический механизм. Показано, что ПЛК, ассоциированные со специфическим триггером, представляют собой чаще пролиферацию Т-клеток, и лишь иногда – с преобладанием В-лимфоцитов. Доказательство клональности Т- и/или В-клеток на основании специфической ПЦР чаще подтверждают поликлональность ПЛК, чем моноклональную пролиферацию.

Патогенез ПЛК достаточно сложен и заключается, как правило, в саморегуляции различных иммунокомпетентных клеток кожи. Этот процесс осуществляется системой цитокинов. Центральное место в функционировании взаимоотношений отводится процессам лимфопролиферации, благодаря которым реализуется процесс распознавания антигена и формирования иммунного ответа. При наличии универсальности патогенетических механизмов на антигенное воздействие происходит иммунный ответ, который обладает специфическими характеристиками.

Патофизиологические механизмы при различных этиологических типах ПЛК неоднородны. В большинстве случаев патогенез по-прежнему остается неизвестным, хотя существуют общие закономерности иммунологических изменений. Так, при ПЛК, ассоциированных с инородными агентами, можно предположить, что некоторые компоненты, входящие в состав чужеродных агентов (соли кобальта, хрома и др.) ответственны за гиперчувствительную реакцию замедленного типа. Это нередко приводит к прогрессированию кожных проявлений. Что касается заболеваний, связанных с лекарственными препаратами и вакцинами, считается, что также возникает иммунный конфликт между компонентами лекарственного средства и состоянием иммунной системы кожи, результатом которой является кожная лимфоидная гиперплазия. При ПЛК, ассоциированной с инфекцией, высказано предположение, что в основе патогенеза данной патологии лежит иммунная реакция гиперчувствительности замедленного типа, которая может быть стойкой и длительной за счет длительного антигенного стимулятора. Этот биологический механизм с иммунной дисрегуляцией приводит к лимфопролиферативному процессу, а изменения в кинетике метаболизма лекарства, способствует возможности данного антигена вызывать иммунный ответ или нарушать функцию лимфоцитов токсичным метаболитом. Аномально функционирующие лимфоциты могут пролиферировать в ответ на антиген, создавая патологическое состояние. В

поддержку этой гипотезы служат изменения иммунной функции кожи, характерные для многих возбудителей. Следовательно, важную роль среди иммунных механизмов в развитии лимфоцитарной инфильтрации играют Т-лимфоциты, преимущественно CD4+ клетки, участвующие в формировании иммунного ответа. Клетки лимфоидного инфильтрата проходят дифференцировку в эпидермисе, меняя свой фенотип, что может свидетельствовать о клональной перестройке лимфоцитов.

Имеются данные об участии иммуногенетических маркеров предрасположенности к развитию лимфоопролиферативных заболеваний. Установлены различия в частоте распределения параметров HLA и частоты встречаемости антигенов и фенотипов в зависимости от линейной принадлежности, а также показана специфичность иммуногенетических параметров HLA в развитии ЛК. Объяснением этому служат взаимоотношения механизма функционирования параметров HLA системы с нарушениями иммунной системы кожи и иммунной системы организма в целом как одного из важных патогенетических звеньев.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПСЕВДОЛИМФОМ КОЖИ

Основная проблема клинко-патоморфологической диагностики ПЛК состоит из дифференциации кожного реактивного лимфоидного инфильтрата и злокачественного лимфоцитарного инфильтрата. Серьезность проблемы связана с тем, что согласно современной классификации, ПЛК объединяют большую группу самостоятельных заболеваний с включением множества нозологических единиц, каждая из которых имеет свои особенности клинической картины, патоморфологической и гистологической характеристик. Дифференциация доброкачественных и злокачественных лимфоидных кожных инфильтратов является одной из наиболее сложных задач в дерматологии, онкологии и гематологии поскольку существует значительное гистопатологическое перекрытие между первичными и вторичными ЛК, а также воспалительными дерматозами, которые и клинически и гистопатологически могут имитировать ЛК. Очень часто в клинической практике врача-дерматолога при первичном обращении пациента приходится проводить клиническую дифференциальную диагностику с наиболее часто встречающимися заболеваниями кожи. Уже на этом этапе, на основании клинко-анамнестических данных, можно заподозрить ПЛК. В таблице 2 представлены основные заболевания кожи для клинической дифференциальной диагностики с ПЛК, в зависимости от характера основных клинических проявлений. В основу данной таблицы взяты литературные данные и собственные клинические наблюдения.

Учитывая один фенотип ПЛК и ЛК можно представить дифференциальную диагностику Т- и В-клеточного варианта ПЛК (таблицы 3, 4). Данные таблицы построены на дифференциально-диагностических критериях: клинические проявления, гистологические аспекты, иммунофенотип лимфоидного инфильтрата, генотип и отсутствие или наличие трансформации.

Отличительной чертой всех кожных ПЛК является поликлональность инфильтрата при котором помимо Т-клеток и В-клеток лимфоцитов присутствуют другие клетки как гистиоциты, эозинофилы, так и поликлональные плазматические клетки.

Кроме В- и Т-клеточного варианта ЛК в дифференциальной диагностике необходимо обращать внимание на другие кожные дерматозы (таблица 5). В данной таблице представлен дифференциальный диагноз Т-клеточного лимфоцитарного инфильтрата с четырьмя нозологическими формами, близкими и очень схожими между собой по клиническим проявлениям и имеющим Т-клеточный фенотип. В настоящее время кожную лимфоидную гиперплазию относят к ПЛК с наиболее частым Т-клеточным фенотипом и значительно реже к В-клеточным.

Учитывая все вышеизложенное, несмотря на современные методы диагностики, ПЛК по-прежнему остается сложной задачей в плане постановки диагноза. Это обусловлено разными взглядами на классификацию ПЛК, разнообразием нозологических форм, полиморфизмом клинической и гистологической картины. Многие вопросы, касающиеся этой проблемы, до сих пор остаются предметом для дискуссии.

Таблица 2 – Основные заболевания кожи, используемые в клинической дифференциальной диагностики с ПЛК

Группа	Характер основных клинических проявлений				
	эритематозно-пятнистые	папулезные	бляшечные	бляшечно-узловые	эритродермия
Псевдолимфомы кожи	Парапсориаз крупнобляшечный (прелимфома)	Доброкачественный лимфоаденоз кожи, лимфоидная инфильтрация кожи после укусов, татуировок, инъекций	Болезнь Лайма (хроническая стадия), лимфоцитарная инфильтрация Иесснера - Канофа	Лимфоцитомы кожи, саркоид Шпиглера - Фендта, ангиолимфоидная гиперплазия с эозинофилией (болезнь Кимура)	Токсикодермия, синдром псевдолимфомы (эритродермия псевдолимфоматозная)
Доброкачественные дерматозы	Токсидермия, атопический дерматит, (диссеминированная форма), себорейный дерматит	Атопический дерматит (пруригинозная форма), экзема хроническая, псориаз, васкулит папуло-некротический, саркоидоз кожи (мелкоузелковый)	Атопический дерматит (диффузная форма), псориаз, мелкобляшечный, и крупнобляшечный парапсориаз	Инфекционная гранулема, нодозный васкулит, саркоидоз кожи (крупноузловатый), хроническая язвенная пиодермия, лепра	Эритродермия псориатическая, экзематозная, при болезни Девержи, листовидная пузырчатка
Первичные лимфомы кожи	ГМ 1 стадия	ГМ фолликулотропный, лимфоматоидный папулез	ГМ 1-2 стадия, педжетоидный ретикулез	ГМ 3 стадия, панникулитоподобная Т-клеточная лимфома, анапластическая крупноклеточная ЗЛК, В-клеточные лимфомы	ГМ (эритродермическая форма), синдром Сезари

Таблица 3 – Дифференциальная диагностика Т-клеточной ПЛК и ЛК

Признаки	Т-клеточная лимфома кожи	Псевдолимфома
Клинические критерии		
Количество элементов	Солидарная или множественная	Обычно солидарная
Экстракутантные поражения	Возможны	Отсутствуют
Рецидивы	Бывают	Редко
Влияние на продолжительность жизни	Влияет	Не влияет
Гистологические критерии		
Вид инфильтрата	Диффузный или нодулярный	Чаще очаговый/нодулярный (>90%)
Дополнительные клетки	Обычно отсутствуют	Эозинофильные гранулоциты, гистиоциты, плазматические клетки
Трансформация	Встречается	Нет
Иммунофенотипические критерии		
Поликлональная экспрессия	Отсутствует	Присутствует
Клетки, экспрессирующие В-клеточные маркеры	>50%	<50%
Клетки, экспрессирующие Т-клеточные маркеры	Много	>50%
CD21+ дендритические клетки	Отсутствуют	Часто присутствуют
Генотипические критерии		
Перестройка тяжелых цепей Ig	Присутствует в большинстве случаев	Отсутствует в большинстве случаев

Таблица 4 – Дифференциальная диагностика В-клеточной ПЛК и ЛК

Признаки	В-клеточная лимфома кожи	Псевдолимфома
Клинические критерии		
Количество элементов	Солитарная или множественная	Обычно солитарная
Экстракутантные поражения	Возможны	Отсутствуют
Рецидивы	Бывают	Обычно нет
Влияние на продолжительность жизни	Влияет	Не влияет
Гистологические критерии		
Вид инфильтрата	Диффузный или нодулярный	Чаще очаговый/нодулярный (>90%)
Дополнительные клетки	Обычно отсутствуют	Эозинофильные гранулоциты, гистиоциты, плазматические клетки
Трансформация	Встречается	Нет
Имунофенотипические критерии		
Легкие цепи Ig	Рестрикция легких цепей (κ или λ)	Поликлональная экспрессия
Клетки, экспрессирующие В-клеточные маркеры	>50%	<50%
Клетки, экспрессирующие Т-клеточные маркеры	Мало	>50%
CD23+ дендритические клетки	Большой частью отсутствуют	Часто присутствуют
Генотипические критерии		
Перестройка тяжелых цепей Ig	Присутствует в большинстве случаев	Отсутствует в большинстве случаев

Таблица 5 - Первичная дифференциальная диагностика лимфоцитарной инфильтрации кожи

Нозологическая форма	Клинические признаки	Гистологические признаки
Полиморфная световая сыпь (бляшечная форма)	пятна, папулы или папуловезикулы, которые могут сливаться в бляшки локализуются на шее, груди, плечах, предплечьях, голени, реже – на лице и туловище	отек эпидермиса с плотным поверхностным и глубоким лимфоцитарным инфильтратом без васкулита; нейтрофилы, спонгиоз и образование пузырьков; прямой иммунофлюоресцентный тест отрицательный
Хроническая кожная красная волчанка	эритема, гиперкератоз, атрофия кожи; очаги могут быть локализованными (с поражением преимущественно области лица (скулы, щеки и крылья носа), ушных раковин, волосистой части головы) или распространенными	плотный дермальный периваскулярный и периаднексальный лимфоцитарный инфильтрат, HLA-DR ⁺ -Leu8 ⁻ Т-клеточный инфильтрат, отложения муцина между коллагеновыми волокнами дермы, при этом эпидермис остается интактным; крупноглобулярные отложения иммуноглобулинов IgM/IgG и комплемента – положительный тест «волчаночной полоски»
Кожная лимфоидная гиперплазия (ПЛК Т- и В-клеточный варианты)	бляшки и/или узелки единичные или множественные на лице, руках, верхней части туловища; эпидермальная атрофия отсутствует	поверхностный и глубокий, периваскулярный и околопридаточный инфильтрат, состоящий из малых зрелых лимфоцитов, гистиоцитов, плазмацитоидных моноцитов и плазматических клеток; HLA-DR ⁻ -Leu8 ⁺ Т-клеточный инфильтрат с В-клетками и гистиоцитами; доминирование в инфильтрате CD8 ⁺ Т-клеток; отсутствие доминантной клональности
Бляшечный параспориоз	пятна красновато-синюшного цвета неправильной формы на коже туловища, конечностей не возвышающиеся над поверхностью кожи; присутствует атрофия эпидермиса	выраженная лимфоцитарная инфильтрация дермы с частичным экзоцитозом лимфоцитов в эпидермис; акантоз и вакуольная дистрофия клеток росткового слоя эпидермиса; сосуды дермы резко расширены, отмечается отек сосочкового слоя; Т-клеточные лимфоциты с CD4-рецепторами.

КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПСЕВДОЛИМФОМ КОЖИ

Клинические признаки ПЛК зависят от типа кожного лимфоцитарного инфильтрата, состава лимфоидных/лимфоцитарных клеток, иммунофенотипа и причинного фактора. В данном пособии описана клиническая картина ПЛК, наиболее часто встречающихся в практике врача-дерматолога.

Клинические проявления ПЛК охватывают широкий спектр высыпаний: от одиночных или множественных узелков, сгруппированных или диссеминированных папул, пятен, бляшек с подкожным уплотнением и эритродермией. Клинические проявления Т- и В-клеточных ПЛК отличаются.

Т-клеточные ПЛК встречаются чаще у взрослых мужчин в виде спонтанного высыпания на лице, туловище и верхних конечностях. Представляют собой синюшные папулы, растущие по периферии, образующие очаги инфильтративного поражения с регрессом в центральной части и нередко самостоятельным разрешением. Возможен рецидив на тех же пораженных участках и на неповрежденной коже.

В-клеточные ПЛК чаще поражают детей и подростков, молодых мужчин. Сопровождаются реактивным высыпанием мелкоузелковых или бляшечных розово-фиолетовых элементов с четкими границами, способных образовывать более крупные инфильтраты. Наиболее частая локализация – лицо, шея, ушные раковины, подмышечные впадины, ореолы груди, на коже мошонки. Общее состояние, как правило, не страдает, однако часто в патологический процесс вовлекаются регионарные лимфатические узлы. Клинически – это локальная или генерализованная лимфаденопатия.

Согласно современной классификации ПЛК разделены на четыре группы (таблица 1):

1. Узловые ПЛК – это группа хорошо известна и представляет собой наиболее распространенную патологию ПЛК, которая напоминает Т- или В-клеточную ЛК гистологически и клинически. Клинически – основу составляют одиночные или множественные узелки на различных участках кожи, а гистологически – от преобладающего состава лимфоцитарного инфильтрата, т.е. Т-клеточная, В-клеточная или смешанная Т-/ В-клеточная ПЛК.

Узловая Т-клеточная и смешанная ПЛК определяется преобладающим инфильтратом Т-клеток, в смешанных видах обнаруживается практически равное количество Т- и В-клеток. Характерным для данной патологии является наличие перифолликулярных инфильтратов, а клинические проявления аналогичны таковым при В-клеточном типе ПЛК (одиночные или множественные красные, или фиолетовые узелки), поэтому клинически и В- и Т-клеточные варианты не различимы. Гистология и иммуногистохимия: узловой или диффузный

лимфоцитарный инфильтрат охватывает дерму, иногда поверхностный подкожный слой, лимфоциты преимущественно маленькие и имеют ядра с плотным хроматином. Количество эозинофилов, плазматических клеток, гистиоцитов варьирует. В некоторых случаях отмечается проникновение Т-лимфоцитов в эпидермис и эпителий волосяных фолликулов. Большинство лимфоцитов экспрессируют CD3+ и CD4+ и CD30-. Количество В-лимфоцитов (CD19+, CD20+, CD22+, сy CD79d+, CD10+, s IgM+, сy IgM+, CD19+кappa+, CD19+lambda+) варьирует и может достигать до 30% в узловом варианте Т-клеточных ПЛК. Атипичные Т-клетки среднего и большого размера последовательно экспрессируют PD-1, CXCL-13, bcl-6.

Узловая В-клеточная ПЛК клинически характеризуется одиночными или множественными узлами, различных размеров, иногда достигающих до 4 см, красного или коричневого цвета. Нередко узелки собираются в группы. У 10-15% больных развиваются диссеминированные папулы и узелки, что расценивается как диссеминированная форма. Наличие множественных мелких папул на коже (несколько миллиметров в диаметре) свидетельствует о миллиардной форме заболевания. Мужчины поражаются в три раза чаще, чем женщины, 1/3 пациентов моложе 40 лет и около 10% - дети и подростки. Излюбленная локализация – лицо, верхняя часть туловища, верхние конечности. Гистология и иммуногистохимия: заболевание характеризуется преимущественно внутрикожными плотными лимфоцитарными инфильтратами (узловыми или диффузными), иногда они распространяются на подкожный слой. Как правило, инфильтрат состоит из В-лимфоцитов малого или среднего размера, без значительной ядерной атипии. В некоторых случаях встречаются плазматические клетки, гистиоциты. Количество смешанных Т/В-клеток колеблется и не превышает 30% от всего инфильтрата. В-клетки экспрессируют типичные В-клеточные маркеры (CD19+, CD20+, CD22+, сy CD79d+, CD10+, s IgM+, сy IgM+, CD19+кappa+, CD19+lambda+). Обнаруживаются плазмоцитоподобные дендритные клетки CD123+.

Узловая В-клеточная ПЛК, ассоциированная с *Borellia burgdorferi* клинически характерны одиночные узелки красного или темно-фиолетового цвета, расположенные на мочках ушей ареолах груди, мошонки. Особенность таких локализаций связана с более низкой температурой тела в этих областях. У 10-15% пациентов наблюдаются мультифокальные поражения кожи. Чаще заболевание встречается у женщин, детей и подростков. Гистологическая и иммуногистохимическая картина идентичная узловой В-клеточной ПЛК.

Узловая CD30+ Т-клеточная ПЛК – это иммунофенотипический подтип Т-клеточной ПЛК. Из-за неоднородности клинического и гистологического спектра, данную нозологию трудно отнести к одной группе ПЛК, однако гистологический состав инфильтрата имитирует первичную кожную (CD30+)

анапластическую крупноклеточную лимфому. Клинические проявления включают в себя папулы или небольшие узелки, большинство из которых не претерпевают спонтанной регрессии в течение нескольких недель или месяцев. Гистология и иммуногистохимия: инфильтрат характеризуется смешанным лимфоцитарным плотным компонентом в дерме с эпидермальной гиперплазией, содержит атипичные CD30+ Т-клетки от среднего до большого размера, которые экспрессируют CD3+, CD4+, реже CD8+ и CD30+. Большое количество Т-клеток и плазматических клеток в инфильтрате может указывать на наличие реактивного процесса.

2. ПЛК как симуляторы грибовидного микоза (ГМ) и других ТКЛК – данная группа заболеваний, ассоциирована с инфекциями (боррелиями, чесоточным клещом, сифилисом, ВИЧ, вирусом ветряной оспы и ВПГ). На фоне этиологического фактора может возникнуть реактивный процесс, который является стимулятором формирования кожных Т-клеточных ПЛК. Инфильтрат представлен лимфоцитами среднего размера с атипичными, плотными по хроматину ядрами и, как правило, с преобладанием CD8+ лимфоцитами. Лимфоциты в большинстве случаев являются поликлональными, иногда популяция клональных Т-клеток 50-70-% может говорить в пользу ГМ. Также опухолевый субстрат содержит плазматические клетки и гистиоциты. С одинаковой частотой поражаются женщины и мужчины, а также дети и подростки. Термин псевдо-ГМ охватывает совокупность различных заболеваний, которые имитируют ГМ, в первую очередь гистологически (в целом псевдо-ГМ характеризуется полосообразным или переваскулярным лимфоцитарным инфильтратом, лимфоциты маленького или среднего размера с атипией; они проявляют экзоцитоз в эпидермисе), однако только на основании гистологического исследования Т-клеточную лимфому нельзя отнести к ГМ. Необходима клинико-патологическая корреляция. Клинические кожные проявления: пятна или бляшки красного цвета иногда с лихеноидным проявлением, ги-перкератоз, в некоторых случаях - генерализованная лимфоаденопатия.

3. Внутрисосудистые ПЛК – в их основе лежит лимфоидный инфильтрат с содержанием лимфоидных бластов с фенотипом CD 30+ или CD30+ – CD113-115+. Данная патология характеризуется доброкачественной атипичной внутрисосудистой пролиферацией CD30+ Т-клеток. Это связано с воспалительными кожными заболеваниями, в некоторых случаях – опухолями. При фенотипе CD113-115+ характерно скопление активированных больших лимфоцитов с бластоподобной морфологией в окружающем воспалительном инфильтрате, а также в лимфатических сосудах. Обструкция лимфатических сосудов из-за наличия неспецифического иммунного воспаления рассматривается как причина развития заболевания. Клетки лимфоидной ткани экспрессируют

T-клеточные маркеры (CD3+ и CD4+) и в большинстве случаев – CD30+. Доброкачественное атипичное внутрисосудистое (CD30+) воспаление характеризуется лимфопротиперацией лимфатических сосудов, заполненных активированными большими лимфоцитами, как внутри лимфатических сосудов, так и смешанные с окружающим инфильтратом кожи. Внутрисосудистые лимфоциты положительны как на CD3+, так и CD30+. Данный тип заболевания ПЛК является поликлональным.

4. Другие ПЛК – эта группа включает отдельные клинические формы, не входящие не в одну из выше представленных групп. В этой рубрике выделяют группу ангиоматоидных заболеваний кожи, инфильтрат которой богат T-клетками (CD8+). Одни типы ПЛК могут встречаться в детском и подростковом возрасте, у мужчин и женщин до 40 лет, другие – чаще у женщин, чем у мужчин, средний возраст 50±5 лет. Заболевание может проявляться односторонними высыпаниями от красных до фиолетовых ангиоматозных сгруппированных папул, лимфоплазматических бляшек, узлов. Чаще локализуется на голове, в области шеи, реже – туловище и верхних конечностях. Данная патология может иметь признаки системного поражения (лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия). Гистологически: наблюдается пролиферация капилляров с прорастанием в эндотелий, цитоплазматическими вакуолями. Сосуды чаще окружены преимущественно T-лимфоцитарным инфильтратом, возможен смешанный инфильтрат с T- и B-клеточными лимфоцитами с поверхностной переваскулярной реакцией, гистиоцитами, эозинофилами и поликлональными плазматическими клетками, присутствует гиперплазия эпидермиса, спонгиоз.

Таким образом, разнообразие клинических форм, гистологической картины ПЛК, отсутствие четких дифференциальных критериев среди ПЛК, а также ЛК свидетельствуют о сложности постановки диагноза, а следовательно, выбора правильной тактики лечения.

Нами ретроспективно проанализировано 37 историй болезней пациентов с подозрением на ПЛК, находившихся на консультации и лечении в УЗ «Городской клинический кожно-венерологический диспансер» г. Минска и УЗ «Минский областной кожно-венерологический диспансер». Верификация диагноза в дебюте заболевания осуществлялась на основании первичного комплекса обследования: клиническая картина, гистологическая и гистохимическая характеристика биоптата кожи. В группу ПЛК вошло 15 пациентов, из них 13 – с T-клеточной ПЛК, 1 – B-клеточным типом и 1 – со смешанным (T- и B-клеточный тип). У 22 пациентов диагностирована бляшечная форма параспориоза. Результаты собственных данных подтвердили характерные черты клинической картины для T-клеточной ПЛК: локализация патологических элементов на коже разнообразна (лицо, шея, туловище, конечности), наличие узелков плотной, эластичной консистенции, инфильтрированных, гиперемированных бляшек, а также папул,

которые имеют тенденцию к слиянию в обширные очаги поражения. Гистологическая картина Т-клеточной ПЛК индивидуальна, но существуют общие закономерности для данного патологического процесса. Во всех отделах дермы инфильтрат без признаков эпидермотропизма, включающий лимфоидные клетки малого и среднего размера с признаками клеточной атипии. Среди лимфоцитов обнаруживаются единичные крупные клетки с гиперхромным ядром, а также в лимфоидном инфильтрате встречаются единичны гистиоциты, плазматические клетки, эозинофилы. Иммунофенотипирование кластерных маркеров дифференцировки популяции Т-клеток выявило у большинства CD3+, CD5+, CD7+, CD4+, CD8+, CD45+, CD30+.

ЛЕЧЕНИЕ ПСЕВДОЛИМФОМ КОЖИ

Эффективность лечения ПЛК зависит от множества факторов, провоцирующих заболевание. В литературе показан широкий спектр причин данной патологии (инфекции, вирусы, инородные химические агенты). Несмотря на широкий спектр, иногда не удается обнаружить триггер.

Первый этап лечения начинается с определения триггера– устранение причины, как правило, это консервативное лечение. В пособии представлено лечение, в зависимости от наиболее часто встречающегося этиологического фактора. Так при ПЛК, ассоциированной:

- *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum* назначаются антибактериальные препараты пеницилинового ряда, амоксициллин, доксициклин в терапевтических дозах 500-1000 мг в сутки в течение 3 недель;
- ВПГ I и II типа – противовирусные средства;
- химические вещества, компоненты косметических средств – топические глюкокортикостероиды (ГКС) 2 раза в день в течение 14 дней.

На рисунке 4 представлена схема стандартной терапии, используемая в клинической практике при мультифакторной этиологии.

Нередко после проведения специфической терапии наступает саморазрешение очагов поражения кожи либо улучшение клинической картины патологических очагов.

Второй этап лечения зависит от локального или генерализованного процесса на коже. Консервативный подход заключается в воздействии на очаг поражения медикаментозными средствами. При локальном поражении используют:

- топические ГКС (наносятся на патологический очаг два раза в день на протяжении двух-трех недель, возможно применять под окклюзионную повязку);
- ГКС препарат Дипроспан, который вводится внутривокально из расчета 0,5 мл на 1 см² с недельным интервалом, курсом 1-3 инъекции.

– криодеструкция патологического очага с применением ГКС в виде мазей или внутриочагового введения Дипроспана. Курс лечения состоит из 10 процедур в течение 1-2 месяцев.

– ультрафиолетовое облучение (УФО) применяется также при небольшом количестве очагов поражения. УФО проводится 2-3 раза в неделю. Первая экспозиция должна составлять не более 70% от эритемной дозы, время последующих изменяется. Соблюдается режим экспозиции, зависящий от клинических проявлений на коже (эритемы). При отсутствии эритемы время экспозиции увеличивают на 30-40%, при умеренной – на 15-20%, при выраженной – остается исходное значение.

– ПУВА-терапия – комбинированное лечебное воздействие на кожу лекарственных веществ растительного происхождения (псораленов) и длинноволновых ультрафиолетовых лучей. Перед началом проведения терапии необходима консультация терапевта для исключения сопутствующих патологий. Как правило, процедуры проводятся 4-5 раз в неделю (количество сеансов на курс ориентировочно 20) до разрешения высыпаний на коже. Нередко возможны побочные явления ПУВА-терапии, такие как фотодерматит, зуд, сухость кожи и другие.

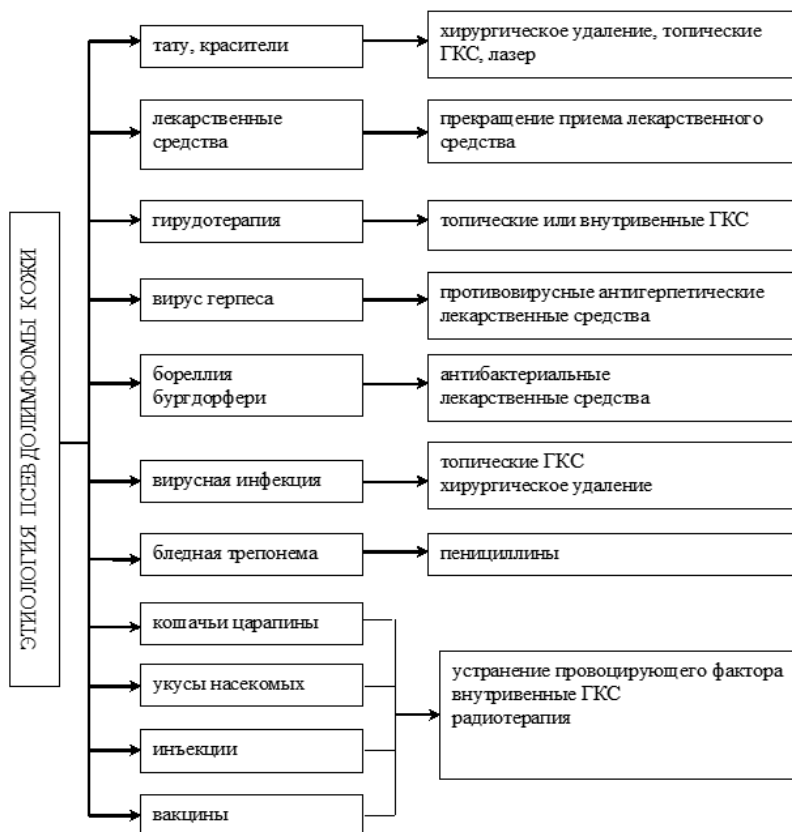


Рисунок 4 – Схема терапии ПЛК в зависимости от этиологического фактора

При генерализованных формах заболевания и/или рецидивах применяют инъекции дипроспана (внутримышечно по 2 мл с недельным интервалом, курс – 2-3 инъекции до полной регрессии клинических проявлений).

Возможны различные методы терапии (вышеперечисленные) в комбинации и сочетании. Определение вида терапии ПЛК основано на иммуногистохимических характеристиках пораженного очага кожи. Современное лечение в основном зависит от фенотипа клеток (лимфоцитов) ПЛК: Т- и В-клеточные варианты.

На сегодняшний день актуальным является применение биологических препаратов. Для В-клеточной ПЛК при генерализации процесса используют антимоноклональные антитела к CD20 (Ритуксимаб), рецепторы которого расположены на поверхности некоторых В-лимфоцитов. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности применения ритуксимаба даже при резистентности к другим видам терапии. В основу лечения Т-клеточных лимфом включено местное и системное применение ГКС (суточная доза 60-40-20 мг внутрь с последующим снижением препарата по 5 мг каждые 5 дней) и иммуносупрессивная терапия. Раствор дипроспана применяют по ранее заявленной схеме.

Из иммуносупрессивной терапии чаще всего применяют циклоспорин А внутрь ежедневно из расчета 1-3 мг/кг массы тела длительностью 1-3 месяца под контролем анализа крови (количество лейкоцитов) 1 раз в 2 недели на содержание циклоспорина А в крови. Кроме этого, в качестве иммуномодулятора используют интерферон *α* (реаферон, интрон, роферон и др.) 3 раза в неделю подкожно по 3млн МЕ в течение 3-4 недель. Возможна комбинация с ПУВА-терапией.

Высказано предположение об эффективности цитостатических средств. Примером может служить применение метотрексата как монотерапии внутрь 1 раз в неделю в дозе 5-30 мг в течение 3-4 недель, так и в комбинации с интерфероном *α*.

Локальная лучевая терапия применяется как при Т-, так и В-клеточном варианте ПЛК, при быстром распространении или прогрессировании патологического процесса, либо если другие методы лечения оказались неэффективными. Лечебная доза облучения составляет от 15 до 18 гр на курс.

Кроме консервативной терапии применяются и хирургические методы – иссечение патологического очага кожи.

Таким образом, предпочтение выбора терапии зависит от индивидуальных особенностей течения болезни и триггера.

ПРОГНОЗ

Клиницистам очень сложно дать прогноз течения ПЛК. Однако, прогноз данной патологии в основном благоприятный и, на наш взгляд, зависит от основных клинико-патогенетических моментов:

- вирулентности и продолжительности воздействия причинного фактора;
- объема и площади пораженного участка кожи;
- положительного ответа на минимальную неагрессивную консервативную терапию;
- состояния иммуногенеза кожи;
- отсутствия раннего рецидива и прогрессирования заболевания.

Не исключено, что иногда заболевание регрессирует спонтанно (от нескольких дней до нескольких месяцев) после устранения антигенной стимуляции, приведшей к формированию данной патологии. В редких случаях прогноз может быть крайне неблагоприятным:

- при хроническом рецидивирующем течении, а также быстром прогрессировании заболевания и возможности перехода в неопластическое состояние - истинной Т- или В-клеточной ЛК;
- при неполном ответе на специфическую (цитотоксическую) химиотерапию.

ПРОФИЛАКТИКА ПСЕВДОЛИМФОМ КОЖИ

Профилактика ПЛК предусматривает комплекс мероприятий по различным направлениям:

- ведение здорового образа жизни;
- своевременное лечение острой инфекции, которая может служить триггером в формировании патологического процесса на коже;
- проведение просветительной работы по данной нозологии среди населения и медицинских работников;
- проведение санации очагов хронической инфекции;
- информация о данной патологии в системе медицинского вузовского и последипломного образования;
- использование междисциплинарного подхода для диагностики в дебюте заболевания;
- ограничение гиперинсоляции и применение фотозащитных средств;
- социальная адаптация и реабилитация;
- профориентация (учебная и трудовая деятельность)
- профилактика остеопороза (при генерализации патологического процесса и/или рецидивах; при индивидуальной оценке первоначального объема

поражения кожных покровов и лимфоидной ткани на фоне назначения ГКС) осуществляется назначением синтетических анаболических гормонов, препаратов кальция в терапевтических дозах в течение четырех недель;

– профилактика хронического неспецифического воспаления кожи осуществляется применением иммунокорректоров растительного происхождения и жирорастворимых витаминов А, Д, Е в терапевтических дозах в течение четырех недель курсами;

– осуществление контроля (амбулаторно-поликлиническое звено) за проведением профилактических/лечебных мероприятий, в том числе дезинтоксикационная терапия, для восстановления жизнедеятельности пациента.

Таким образом, все вышеизложенное с позиции доказательной медицины позволит предупредить возникновение ПЛК и рецидивов.

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Основные принципы диспансерного наблюдения («Д») единые для всех неопухолевых заболеваний кожи с индивидуализацией нозологической формы. «Д» наблюдение больных с ПЛК осуществляется дерматологом на протяжении всего периода болезни, наблюдению подлежат больные всеми формами ПЛК. Необходимость «Д» наблюдения за данной группой больных обусловлена ключевыми моментами:

- тенденцией к росту заболеваемости;
- омоложением данной патологии;
- малигнизацией патологического процесса в коже;
- контроля за проведением амбулаторно-поликлинического лечения.

Динамическое наблюдение проводится только в специализированных лечебно-профилактических учреждениях. Комплекс мероприятий для больных, находящихся на «Д» учете, включает:

– общий анализ крови и мочи;

– биохимический анализ крови по показаниям;

– общеукрепляющая терапия (диета богатая свежими овощами, фруктами, ягодами с учетом сопутствующих заболеваний и/или осложнений химиотерапии, поливитаминные комплексы и др.);

– физикальный осмотр;

– санация хронических очагов инфекций;

– своевременная патогенетическая терапия острых инфекций;

– консультации смежных специалистов (онколог, невролог, ЛОР-врач и др.) 1 раз в год, при необходимости чаще;

– тщательное инструментальное обследование (УЗИ органов брюшной полости и лимфатических узлов, рентгенография грудной клетки и компьютерная

томография и др.) 1 раз в год, при наличии (в анамнезе) рецидивов или малигнизации процесса на коже - 1 раз в 6 месяцев;

- проведение биопсии кожи по показаниям;

- проведение экспертизы трудоспособности специализированными МРЭК для определения группы инвалидности и/или решения вопроса о профориентации;

- медико-социальная адаптация и психологическая реабилитация;

- санаторно-курортное лечение в своей климатической зоне;

- контроль за выполнением рекомендаций лечения, проведенных в амбулаторно-поликлинических условиях (монокимиотерапия, ГКС).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) / под ред. С.А. Тюляндин, Д.А. Носов, Н.И. Переводчикова. – М., 2010. – С. 270–275.
2. Луговская, С.А. Лимфопролиферативные заболевания / С.А. Луговская, М.Е. Почтарь // Гематологический атлас, 2011. – М. ; Тверь : Триада. – С. 243–245.
3. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / под рук. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко, 2013. – С. 38–39.
4. Лимфома кожи / А.В. Молочков, А.М. Ковригина, А.В. Кильдюшевский, А.В. Караулов. – М. : Издательство БИНОМ, 2012. – С. 119–131.
5. Куклин, И.А. Первичные лимфомы кожи / И.А. Куклин, М.М. Кохан, С.М. Демидов // Лечащий врач, 2018. – № 5. – С. 27–29.
6. Оптимизированные подходы к диагностике первичных лимфом кожи : учеб. пособие для врачей / И.А. Куклин, М.М. Кохан, Н.В. Кунгуров [и др.]; ГБУ СО «УрНИИДВиИ». – Екатеринбург : изд-во СВ-96, 2018. – 36 с.
7. Fitzpatrick's Dermatology / Goldsmith L.A., Kac S.I., Dzhilkrest B., Paller E.S., Leffel' D.D., Vol'f K. // General Medicine, 2016. – vol. 3. – P. 1951–1953.
8. Miguel, D. Treatment of cutaneous pseudolymphoma: a systematic review / Miguel D., Peckruhn M., Elsner P. // Acta Derm Venereol., 2018. – Vol. 98 (3). – P. 310–317.
9. Mitteldorf, C. Cutaneous pseudolymphoma / Mitteldorf C, Kempf W. // Surg. Pathol. Clin., 2017. – Vol. 10 (2). – P. 455–476.
10. CD8-positive pseudolymphoma in lues maligna and HIV with monoclonal TCR-beta rearrangement / Mitteldorf C., Plumbaum H., Zutt M., Schön M.P., Kaune K.M. // J. Cutan. Pathol., 2019. – Vol. 46 (3). – P. 204–210.
11. Cutaneous lymphoid hyperplasia and cutaneous marginal zone lymphoma: comparison of morphologic and immunophenotypic features / Baldassano M.F., Bailey E.M., Ferry J.A., Harris N.L., Duncan L.M. // Am. J. Surg. Pathol., 1999. – Vol. 23 (1). – P. 88–96.
12. Kash, N. Cutaneous manifestations of B-cell chronic lymphocytic leukemia associated with borrelia burgdorferi infection showing a marginal zone B-cell lymphoma-like infiltrate / Kash N., Fink-Puches R., Cerroni L. // Am. J. Dermatopathol., 2011. – Vol. 33 (7). – P. 712–715.
13. Mitteldorf, C. Cutaneous pseudolymphoma – A review on the spectrum and a proposal for a new classification / Mitteldorf C., Kempf W. // J. Cutan. Pathol., 2020. – Vol. 47 (1). – P. 76–97.

14. Bergman, R. Pseudolymphoma and cutaneous lymphoma: facts and controversies / Bergman, R. // *Clin. Dermatol.*, 2010 Sep-Oct. – Vol. 28 (5). – P. 568–574.
15. Radiotherapy in aggressive cutaneous pseudolymphoma: a case report and review of literature / Joseph D., Irukulla M.M., Ahmed S.F., Valiyaveetil D., Akram S. // *Rad. Oncol. J.*, 2016. – Vol. 34. – P. 76–80.
16. Kerl, H. Diagnostic criteria of primary cutaneous B-cell lymphomas and pseudolymphomas / Kerl H., Fink-Puches R., Cerroni L. // *Keio. J. Med.*, 2001. – Vol. 50. – P. 269–273.
17. Wechsler, J. Primary cutaneous large B-cell lymphoma / Wechsler J., Bagot M. // *Semin. Cutan. Med. Surg.*, 2000. – Vol. 19. – P. 130–132.
18. Smolle, J. Multiple pseudolymphomas caused by *Hirudo medicinalis* therapy / J. Smolle, L. Cerroni, H. Kerl. // *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2000. – Vol. 43. – P. 867–869.
19. *Borrelia burgdorferi*-associated cutaneous marginal zone lymphoma: a clinicopathological study of two cases illustrating the temporal progression of *B. burgdorferi*-associated B-cell proliferation in the skin / Goodlad J.R., Davidson M.M., Hollowood K., Batstone P., Ho-Yen D.O. // *Histopathology*, 2000. – Vol. 37 (6). – P. 501–508.
20. Singletary, H.L. Subcutaneous interferon alfa for the treatment of cutaneous pseudolymphoma / Singletary H.L., Selim M.A., Olsen E. // *Arch Dermatol.*, 2012. – Vol. 148 (5). – P. 572–574.
21. Cutaneous lymphoid hyperplasia: a lymphoproliferative continuum with lymphomatous potential / Nihal M., Mikkola D., Horvath N. [et al.] // *Hum. Pathol.*, 2003. – Vol. 34 (6). – P. 617–622.
22. Kempf, W. Pathologic diagnosis of cutaneous lymphomas / Kempf W., Mitteldorf C. // *Dermatol. Clin.*, 2015. – Vol. 33 (4). – P. 655–681.

Учебное издание

Козарезова Анна Владимировна
Панкратов Олег Валентинович
Левончук Елена Алексеевна
Козарезова Татьяна Ивановна
Климкович Наталья Николаевна

ПСЕВДОЛИМФОМЫ КОЖИ

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 28.06.2021. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,19. Уч.- изд. л. 1,67. Тираж 70 экз. Заказ 185.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия
последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра дерматовенерологии и косметологии

Кафедра детской онкологии, гематологии и иммунологии

ПСЕВДОЛИМФОМЫ КОЖИ

Минск, БелМАПО
2021

