

# Содержание

|   |    |
|---|----|
| Авторы .....  | 4  |
| Список сокращений и условных обозначений .....              | 5  |
| Введение .....  | 6  |
| <b>Глава 1.</b> Исторические сведения и классификация ..... | 7  |
| <b>Глава 2.</b> Этиология и патогенез .....                 | 9  |
| Провоцирующие факторы .....                                 | 9  |
| Патогенез .....   | 13 |
| <b>Глава 3.</b> Клиническая картина .....                   | 15 |
| Боррелиозная лимфоцитома .....                              | 25 |
| Постскабиозная лимфоплазия кожи .....                       | 26 |
| <b>Глава 4.</b> Лабораторная диагностика .....              | 31 |
| Гистологическое исследование .....                          | 31 |
| Иммуногистохимическое исследование .....                    | 34 |
| Молекулярно-генетическое исследование .....                 | 45 |
| <b>Глава 5.</b> Дифференциальная диагностика .....          | 49 |
| <b>Глава 6.</b> Лечение .....                               | 59 |
| <b>Глава 7.</b> Прогноз .....                               | 72 |
| Заключение .....  | 77 |
| Литература .....  | 78 |

## Авторы

*Олисова Ольга Юрьевна* — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского и директор Клиники кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

*Антилогова Екатерина Михайловна* — кандидат медицинских наук, врач-дерматовенеролог, научный сотрудник ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России.

## Благодарности

Авторы выражают благодарность всем сотрудникам кафедры кожных и венерических болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского и Клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) за содействие при проведении этой работы и особую благодарность — профессору Наталии Павловне Теплюк.

## Список сокращений и условных обозначений

- ▲ — торговое наименование лекарственного средства и/или фармацевтическая субстанция
- ® — лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации
- ГКС — глюкокортикоид
- ДЛК — доброкачественная лимфоплазия кожи
- ПЦР — полимеразная цепная реакция
- ФДТ — фотодинамическая терапия
- ВКЛК — В-клеточная лимфома кожи
- Ig — иммуноглобулин
- IgG — иммуноглобулин G
- IgH — тяжелая цепь иммуноглобулина
- IgL — легкая цепь иммуноглобулина

## Введение

Доброкачественная лимфоплазия является одной из наиболее часто встречающихся клинических форм псевдолимфомы кожи. Как известно, кожа является органом иммунной системы. Внедрение чужеродных агентов экзогенного или эндогенного происхождения включает сложные механизмы защиты, ведущая роль в которых принадлежит лимфоидной ткани. В коже возникают очаги пролиферации лимфатических клеток, способные к обратному развитию. Вследствие клинического и особенно гистологического сходства со злокачественными лимфомами кожи они получили название «псевдолимфомы».

Доброкачественная лимфоплазия кожи представляет собой подчас трудно диагностируемый дерматоз ввиду его значительного сходства с В-клеточной лимфомой кожи по клиническим и патоморфологическим признакам. Это нередко приводит как к гипердиагностике и последующей излишне агрессивной терапии доброкачественного процесса, снижающей качество жизни пациентов, так и к позднему обнаружению лимфомы кожи, что ухудшает прогноз заболевания.

## Глава 1

# ИСТОРИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Впервые заболевание было описано М. Karosi в 1891 г. как разновидность саркоматоза кожи. В дальнейшем для его обозначения были предложены различные варианты названий: лимфоцитомы кожи, саркоид Шпиглера–Фендта, доброкачественный лимфаденоз кожи, доброкачественная лимфоплазия кожи, псевдолимфома Шпиглера–Фендта, кожная лимфоидная гиперплазия и др.

К настоящему времени большинство этих терминов устарело, а диагнозы «доброкачественная лимфоплазия кожи», «лимфоидная гиперплазия» и «лимфоцитомы кожи» применяются как синонимы. Ретроспективно можно сказать, что все вышеперечисленные названия описывают одно заболевание — доброкачественную лимфоплазию кожи.

Термин «псевдолимфома кожи» был предложен американскими учеными в середине XX в. при описании лимфаденопатии, развившейся после приема дифенилгидантоина и при этом обладавшей значительным клинико-гистологическим сходством с лимфомой кожи (Human G. и Sommers S., 1966), но многие годы исследование псевдолимфом кожи сводилось к изучению их локальных, ограниченных форм.

В настоящее время на основании гистоархитектоники лимфоцитарного инфильтрата в очаге поражения различают Т- и В-клеточные псевдолимфомы кожи (ТКПЛК и ВКПЛК). По сути, ВКПЛК представлена одним заболеванием — доброкачественной лимфоплазией кожи и ее разновидностями.

В 1989 г. G.S. Wood в классификацию псевдолимфом кожи включил болезнь Кастлемана с преобладающим составом лимфоидных В-клеток и внес некоторую путаницу, однако лимфопролиферативные процессы при этом заболевании поражают главным образом лимфатические узлы, преимущественно внутригрудные и висцеральные (на долю периферических узлов приходится не более 4%), в связи с чем в настоящее время болезнь Кастлемана рассматривают как ангиофолликулярную гиперплазию лимфатических узлов, и такие пациенты наблюдаются у гематологов.

**R. Willemze, L. Cerroni, W. Kempf и др., опубликовавшие в 2019 г. обзор обновленной классификации первичных лимфом кожи согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения и Европейской организации по изучению методов лечения рака (WHO-EORTC), а также С. Mitteldorf и W. Kempf (2017) приравняли понятия «В-клеточная псевдолимфома» и «лимфоидная гиперплазия кожи» [«доброкачественная лимфоплазия кожи» (ДЛК)]. Этому же мнению придержива-**

ются и французский дерматолог **M. Dairi с соавт. (2019)**, определяющий ДЛК как ВКПЛК.

Несмотря на различные предпочтения в названии дерматоза, подавляющее большинство ученых единогласно определяют В-клеточные псевдолимфомы кожи как реактивный дерматоз, возникающий в ответ на воздействие провоцирующих факторов, имеющий схожие со злокачественной В-клеточной лимфомой кожи клинические и/или гистологические проявления и отличающийся доброкачественным течением с тенденцией к спонтанному регрессу. Другими словами, В-клеточная псевдолимфома кожи представляет собой процесс избыточного накопления лимфоцитов в коже в ответ на антигенные стимулы вследствие реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Изучение ВКПЛК насчитывает почти полуторазековую историю, тем не менее единой классификации данной патологии не разработано до сих пор (табл. 1.1).

**Таблица 1.1.** Классификации В-клеточных псевдолимфом кожи (доброкачественной лимфоплазии кожи)

| <b>Ploysangam T. et al., 1998</b>   | <b>Cerroni L., Kerl H., 1999</b>   | <b>Gilliam A., Wood G., 2000</b>   | <b>Молочков А.В. и др., 2012</b>   |
|---|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Идиопатическая лимфоцитомы кожи</li> <li>• Боррелиозная лимфоцитомы кожи</li> <li>• Тату-индуцированная лимфоцитомы кожи</li> <li>• Пост-zoster лимфоцитомы кожи</li> <li>• Персистирующие реакции на укусы насекомых</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Доброкачественный лимфаденоз кожи (лимфоцитомы кожи)</li> <li>• Лимфоматоидные реакции на укусы насекомых</li> <li>• Лимфоматоидные лекарственные реакции, В-клеточный тип</li> <li>• Гранулема из плазматических клеток</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• В-клеточная кожная лимфоидная гиперплазия/лимфоцитомы кожи</li> <li>• Ангиолимфоидная гиперплазия с эозинофилией</li> <li>• Болезнь Кимура</li> <li>• Болезнь Каслмана</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Идиопатическая лимфоцитомы кожи</li> <li>• Лимфоцитомы кожи, ассоциированная с боррелиозом</li> <li>• Тату-индуцированная лимфоцитомы кожи</li> <li>• Лимфоцитомы кожи, возникшая в рубце после <i>Herpes zoster</i>-инфекции</li> <li>• Лимфоцитомы кожи после инъекций</li> <li>• Персистирующая нодулярная реакция на укусы насекомых</li> <li>• Лимфоматоидная лекарственная сыпь</li> <li>• Панникулит при красной волчанке</li> <li>• Клональная В-клеточная псевдолимфома</li> </ul> |

Большинство имеющихся классификаций В-клеточных псевдолимфом кожи основаны на причине ее возникновения. В сущности, ВКПЛК представлены только одним заболеванием — ДЛК, вызванной тем или иным провоцирующим фактором, а включение в группу В-псевдолимфом кожи других заболеваний необоснованно.

В связи с вышеизложенным более предпочтительным для обозначения дерматоза, характеризующегося наличием преимущественно В-клеточного лимфоцитарного инфильтрата реактивной природы, нам представляется термин «доброкачественная лимфоплазия кожи». Несмотря на то что в названии В-клеточных псевдолимфом кожи отражено преобладание именно В-клеток в лимфоцитарном инфильтрате, необходимо помнить, что наряду с В-лимфоцитами всегда присутствует и примесь Т-лимфоцитов, которые играют важнейшую регуляторную роль в формировании иммунного ответа.

### Провоцирующие факторы

ДЛК, как правило, развивается непосредственно на месте воздействия различных, чаще экзогенных, провоцирующих факторов: укусы насекомых и пиявок, лекарственные инъекции, инфекционные агенты, длительное механическое воздействие (давление и трение), длительный контакт с металлами, травмы, красители и др. (рис. 2.1, а, б). Появление моды на татуировки сделало татуировочный пигмент (особенно красных оттенков) одной из наиболее частых причин развития ДЛК на современном этапе.



Рис. 2.1. Больная У, 43 лет. Доброкачественная лимфоплазия кожи на месте рисунка хной (а)



**Рис. 2.1.** Больная У., 43 лет. Доброкачественная лимфоплазия на месте рисунка хной (б)

Как в зарубежной, так и в отечественной литературе описаны многочисленные случаи ДЛК, развившейся на месте татуировки спустя несколько недель после ее нанесения, причем чаще всего реакция возникает на красный пигмент, содержащий ртуть (Олисова О.Ю. и др., 2015; Marhesi A. et al., 2014; Kluger N. et al., 2010; Bouchy C. et al., 2013). Испанские ученые сделали сообщение о ДЛК, начавшейся через 5 лет после татуажа губ (Navarro-Triviño F. et al., 2021).

На волне популярности косметологических процедур появились случаи ДЛК в месте инъекции различных препаратов. Так, на консультацию в клинику обратилась женщина 35 лет с высыпаниями на животе, появившимися через месяц после введения липолитиков (рис. 2.2).

R. Watanabe и соавт. (2006) наблюдали характерные для ДЛК высыпания у двух женщин, носивших в течение нескольких недель новые золотые серьги и ожерелья из металла.

Мы также наблюдали случай ДЛК, развившейся в результате длительного давления и трения при ношении очков (рис. 2.3).



**Рис. 2.2.** Больная Л., 35 лет. Доброкачественная лимфоплазия кожи на месте введения липолитиков



**Рис. 2.3.** Больной Б. Доброкачественная лимфоплазия кожи, вызванная давлением очков

Южнокорейские дерматологи (Choi M. et al., 2020) описали травма-ассоциированную ДЛК на месте введения инъекционной иглы ( $n=5$ ), после малоинвазивной операции ( $n=3$ ), воздействия лазерных лучей ( $n=2$ ), а также после бритья ( $n=2$ ).

Интересный случай развития ДЛК после попадания в кожу красного пигмента вследствие травмы опубликовали дерматологи из Сингапура. Так, 33-летняя жительница Непала упала лбом на красный камень, в результате чего у нее образовалась рваная рана; через 10 мес на этом месте появились первые высыпания (Koh W. et al., 2013).

М. Choi и соавт. (2019) наблюдали пациентку 69 лет с ДЛК на лбу и волосистой части головы, развившейся через 14 лет после инъекции гиалуроновой кислоты и пересадки жировой ткани. Манифестация ДЛК в месте проекции проведенной почти 30 лет назад пластики коленного сустава с его цементированием была описана у 67-летней жительницы Индии (Mehta V. et al., 2011). М. Makhecha и соавт. (2019) опубликовали случай возникновения ДЛК через месяц после установки полидиоксаноновых нитей.

ДЛК в виде узла розово-синюшного цвета на левом предплечье у 36-летней женщины наблюдали южнокорейские дерматологи Е. Lee и J. Kim (2021). Процесс развился через 10 дней после проведения аллергического патч-теста на цефотетан, локализовался в месте контакта с аллергеном и на момент осмотра существовал уже в течение 7 мес.

М. Garcia-Agra и соавт. (2020) сообщили о развитии у женщины 59 лет ДЛК в виде эритематозной бляшки на месте проведения патч-теста на тиосульфат золота через 3 нед после процедуры.

Довольно часто заболевание может возникать на месте укусов насекомых и пиявок (Sepaskhah M. et al., 2020; Temiz S., 2019). М. Sadati и соавт. (2019) опубликовали случай ДЛК, возникшей через 4 нед после одного сеанса гирудотерапии у женщины 45 лет. Высыпания были представлены зудящими папулами в месте укусов пиявок. Нередко причиной бывают инфекционные агенты: например, *Borrelia burgdorferi* (Kandhari R. et al., 2014), *Varicella-zoster virus* (Sánchez J. et al., 1981), *Sarcoptes scabiei* (Олисова О.Ю. и др., 2013), *Herpes simplex* (рис. 2.4).

При постскабиозной лимфоплазии высыпания появляются после перенесенной чесотки, а иногда и непосредственно в момент нахождения чесоточного клеща в коже, что обусловлено реакцией иммунной системы человека на компоненты паразита.

ДЛК, ассоциированная с *Leishmania panamnesis*, была описана группой ученых из Италии (Recalcati S. et al., 2010). М. Flaig и соавт. (2007) опубликовали случай, где триггером ДЛК оказалась *Leishmania donovani*.

Британские дерматологи из госпиталя в Уорике наблюдали ДЛК в ответ на кошачьи царапины у девочки 12 лет. Высыпания в виде множественных папул на разгибательных поверхностях рук начали появляться через год после покупки семьей домашнего котенка и существовали в течение 2 лет. При осмотре также были обнаружены многочисленные рубцы линейной конфигурации. Серологический тест выявил антитела иммуноглобулин G (IgG) к *Bartonella henselae*, а на компьютерной томограмме было выявлено увели-



**Рис. 2.4.** Больная Г. Доброкачественная лимфоплазия кожи, обусловленная вирусом простого герпеса

ченное в размерах сердце. По результатам гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований был выставлен диагноз «доброкачественная лимфоплазия кожи» (Madhogaria S. et al., 2010).

В случае, если идентифицировать провоцирующий фактор невозможно, говорят об идиопатической ДЛК (del Alcázar V. et al., 2015; Bafverstedt B., 1943; Burg G. et al., 1983; Hasan M. et al., 2011; Gilliam A. et al., 2000; Rezk M. et al., 2013).

## Патогенез

Как было отмечено выше, в основе патогенеза ДЛК лежит реакция гиперчувствительности замедленного типа, спровоцированная длительным действием на организм человека чужеродных агентов (чаще экзогенных). Ведущая роль в данном процессе отводится лимфоидной ткани (Egawa G. et al., 2020). Ее иммунологическая функция осуществляется посредством постоянно рециркулирующих между кожей и кровью популяций лимфоцитов. Лимфоциты, имеющие тропность к коже, и регионарные лимфоузлы, в которые происходит постоянная миграция из кожи «антигенообозначенных» клеток, по аналогии с лимфоцитами, тропными к кишечному и легочному эпителию, принято называть лимфоидной тканью, ассоциированной с кожей (SALT) (Ono S. et al., 2015). Т-лимфоциты составляют около 90% иммунокомпетентных клеток кожи и располагаются преимущественно в эпидермисе и верхних слоях дермы. В-лимфоциты сосредоточены в средних и глубоких слоях дермы. Антиген-стимулированные Т-клетки и плазматоцитоподобные дендритные клетки способствуют активации зрелых В-лимфоцитов и их миграции в кожу. Обнаружено, что стимулирующим эффектом на уже активированные В-лимфоциты обладают цитокины интерлейкин-2, интерлейкин-6, интерлейкин-14. В результате хронической анти-