

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕРМАТОЗОВ

© ОЛИСОВА О.Ю., АНПИЛОГОВА Е.М., 2020

*Олисова О.Ю., Анпилогова Е.М.***Новые возможности в лечении доброкачественной лимфоплазии кожи**

Кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия

Представлены результаты собственного исследования эффективности фотодинамической терапии у больных доброкачественной лимфоплазией кожи (ДЛК). В исследование были включены 5 больных с клинически и лабораторно подтвержденным диагнозом ДЛК. Эффективность лечения определяли по индексу модифицированной шкалы оценки тяжести поражения кожи (mSWAT). Сеансы фотодинамической терапии с длиной волны 665 ± 10 нм проводили по методике облучения 1 раз в нед с предварительным местным нанесением фотосенсибилизатора. Курс состоял из 4 ± 2 процедур. В результате проведенной терапии у 4 (80%) больных достигнута полная ремиссия (редукция mSWAT на 95–100%), у 1 (20%) больной – частичная ремиссия (редукция mSWAT на 63%). Проведенные исследования продемонстрировали высокую эффективность и безопасность фотодинамической терапии в лечении доброкачественной лимфоплазии кожи.

Ключевые слова: псевдолимфома кожи; доброкачественная лимфоплазия кожи; диагностика; фотодинамическая терапия.

Для цитирования: Олисова О.Ю., Анпилогова Е.М. Новые возможности в лечении доброкачественной лимфоплазии кожи. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2020; 23(1): 17-22. DOI: <https://dx.doi.org/10.17816/dv2020117-22>

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 04.04.2020
Принята к печати 20.04.2020

*Olisova O.Yu., Anpilogova E.M.***New opportunities in the treatment of cutaneous lymphoid hyperplasia**

Department of Dermatology and Venereology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation

Here, we present the results of our research regarding the efficacy of photodynamic therapy (PDT) in cutaneous lymphoid hyperplasia (CLH). We observed five patients with CLH. The diagnoses were confirmed both clinically and through laboratory testing. The response to treatment was defined by the index of the modified assessment of the severity of the skin lesions scale (mSWAT). PDT (665 ± 10 nm) with topical photosensitizer application was performed once a week. The PDT course consisted of 4 ± 2 sessions. After the therapy, complete remission was achieved in four patients (80%; mSWAT 95–100%) and partial remission in one patient (20%; mSWAT 63%). Thus, PDT proved to be an effective and safe method for treating CLH.

Key words: cutaneous pseudolymphoma; cutaneous lymphoid hyperplasia; diagnosis; photodynamic therapy.

For citation: Olisova O.Yu., Anpilogova E.M. New opportunities in the treatment of cutaneous lymphoid hyperplasia. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei).* 2020; 23(1): 17-22. (in Russian). DOI: <https://dx.doi.org/10.17816/dv2020117-22>

Acknowledgements. The study had no sponsorship.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 04 April 2020
Accepted 20 April 2020

Для корреспонденции:

Олисова Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия. E-mail: olisovaolga@mail.ru

For correspondence:

Olga Yu. Olisova, MD, PhD, DSc, Head of Department of Dermatology and Venereology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: olisovaolga@mail.ru

Information about authors:

Olisova O. Yu., <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>; Anpilogova E.M., <https://orcid.org/0000-0001-9478-5838>

Псевдолимфома кожи – реактивный дерматоз, возникающий в ответ на воздействие экзогенных или эндогенных факторов и характеризующийся гистологическим, а подчас и клиническим сходством со злокачественной лимфомой кожи, но отличающийся доброкачественным течением с тенденцией к спонтанному регрессу.

Несмотря на то, что изучение псевдолимфом кожи насчитывает почти полуторавековую историю, единой классификации данной патологии не разработано до сих пор, а ее новые варианты появляются почти каждый год. В зависимости от типа преобладающих в инфильтрате лимфоцитов выделяют Т- и В-клеточные псевдолимфомы кожи. В-клеточные псевдолимфомы кожи представлены, по сути, только одним заболеванием – доброкачественной лимфоплазией кожи (ДЛК) [1].

Развитию ДЛК чаще всего способствуют экзогенные факторы: например, длительное давление и трение (ношение очков), длительный контакт с металлами (украшения из золота, никеля), татуировки, перманентный макияж, инъекции лекарственных препаратов, травмы, укусы насекомых, пиявок, инфекционные агенты (*Sarcoptes scabiei*, *Borrelia burgdorferi*, *Varicella zoster virus*). В случаях когда идентифицировать провоцирующий фактор невозможно, говорят об идиопатической ДЛК. Заболевание встречается одинаково часто как у мужчин, так и у женщин в любом возрасте. Клиническая картина ДЛК представлена чаще одиночной папулой или одиночной бляшкой. Папулы, возникающие в результате укусов, ужаливаний и инвазий насекомых, могут иметь распространенный характер и сопровождаться зудом [1, 2].

Диагностика ДЛК основывается прежде всего на клинико-анамнестических данных (экзогенный провоцирующий фактор; существование в течение длительного времени – месяцы и годы – папул, бляшек или узлов без признаков генерализации, нередко спонтанный регресс высыпаний; отсутствие системных признаков) и данных лабораторных исследований [1]. Основными диагностическими критериями для верификации диагноза ДЛК считаются иммуногистохимическое выявление легких цепей иммуноглобулина κ и λ , а также поликлональность по перестройке тяжелых иммуноглобулиновых цепей с помощью полимеразной цепной реакции [1]. Тем не менее иногда встречаются случаи трансформации ДЛК в В-клеточную лимфому кожи [2], особенно в тех случаях, когда речь идет о постоянной антигенной стимуляции, например красителем при татуаже.

Лечение ДЛК представляет определенные трудности. Вместе с тем на данный момент нет опубликованных официальных клинических рекомендаций. Реактивный характер заболевания обуславливает его

регресс при устранении провоцирующего фактора, но найти его не всегда представляется возможным, что делает поиск эффективного и безопасного лечения ДЛК актуальной задачей. По данным литературы, список применяемых лекарственных средств обширен.

S. Tomaг и соавт. [3] сообщают об успешном применении интерферона α -2b. Препарат вводили внутривенно в дозе 1 млн ЕД 1 раз в 2 нед. Полный регресс высыпаний был достигнут через 4 нед.

Американские ученые из Университета Вандербильта [4] одними из первых опубликовали данные об эффективности гидроксихлорохина в дозе 400 мг в день. Уже через несколько дней применения бляшки в очаге поражения значительно уменьшились в размерах и уплостились.

Британские дерматологи описали эффективность местного применения 0,1% такролимуса у пожилой пациентки с давностью заболевания 15 лет. Незначительное улучшение было отмечено через 3 мес от начала лечения, а полный регресс высыпаний – через 8 мес [5].

Одним из самых эффективных методов лечения является внутривенное введение комбинированного препарата (дипроспан), включающего бетаметазона дипропионат и бетаметазона динатрий фосфат. Препарат вводят из расчета 0,5 мл/см² с интервалом 1 нед. При распространенных высыпаниях проводят внутримышечные инъекции по 2 мл суспензии, также с недельным интервалом до полного регресса клинических проявлений. Обычно хватает 2–3 инъекций с суммарной дозой препарата 4–6 мл [1]. Однако в связи с частой встречаемостью стероидофобии, противопоказаний к назначению глюкокортикостероидных препаратов остаются пациенты, которым необходимы новые методы лечения.

Имеются единичные данные о лечении ДЛК биологическими препаратами. Сообщается об эффективности ритуксимаба (анти-CD20-моноклональное антитело) при введении в очаг лимфоплазии в дозе 10 мг/мл 1 раз в нед в течение 18 нед [6].

В случае когда медикаментозное лечение оказывается неэффективным, прибегают к более агрессивным методам – хирургическому иссечению, криохирургии [7]. Иногда излечение ДЛК наступает при иссечении солитарных образований во время взятия биопсийного материала [1].

В особо резистентных случаях, когда хирургическое лечение неприемлемо по эстетическим соображениям ввиду большой площади поражения или его локализации на видимых участках тела, назначают рентгенологическое облучение [8].

Интерес представляет лечение ДЛК методом фототерапии. Бразильские дерматологи [9] сообщают об эффективном сочетании ПУВА-терапии

CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, AND THERAPY OF DERMATOSES

Характеристика больных доброкачественной лимфоплазией кожи, получавших фотодинамическую терапию

Больные	Пол	Возраст, лет	Длительность доброкачественной лимфоплазии кожи, мес	Количество сеансов фотодинамической терапии	Клинический ответ
Больная К.	Женский	70	11,5	4	Полная ремиссия
Больная Р.	Женский	46	6	2	Полная ремиссия
Больной М.	Мужской	23	3	2	Полная ремиссия
Больная Л.	Женский	71	8	3	Полная ремиссия
Больная С.	Женский	78	91	6	Частичная ремиссия

(от *англ.* psoralen and ultraviolet A – псорален и длинноволновое ультрафиолетовое излучение) и триамцинолона. Всего было проведено 13 сеансов ПУВА с суммарной дозой 58,65 Дж/см² и выполнено 5 инъекций триамцинолона в дозе 40 мг/мл каждые 10–15 дней.

Отдельного внимания заслуживает фотодинамическая терапия (ФДТ), принцип действия которой основан на взаимодействии фотосенсибилизатора, света определенной волны и молекулярного кислорода.

В литературе имеются единичные публикации по применению ФДТ при ДЛК. К. Mikasa и соавт. [10] и Н. Takeda и соавт. [11] отметили значительное улучшение кожного процесса после ФДТ с аминолевулиновой кислотой. Этот результат подтвердили и американские дерматологи [12]. Опубликованных ранее работ по ФДТ ДЛК в России мы не нашли.

Приводим результаты собственного исследования.

Материал и методы

Под нашим наблюдением в клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова находились 5 больных ДЛК (см. **таблицу**). Диагноз ДЛК устанавливали на основании анамнестических данных, клинической картины патологического процесса с учетом модифицированной шкалы оценки тяжести поражения кожи (modified Severity Weighted Assessment Tool, mSWAT); при необходимости – результатов морфологического исследования биопсии кожи; иммуногистохимического исследования с изучением экспрессии легких цепей иммуноглобулина.

Перед началом лечения все пациенты были обследованы: противопоказаний к проведению ФДТ (повышенная фоточувствительность, повышенная чувствительность к фотосенсибилизатору, системные заболевания в стадии декомпенсации, тяжелые психические расстройства, беременность) не выявлено.

В клинике больным проводили ФДТ с использованием диодной лампы серии «Латус-Т Маска» (ООО «Аткус», Россия) с длиной волны 665 ± 10 нм и фотосенсибилизатора хлорин Е6 по методике облучения очага поражения в течение 40 мин 1 раз в нед с предварительным аппликационным нанесением геля фотосенсибилизатора на 30 мин из расчета 1 мл геля на 2 см².

Полная ремиссия подразумевала 100% исчезновение кожных проявлений, частичная ремиссия – снижение баллов по шкале mSWAT (не менее 50% по сравнению с исходным обследованием). Снижение показателя по шкале mSWAT менее 50% соответствовало стабилизации кожного процесса.

Результаты

Возраст больных ДЛК на момент начала лечения составил от 23 до 78 лет (средний возраст 57,6 года). Среди пациентов были 1 мужчина (20%) и 4 женщины (80%) с давностью заболевания от 3 до 91 мес. У 2 больных развитие ДЛК было вызвано предшествующей гирудотерапией, у 2 пациентов высыпания развились после перенесенной чесотки, у 1 больной установить провоцирующий фактор не удалось (идиопатическая ДЛК).

Клиническая картина была представлена немногочисленными четко очерченными полусферическими папулами розоватого цвета с синюшным оттенком размером от 0,5 до 0,8 см в диаметре, с гладкой поверхностью. В 4 наблюдениях, связанных с предшествующей гирудотерапией и перенесенной чесоткой, отмечался умеренный зуд.

У 4 из 5 пациентов диагноз был установлен клинико-анамнестически, в случае идиопатического процесса ДЛК была подтверждена по результатам гистологического исследования и выявления экспрессии κ и λ цепей иммуноглобулина иммуногистохимическим методом. Таким образом, диагноз ДЛК был верифицирован у всех участников исследования.



Рис. 1. Больная К., 70 лет (см. **таблицу**). Доброкачественная лимфоплазия кожи после гирудотерапии.
а – до лечения; *б* – после 4 сеансов фотодинамической терапии.

Курс лечения состоял из 4 ± 2 процедур. В результате проведенной терапии у 4 больных отмечена редукция индекса mSWAT на 95–100%, что соответствовало полной клинической ремиссии в виде регресса кожных высыпаний (см. **таблицу**, **рис. 1–3**). У 1 больной снижение индекса mSWAT составило 52%, что проявлялось уменьшением площади и яркости кожных проявлений, и было расценено как частичная ремиссия. Наиболее выраженный положительный эффект наблюдался у

больных с давностью заболевания менее 1 года и установленным этиологическим фактором (в 4 из 5 случаев).

Все пациенты отметили хорошую переносимость терапии и отсутствие побочных эффектов. Достигнутое состояние полной ремиссии сохранялось в течение 8 мес наблюдения, больной с частичной ремиссией было рекомендовано провести дальнейшее исследование внутренних органов с целью выявления провоцирующего ДЛК фактора.



Рис. 2. Больная Л., 71 год (см. **таблицу**). Доброкачественная лимфоплазия кожи, постскабиозная.
а – до лечения; *б* – после 3 сеансов фотодинамической терапии.

CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, AND THERAPY OF DERMATOSES

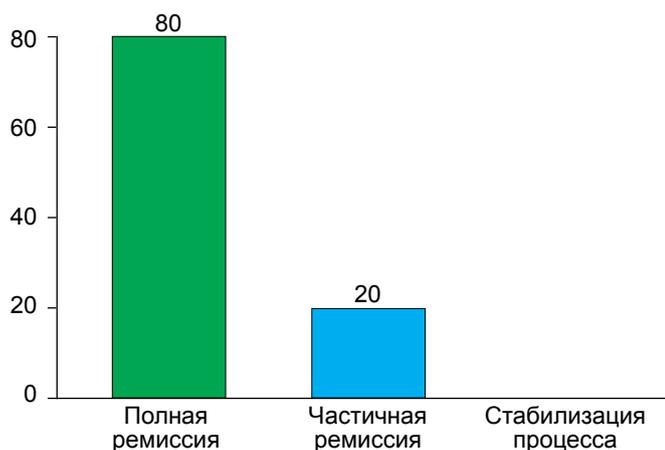


Рис. 3. Клинический ответ у больных доброкачественной лимфоплазией кожи на фотодинамическую терапию (в %).

Обсуждение

Полученные нами результаты исследования эффективности и безопасности ФДТ при ДЛК согласуются с ранее опубликованными данными японских и американских дерматологов. Во всех описанных единичных клинических случаях полная ремиссия наступила после проведения 3–5 процедур ФДТ. Однако наши зарубежные коллеги в качестве фотосенсибилизатора использовали аминолевулиновую кислоту, которую наносили на очаг поражения как минимум на 4 ч. Кроме того, Н. Takeda и соавт. [11] проводили лечение металлогалогенной лампой с длиной волны 630 и 700 нм по методике облучения 1 раз в 2 нед, а в случае, описанном К. Mikasa и соавт. [10], источником излучения служил эксимерный лазер с длиной волны 630 нм.

В настоящее время ФДТ широко применяется при ряде доброкачественных заболеваний кожи (акне, псориаз, вульгарные бородавки и др.), злокачественных опухолях кожи, а также в целях фотоомоложения. Механизм действия ФДТ основывается на взаимодействии фотосенсибилизатора, накопленного в очаге поражения, и света с длиной волны, соответствующей пику поглощения фотосенсибилизатора. Иррадиация света инициирует цитотоксические эффекты и оказывает прямое повреждающее воздействие на белки, липиды и другие молекулы в патологических клетках, что приводит к их гибели путем апоптоза и некроза. Локальное воздействие ФДТ запускает многочисленные системные воспалительные иммунные ответы, в том числе индукцию системной нейтрофилии, циркулирующих уровней комплементарных белков, белков острой фазы и системное высвобождение провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (IL-1 β , IL-2) и фактора некроза опухоли альфа (TNF α). Наряду с этим фибробластами секретиру-

ются матриксные металлопротеиназы 1-го и 3-го типов (ММП-1, ММП-3). Непрямое уничтожение патологических клеток возникает уже после сеанса ФДТ, когда вызванное облучением повреждение эндотелия сосудов приводит к гипоксии и аноксии. Дальнейшая активация тромбоцитов и высвобождение тромбоксана вызывают сужение и окклюзию сосудов, что приводит к ишемической смерти оставшихся патологических клеток [12].

Таким образом, на основании полученных данных можно утверждать, что ФДТ с использованием фотосенсибилизатора хлоринового ряда является эффективным и безопасным методом лечения ДЛК.

ЛИТЕРАТУРА

- Олисова О.Ю., Потеекаев Н.С. *Псевдолимфомы кожи (этиология, клиника диагностика и лечение). Методические рекомендации.* М.: Медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации; 2002.
- Nihal M., Mikkola D., Horvath N., Gilliam A., Stevens S., Spiro T., et al. Cutaneous lymphoid hyperplasia: a lymphoproliferative continuum with lymphomatous potential. *Hum. Pathol.* 2003; 34(6):617-22. DOI: 10.1016/s0046-8177(03)00075-3.
- Tomar S., Stoll H., Grassi M., Cheney R. Treatment of cutaneous pseudolymphoma with interferon alfa-2b. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009; 60(1):172-4. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.07.052.
- Stoll D. Treatment of cutaneous pseudolymphoma with hydroxychloroquine. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1983; 8(5): 696-9.
- El-Dars L., Statham B., Blackford S., Williams N. Lymphocytoma cutis treated with topical tacrolimus. *Clin. Exp. Dermatol.* 2005; 30(3):305-7.
- Martin S., Duvic M. Treatment of cutaneous lymphoid hyperplasia with the monoclonal anti-CD20 antibody rituximab. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011; 11(3):286-8. DOI: 10.1016/j.clml.2011.03.017.
- Dionysopoulos A., Mandekou-Lefaki I., Delli F., Kourtis D., Nikolis A., Dionysopoulou E. T- and B-cutaneous pseudolymphomas treated by surgical excision and immediate reconstruction. *Dermatol. Surg.* 2006; 32(12):1526-9.
- Taylor R., Fortney J., Pollack R., Metcalf J., Jenrette J. Radiation therapy for B-cell cutaneous lymphoid hyperplasia. *Jpn. J. Radiol.* 2010; 28(5):385-7. DOI: 10.1007/s11604-010-0439-8
- Oliveira E., Badiale G., Moraes M. Lymphocytoma cutis: Case report. *An Bras. Dermatol.* 2013; 88(6, Suppl. 1):128-31. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20132320.
- Mikasa K., Watanabe D., Kondo C., Tamada Y., Matsumoto Y. Topical 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy for the treatment of a patient with cutaneous pseudolymphoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 53(5):911-2.
- Takeda H., Kaneko T., Harada K., Matsuzaki Y., Nakano H., Hanada K. Successful treatment of lymphadenosis benigna cutis with topical photodynamic therapy with delta-aminolevulinic acid. *Dermatology.* 2005; 211(3):264-6.
- O'Neill J., Fien S., Zeitouni N. ALA-PDT for the treatment of cutaneous pseudolymphoma: a case report. *J. Drugs. Dermatol.* 2010; 9(6):688-9.

REFERENCES

- Olisova O.Yu., Potekaev N.S. *Cutaneous pseudolymphomas (etiology, clinical picture, diagnosis and treatment). Manual for physicians.* Moscow: Medical Center of the Presidential Executive Office of Russian Federation; 2002. (in Russian)
- Nihal M., Mikkola D., Horvath N., Gilliam A., Stevens S., Spiro T., et al. Cutaneous lymphoid hyperplasia: a lymphoproliferative

- continuum with lymphomatous potential. *Hum. Pathol.* 2003; 34(6):617-22. DOI: 10.1016/s0046-8177(03)00075-3.
3. Tomar S., Stoll H., Grassi M., Cheney R. Treatment of cutaneous pseudolymphoma with interferon alfa-2b. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009; 60(1):172-4. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.07.052.
 4. Stoll D. Treatment of cutaneous pseudolymphoma with hydroxy-chloroquine. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1983; 8(5):696-9.
 5. El-Dars L., Statham B., Blackford S., Williams N. Lymphocytoma cutis treated with topical tacrolimus. *Clin. Exp. Dermatol.* 2005; 30(3):305-7.
 6. Martin S., Duvic M. Treatment of cutaneous lymphoid hyperplasia with the monoclonal anti-CD20 antibody rituximab. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011; 11(3):286-8. DOI: 10.1016/j.clml.2011.03.017.
 7. Dionyssopoulos A., Mandekou-Lefaki I., Delli F., Kourtis D., Nikolis A., Dionyssopoulou E. T- and B-cutaneous pseudolymphomas treated by surgical excision and immediate reconstruction. *Dermatol. Surg.* 2006; 32(12):1526-9.
 8. Taylor R., Fortney J., Pollack R., Metcalf J., Jenrette J. Radiation therapy for B-cell cutaneous lymphoid hyperplasia. *Jpn. J. Radiol.* 2010; 28(5):385-7. DOI: 10.1007/s11604-010-0439-8
 9. Oliveira E., Badiale G., Moraes M. Lymphocytoma cutis: Case report. *An Bras. Dermatol.* 2013; 88(6, Suppl. 1):128-31. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20132320.
 10. Mikasa K., Watanabe D., Kondo C., Tamada Y., Matsumoto Y. Topical 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy for the treatment of a patient with cutaneous pseudolymphoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 53(5):911-2.
 11. Takeda H., Kaneko T., Harada K., Matsuzaki Y., Nakano H., Hanada K. Successful treatment of lymphadenosis benigna cutis with topical photodynamic therapy with delta-aminolevulinic acid. *Dermatology.* 2005; 211(3):264-6.
 12. O'Neill J., Fien S., Zeitouni N. ALA-PDT for the treatment of cutaneous pseudolymphoma: a case report. *J. Drugs. Dermatol.* 2010; 9(6):688-9.