

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

К. с. н.

Анпилогова Екатерина Михайловна

**Совершенствование лечебно-диагностического алгоритма
при доброкачественной лимфоплазии кожи**

14.01.10 – Кожные и венерические болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Олисова Ольга Юрьевна

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Доброкачественная лимфоплазия кожи (ДЛК): основные понятия	12
1.1.1. Этиология ДЛК.....	12
1.1.2. Патогенез ДЛК	14
1.1.3. Клинические проявления ДЛК	15
1.2. Гистологическая, иммуногистохимическая и молекулярно-генетическая диагностика ДЛК.....	16
1.3. IgG4 как возможный диагностический маркер при лимфопролиферативных процессах.....	27
1.4. Современные подходы к лечению ДЛК.....	31
1.4.1 Глюкокортикостероидные препараты.....	32
1.4.2 Фотодинамическая терапия.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	38
2.1. Принцип формирования групп исследования.....	38
2.2. Критерии включения, невключения и исключения из исследования.....	40
2.3. Методы диагностики ДЛК	40
2.3.1. Клинико-anamnestическая оценка.....	41
2.3.2. Гистологическое исследование.....	41
2.3.3. Иммуногистохимическое исследование	41
2.3.4. Молекулярно-генетическое исследование	43
2.4. Методы лечения больных ДЛК.....	44
2.5. Оценка эффективности проводимой терапии ДЛК	45
2.6. Методы статистической обработки данных	46
ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ	47
3.1. Характеристика общей выборки больных	47
3.2. Клиническая характеристика больных ДЛК	50

3.3. Результаты лабораторных исследований у больных ДЛК.....	69
3.3.1. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования	69
3.3.2. Молекулярно-генетическое исследование	82
3.4. Оценка роли IgG4 в развитии ДЛК	83
3.5. Подгрупповой анализ больных с неподтвержденной ДЛК	94
3.6. Оценка результатов лечения больных ДЛК	103
3.7. Отдаленные результаты проведенной терапии.....	116
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	121
ВЫВОДЫ	129
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	131
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	132

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Доброкачественная лимфоплазия кожи (ДЛК) – дерматоз реактивной природы, характеризующийся развитием лимфоцитарного инфильтрата вследствие длительного воздействия провоцирующих факторов и имеющий тенденцию к спонтанному регрессу при элиминации антигенной стимуляции без развития системных проявлений (Олисова О.Ю. и соавт., 2020).

В настоящее время ДЛК представляет собой одно из наиболее трудно диагностируемых заболеваний в дерматологии ввиду его значительного сходства со злокачественным лимфопролиферативным процессом (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.

Значительным успехом в истории диагностики лимфопролиферативных заболеваний кожи стало появление молекулярно-генетического метода (ПЦР), который позволяет обнаруживать перерожденные В-лимфоциты путем оценки характера клональности реаранжировки генов тяжелой цепи иммуноглобулина (IgH). Однако совершенство ПЦР-методики подвергается сомнению рядом ученых, опубликовавших случаи выявления поликлональности по IgH при злокачественных лимфомах и, наоборот, моноклональности при доброкачественных лимфопролиферативных процессах (Bouloc A. et al., 1999; Melotti C. et al., 2010).

С целью повышения диагностической ценности данные клинических, гистологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов исследования должны рассматриваться комплексно. Тем не менее, описаны случаи, когда через несколько лет после верификации доброкачественной лимфоплазии кожи процесс трансформируется в В-лимфому кожи (Sanguenza O. et al., 1992), хотя

в таких ситуациях нельзя исключать, что природа лимфоцитарного инфильтрата носила злокачественный характер изначально.

Несмотря на современные диагностические возможности, единственным надежным способом подтверждения диагноза «доброкачественная лимфоплазия кожи» по-прежнему остается длительное динамическое наблюдение за пациентами.

В последнее время на фоне широкого изучения роли иммунных механизмов канцерогенеза всё больший интерес для ученых представляет IgG4, появляющийся в организме при длительной антигенной стимуляции. Доказано, что он способен ингибировать местный гуморальный и клеточный иммунный ответ и индуцировать рост раковых клеток. Обнаружена повышенная концентрация IgG4+, ассоциированная с неблагоприятным прогнозом, при меланоме (Karagiannis P. et al., 2015), глиобластоме (Harshyne L. et al., 2016), раке органов ЖКТ (Miyatani K. et al., 2016; Liu Q. et al., 2016; Bianchini R. et al., 2019). Также описано несколько случаев IgG4+ лимфом в различных органах (Сокол Е.В. и соавт., 2015; Sato Y. et al., 2008; Venkataraman G. et al., 2011). Наряду с этим есть сообщения об экспрессии IgG4+ и при доброкачественных дерматозах (Fernandez-Flores A., 2012). Таким образом, имеющиеся данные об IgG4 в зарубежной литературе противоречивы, однако его участие в развитии злокачественных заболеваний, в том числе и при лимфопролиферативных процессах, очевидно, что делает целесообразным изучение IgG4 в рамках поиска нового дифференциально-диагностического маркера ДЛК.

Лечение ДЛК также представляет определенные трудности. Благодаря реактивному характеру процесса, элиминация триггерного фактора нередко приводит к клинической ремиссии, однако выявить его удастся в половине случаев. Кроме того, зачастую пациенты самостоятельно отказываются от устранения причины, провоцирующей ДЛК (например, при ДЛК на татуировочный пигмент).

В настоящее время арсенал медикаментозных средств лечения ДЛК достаточно обширен: от ингибиторов кальциневрина до генно-инженерных биологических препаратов и даже лучевой терапии (Miguel D. et al., 2018). Однако, учитывая

доброкачественный характер ДЛК, столь агрессивный подход к терапии не всегда оправдан. Одним из самых эффективных и распространенных методов лечения ДЛК является применение системных глюкокортикоидных препаратов, и всё же остается определенный процент пациентов, у которых назначение данной группы препаратов ограничено в связи с наличием стероидофобии или объективных противопоказаний. Всё вышесказанное обуславливает необходимость поиска нового метода лечения ДЛК.

Недавно в зарубежной печати появились сообщения об эффективности и безопасности фотодинамической терапии ДЛК, однако они представляют собой лишь единичные описания клинических случаев. В нашей стране публикации о данном методе отсутствуют.

Таким образом, ранняя дифференциальная диагностика реактивных и злокачественных лимфопролиферативных процессов в коже, требующих кардинально разных терапевтических подходов, а также поиск нового безопасного и эффективного метода лечения ДЛК обуславливают несомненную актуальность темы и ее практическую значимость для системы здравоохранения.

Степень разработанности темы

Проведенный анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о низкой степени разработанности темы ввиду отсутствия исследований роли IgG4 в дифференциальной диагностике лимфопролиферативных заболеваний кожи, а также эффективности фотодинамической терапии доброкачественной лимфоплазии кожи как в виде монотерапии, так и в сочетании с суспензией бетаметазона.

С учетом актуальности проблемы диагностики и лечения ДЛК определены цель и задачи настоящего исследования.

Целью работы стало усовершенствование диагностики и терапии доброкачественной лимфоплазии кожи.

Для осуществления этой цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Оценить диагностическую значимость основных клинико-анамнестических и патоморфологических особенностей доброкачественной лимфоплазии кожи
2. Изучить экспрессию легких цепей иммуноглобулинов и реаранжировку генов тяжелых цепей иммуноглобулинов у больных доброкачественной лимфоплазией кожи
3. Определить роль IgG4 в дифференциальной диагностике доброкачественной лимфоплазии кожи и В-клеточной лимфомы кожи
4. Оценить эффективность и безопасность фотодинамической терапии доброкачественной лимфоплазии кожи как в виде монотерапии, так и в комбинации с суспензией бетаметазона

Научная новизна

Впервые на статистически значимой выборке была проведена полноценная диагностика доброкачественной лимфоплазии кожи, включающая клиническое, гистологическое, иммуногистохимическое, молекулярно-генетическое исследования.

Впервые оценена диагностическая значимость IgG4 у больных доброкачественной лимфоплазией кожи. Обнаружено статистически значимое отсутствие выработки IgG4 у больных доброкачественной лимфоплазией кожи по сравнению с больными В-клеточной лимфомой кожи.

Впервые установлено, что тенденция к повышению уровня IgG4 у больных доброкачественной лимфоплазией кожи может свидетельствовать о ее возможной трансформации в В-клеточную лимфому кожи.

Впервые в нашей стране доказана эффективность и безопасность фотодинамической терапии доброкачественной лимфоплазии кожи. Показано, что применение данного метода позволяет достичь клинической ремиссии,

значительно улучшить качество жизни пациентов (100%) и сохранить полученные результаты в течение года у 94% больных.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании результатов проведенных исследований предложен новый диагностический маркер (IgG4), позволяющий повысить точность дифференциальной диагностики доброкачественной лимфоплазии кожи и В-клеточной лимфомы кожи. Теоретическая значимость обусловлена полученными данными об ассоциации IgG4 со степенью доброкачественности лимфоцитарного инфильтрата, что является значимым заделом для дальнейшего изучения роли IgG4 при лимфопролиферативных заболеваниях кожи.

Разработан и внедрен в практическое здравоохранение метод фотодинамической терапии доброкачественной лимфоплазии кожи, позволяющий добиваться клинической ремиссии у абсолютного большинства больных.

Методология и методы исследования

В работе применялись общенаучные и специальные методы научного исследования, в том числе динамическое наблюдение, описание, сопоставление, эксперимент, анализ полученных результатов и формулирование выводов. Полученные данные основаны на результатах клинико-anamnestических, лабораторных (гистологических, иммуногистохимических, молекулярно-генетических) исследований, а также оценке эффективности фотодинамической терапии доброкачественной лимфоплазии кожи, проведенных лично автором.

Положения, выносимые на защиту

1. Несмотря на комплекс диагностических методов, включающий клиническую оценку, гистологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования остается определенный процент пациентов, у которых выставить диагноз ДЛК проблематично, что требует усовершенствования диагностики
2. IgG4 может расцениваться как дополнительный диагностический маркер в дифференциальной диагностике доброкачественной лимфоплазии кожи и В-клеточной лимфомы кожи. Обнаружение IgG4+ у больных доброкачественной лимфоплазией кожи является возможным предиктором трансформации кожного процесса в В-клеточную лимфому кожи
3. Фотодинамическая терапия является высокоэффективным и безопасным методом лечения доброкачественной лимфоплазии кожи

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 14.01.10 – Кожные и венерические болезни. Результаты проведенной научной работы соответствуют области исследования данной специальности.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты внедрены в учебный и лечебный процессы кафедры и клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности диссертационного исследования, основанная на отображенных результатах апробированного научно-методического подхода,

подвергается аналитическим методам обработки полученных результатов, точным расчетам, статистическому анализу и интерпретации полученных результатов.

Результаты исследования были доложены и обсуждены на:

- Форуме женского дерматологического общества (Аризона, 1 февраля 2020 г.)
- Научно-практической конференции кафедры и клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, 20 октября 2020 г.)
- IV Съезде терапевтов Московской области (Москва, 21 октября 2020 г.)
- XIV Санкт-Петербургских дерматологических чтениях (Санкт-Петербург, 22-24 октября 2020 г.)
- Научно-практической конференции «Проблемы и инновации в практике врача-дерматовенеролога (Москва, 18 ноября 2020 г.)
- 1142 заседании Московского общества дерматовенерологов и косметологов им. А.И. Пospelова (Москва, 16 марта 2021 г.)
- XXXVIII Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения. Пациент-ориентированная дерматология и косметология» (Москва, 14 мая 2021 г.)
- Научно-врачебной конференции кафедры и клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, 16 ноября 2021 г.)

Апробация диссертационной работы состоялась на научно-практической конференции кафедры и клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 25 февраля 2022.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в формировании концепции и дизайна исследования. Автором поставлены цель и задачи, определены материалы и методы исследования, проведены сбор материала, анализ и статистическая обработка полученных результатов, а также опубликованы печатные труды по результатам научной работы.

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 7 работ, в том числе научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук – 2; статей в изданиях, индексируемых международной базой Scopus – 2, иные публикации по результатам исследования – 1; публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 2.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы из 195 источников (30 отечественных и 165 иностранных). Работа иллюстрирована 86 рисунками, 18 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Доброкачественная лимфоплазия кожи (ДЛК): основные понятия

Доброкачественная лимфоплазия кожи (ДЛК) – дерматоз реактивной природы, характеризующийся развитием лимфоцитарного инфильтрата вследствие длительного воздействия провоцирующих факторов (Олисова О.Ю. и соавт., 2020; Потекаев Н.С. и соавт., 1980). В настоящее время диагностика и лечение ДЛК нередко представляют значительные трудности ввиду ее значительного клинического и гистологического сходства со злокачественной лимфомой кожи.

1.1.1. Этиология ДЛК

ДЛК, как правило, развивается непосредственно на месте воздействия различных экзогенных провоцирующих факторов. Так, например, описаны случаи заболевания, обусловленные длительным давлением и трением при ношении очков (Олисова О.Ю. и соавт. 2013). Watanabe R. et al. (2006) наблюдали характерные для ДЛК высыпания у двух женщин, носивших в течение нескольких недель новые золотые серёжки и ожерелья из металла. 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 соавт., 2015; Marhesi A. et al., 2014; Kluger N. et al., 2010; Bouchy C. et al., 2013). Южнокорейские дерматологи (Choi M. et al., 2020) наблюдали 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 непалка упала лбом на красный камень, в результате чего у нее образовалась рваная рана; через 10 месяцев в этом месте у неё появились первые высыпания ДЛК (Koh W. et al., 2013). Испанские ученые сделали сообщение о ДЛК, начавшейся через пять лет после татуажа губ (Navarro-Triviño F. et al., 2021). Choi M. et al. (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 на коже 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). Makhecha M. et al. (2019) опубликовали случай возникновения ДЛК через месяц после установки полидиоксаноновых нитей. Довольно часто ДЛК может возникать на месте укусов насекомых и пиявок (Sepaskhah M. et al., 2020; Temiz S., 2019). Нередко причиной ДЛК 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 соавт. 2013). 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.

Dadban A. et al. (2008) наблюдали развитие ДЛК у 83-летнего пациента на месте меланоцитарного невуса через месяц от начала приема гликлазида по поводу сахарного диабета второго типа, что было расценено авторами как реакция на меланоцитарные клетки, спровоцированная приемом противодиабетического лекарства.

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).

1.1.2. Патогенез ДЛК

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% от всех 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 плазмоцитоидные дендритные клетки способствуют активации зрелых В-лимфоцитов и их миграции в кожу. Обнаружено, что стимулирующим эффектом на уже активированные В-лимфоциты обладают цитокины ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-14. В результате хронической антигенной стимуляции при участии хемокинов CCR6, CCR7, CXCR3, CXCR4, CXCR5 на фоне повышенной экспрессии ИФН- γ и ИЛ-2 происходит усиленный приток лимфоцитов в кожу через посткапиллярные венулы поверхностного сосудистого сплетения в дерме, их аккумуляция, активация и пролиферация (Bowman E.P. et al., 2000; Tan S.Y. et al., 2015), которая контролируется содержащимся во всех лимфоидных клетках антиапоптотическим белком bcl-2. Его избыточная экспрессия тормозит апоптоз, что приводит к гиперпролиферации клеток (Ebrahim A. et al., 2016).

В связи с тем, что лимфоплазия развивается в ответ на воздействие провоцирующего фактора по линии гиперчувствительности замедленного типа,

первые высыпания появляются спустя продолжительное время после попадания в кожу антигена. Срок от момента контакта с ним до начала клинической картины не зависит от вида провоцирующего фактора. Sepaskhah M. et al. (2020) наблюдали развитие ДЛК на месте проведенной за 1.5 месяца до этого гирудотерапии, в то же время Khelifa E. et al. (2013) сообщили о случае манифестации ДЛК только через год после укусов пиявок. При реакции на ношение украшений из золота или никеля описано развитие ДЛК как через несколько недель, так и через полгода (Watanabe R. et al., 2006). Скорость развития патологического процесса, по-видимому, зависит от количества попавшего в кожу антигена и индивидуальных особенностей организма.

1.1.3. Клинические проявления ДЛК

Локализация высыпаний при ДЛК обычно приурочена к месту воздействия триггерного фактора: например, при реакции на татуировочный пигмент, травмы, укусы, контакт с металлами, длительное трение и т.п. (Mitteldorf C. et al., 2017). Излюбленными локализациями являются лицо, грудь, подмышечные впадины и половые органы (Yüksel M. et al., 2020; Oliveira E. et al., 2013; Zhou L. et al., 2018). При постскабиозной лимфоплазии высыпания обычно появляются не в тех местах, где в основном встречаются чесоточные ходы (кисти, запястья, стопы), а в области живота, ягодиц, бедер и паха (Катина М.А. и соавт., 2018; Потееаев Н.С. и соавт., 1979). Такое расположение обусловлено наличием скоплений резидентных лимфоидных элементов в данных зонах. ДЛК боррелиозной этиологии, как правило, располагается в местах укуса клеща - чаще всего на мочках ушей, сосках и ореолах, на носу и в мошоночной области, что, по-видимому, связано со склонностью спирохет к участкам кожи с пониженной температурой (Олисова О.Ю. и соавт., 2002).

В большинстве случаев клиническая картина ДЛК представлена солитарными образованиями – узелками и бляшками. Узелки размером до горошины имеют плоскую или полушаровидную форму плотноватой консистенции с четкими

границами и гладкой блестящей поверхностью. Бляшки размером от 1,5 см в диаметре также четко отграничены от окружающей здоровой кожи, слегка возвышены и имеют неправильные очертания и плотноватую консистенцию, без шелушения на поверхности. Цвет высыпаний варьирует от ярко розового до синюшно-красного и буровато-коричневого. Множественные высыпания, сопровождающиеся зудом различной интенсивности, как правило, наблюдаются после укусов насекомых, пиявок или чесоточного клеща. Крайне редко могут наблюдаться синюшно-красные узлы довольно крупных размеров, однако такие высыпания всегда должны наводить на мысль о возможном злокачественном характере инфильтрата и необходимости дообследования для исключения В-клеточной лимфомы кожи (Олисова О.Ю., 2011; Hussein M., 2013; Romero-Pérez D. et al., 2016; Mitteldorf C. et al., 2020).

Длительность ДЛК может составлять от нескольких месяцев до нескольких лет. Так, например, отечественными дерматологами описан случай постскабиозной лимфоплазии кожи у мужчины, страдавшего от зудящих опухолевидных узловатых образований на протяжении 20 лет (Олисова О.Ю. и соавт., 2013).

Заболевание характеризуется волнообразным течением со склонностью к спонтанному регрессу высыпаний и их внезапным рецидивом, что делает особенно важным динамическое наблюдение за такими пациентами с целью исключения развития злокачественного процесса.

1.2. Гистологическая, иммуногистохимическая и молекулярно-генетическая диагностика ДЛК

Диагностика ДЛК является одним из наиболее сложных вопросов в дерматологии и дерматопатологии в связи с её нередко встречающимся значительным сходством с В-лимфомами кожи (Таблица 1), особенно первичной кожной лимфомой из клеток фолликулярного центра (Вавилов А.М. и соавт., 1998; Королькова Т.Н. и соавт., 1997; Ламоткин И.А. и соавт., 2017; Лезвинская Е.М. и соавт., 2010; Петров С.В. и соавт., 2000; Самцов А.В. и соавт., 2006; Cassisa A. et

al., 2018; D'Arena G. et al., 2019; Kempf W. et al., 2019; Skala S. et al., 2018; Wilcox R. et al., 2018; Vitiello P. et al., 2020).

Верификация ДЛК основывается на клинико-анамнестических данных: обнаружение провоцирующего фактора, персистирование высыпаний в течение длительного времени без признаков генерализации, кровоточивости, изъязвления, атрофии, а также нередко спонтанный регресс воспалительных элементов, отсутствие системности процесса и патологических изменений в показателях крови. В случае если не удастся установить причину заболевания, для подтверждения диагноза проводят гистологическое исследование (Олисова О.Ю., 2004; Cerroni L. et al., 1999; Comfere N. et al., 2018; Lever W., 1967).

Так, для ДЛК, как правило, характерно отсутствие изменений в эпидермисе. В верхнем отделе дермы определяется лимфоцитарный инфильтрат, отделенный от эпидермиса узкой полоской коллагенизированной фиброзной ткани. Инфильтрат также может располагаться во всех отделах дермы и затрагивать подкожно-жировую клетчатку. В основном он имеет четкие границы и находится вокруг сосудов и придатков кожи без признаков деструкции эпителиальных структур. Иногда встречается диффузный характер инфильтрата. В самом инфильтрате содержатся малые лимфоидные клетки часто с округло-овальными ядрами, плазматические клетки, гистиоциты, эозинофильные гранулоциты. Необязательным, но зачастую обнаруживаемым признаком является наличие фолликулов со светлыми зародышевыми центрами с макрофагами, фагоцитирующими апоптотические тельца (Галил-Оглы Г. и соавт., 2003; Hasan M. et al., 2011; Kempf W. et al., 2015).

Таблица 1 - Дифференциальная диагностика ДЛК

	ДЛК	Первичная лимфома кожи из клеток маргинальной зоны	Первичная лимфома кожи из клеток фолликулярного центра
Пол (женский: мужской)	3:1	1:2	1:1.5
Локализация	Лицо > верхняя часть туловища > верхние конечности	Верхняя часть туловища > верхняя часть рук > лицо/голова	Лицо/голова > верхняя часть туловища
Гистологические признаки	Инfiltrат в дерме/пжк; реактивные герминативные центры; макрофаги, фагоцитирующие апоптотические тельца; рассеянные плазматические клетки	Инfiltrат в дерме/пжк; реактивные герминативные центры +/-; плазматические клетки по периферии инfiltrата и вблизи эпидермиса;	Инfiltrат в дерме/пжк; Неопластические атипичные герминативные центры различных размеров;
Иммуногистохимические признаки	CD20+; CD21+; CD5-, CD23-, CD43-, CD68+, CD79a+, CD138+; менее 30% Т-клеток (CD3+, CD4+, CD8+); кластеры CD123+ плазмацитоидных дендритных клеток; герминативные центры (bcl-6+, bcl-2-); высокая пролиферативная активность в герминативных центрах (Ki67+ или MIB1+);	Опухолевые клетки: CD20+, bcl-2+, bcl-6-, CD5-, CD10-, CD43-; Реактивные герминативные центры: bcl-2-, bcl-6+	Опухолевые клетки: CD20+, bcl-6+, bcl-2- (до 90%); неопластические герминативные центры: bcl-6+, bcl-2-; пролиферативные клетки: Ki-67+/MIB-1+; Атипичные сети фолликулярных дендритических клеток (CD21+)
Молекулярная диагностика	Поликлональность по легким и тяжелым цепям Ig (80%)	Моноклональность по IgH (до 90%)	Моноклональность по легким (85%) и тяжелым (60-70%) цепям Ig

При сомнительной клинической и гистологической картине необходим комплексный подход к диагностике патологического процесса с проведением иммуногистохимического (ИГХ) и молекулярно-генетического исследований

(Молочков А.В. и соавт., 2012; Олисова О.Ю. и соавт. 2013; Baldassano M. et al., 1999; Charli-Joseph Y. et al., 2016; Choi M. et al., 2020; Mitteldorf C. et al., 2020).

ИГХ-метод основан на выявлении макромолекул (CD - кластеры дифференцировки), экспрессируемых иммунокомпетентными клетками в процессе их дифференцировки. С помощью моноклональных антител идентифицируются антигены, определяющие популяционную принадлежность лимфоцитов, что позволяет выявить преимущественный характер природы лимфоцитарного инфильтрата. Одним из ключевых моментов диагностики как ДЛК, так и ВКЛК является анализ экспрессии легких цепей иммуноглобулина (IgL) κ и λ . Эти цепи начинают экспрессироваться В-клетками еще на стадии пре-В-клетки. Процесс ускоряется по мере созревания плазматических клеток. Легкие цепи могут также выявляться флюоресцентной гибридизацией *in situ* (FISH) и проточной цитометрией. В нашей стране большее распространение получил метод ИГХ, который обнаруживает клеточные и внеклеточные протеины κ и λ (Kokovic I. et al., 2015; Hristov A.C. Et al., 2020).

Отличить доброкачественный инфильтрат В-лимфоцитов от злокачественного можно, основываясь на анализе легких цепей иммуноглобулина κ и λ с использованием фиксированного в парафине биопсийного материала (Hristov A.C. et al., 2020). Перерожденные клеточные популяции В-лимфоцитов обычно демонстрируют моноклональную экспрессию одной из цепей, в то время как критерием реактивности процесса является наличие поликлональной экспрессии κ и λ . При лимфоме кожи соотношение моноклональной экспрессии легких цепей значительно разнится. Некоторые авторы сообщают о преобладании λ более чем в 1 раз (Magro C. et al., 2003), другие говорят о $\kappa:\lambda \geq 8-10$ (Bayer-Garner I.B. et al., 2004) или $\lambda:\kappa > 3-10$ (Hardin J.C. et al., 2014). Также есть данные о $\kappa:\lambda > 5$ (Minca E.C. et al., 2015; Kempf W. et al., 2014) и $\lambda:\kappa > 1.6-2:1$ (Schafernak K.T. et al., 2014).

Иногда как при доброкачественных, так и при злокачественных В-лимфолипролиферативных процессах клетки могут вообще не экспрессировать Ig. Причем в коже такие Ig-негативные В-пролиферации встречаются гораздо чаще, чем в лимфатических узлах (Garcia C.E. et al., 1986). При разграничении ДЛК с

герминативными центрами и первичных кожных лимфом из клеток фолликулярного центра важно изучение экспрессии CD45RA и Bcl-2, которые свойственны последним (Олисова О.Ю., 2013). В пользу лимфомы свидетельствует отсутствие мантийной зоны и поляризации герминативного центра, а также слияние фолликулов и наличие CD21⁺ фолликулярных дендритических клеток (Burg G. et al., 2005). Кроме того, характерным признаком реактивности герминативных центров является высокая степень пролиферации (Ki67). При лимфоме из клеток маргинальной зоны неопластические В-лимфоциты расположены по периферии инфильтрата, в центре содержащего реактивные В-лимфоциты, что иногда напоминает фолликулярную структуру. Эти изменения хорошо видно при окрашивании Ki67/MIB-1 или при демонстрации моноклональности периферийных клеток. При В-лимфомах низкой степени злокачественности иногда может выявляться aberrантная экспрессия некоторых Т-клеточных маркеров. Например, в норме В-лимфоциты имеют фенотип CD43⁻, но также описаны случаи CD43⁺ малоагрессивных В-лимфом (Cerroni L. et al., 1996). Одним из признаков озлокачествления В-лимфоцитов считается обнаружение их aberrантного фенотипа CD20⁺CD5⁺CD43⁺. При агрессивно протекающих В-лимфомах обнаруживается частичная потеря одного или более В-клеточных антигенов (CD20⁻, CD79a⁻).

В особо сложных и сомнительных случаях прибегают к технологии молекулярной биологии – полимеразной цепной реакции (ПЦР). Она обладает более высокой чувствительностью и низкой стоимостью по сравнению с ранее широко применявшимся методом Саузерн-блоттинга (Bailey N. et al., 2014). Кроме того, важным преимуществом метода ПЦР является возможность работы и со свежими, и с зафиксированными в формалине материалами. Для понимания сути этого метода при диагностике В-лимфопротеративных заболеваний кожи следует иметь подробное представление о строении В-клеточного рецептора. Рецептор В-клетки – это специфический иммуноглобулин (Ig), который находится на ее поверхности. Он способен идентифицировать различные антигены, связываться с ними и активировать иммунный ответ (Niiri H. et al., 2002). Ig

состоит из тяжелых (H) и легких (L) цепей. Различают переменные (V), специфически связывающиеся с антигеном, и константные (C) участки Ig, которые расположены вне клеточной мембраны (Cadera EJ et al., 2009). Разнообразие в строении В-клеточного рецептора обусловлено реаранжировкой генов Ig в ходе эволюционного развития В-клетки. Ген тяжелой цепи состоит из VH, DH, JH и CH генов, легкой цепи – из генов k (Vk, Jk, Ck) и λ (V λ , J λ , C λ). Транскрипция всех этих генов происходит только после завершения процесса реаранжировки Ig. (Meffre E. et al., 2008; Radic M., 2008). Генная реаранжировка – это нормальный физиологический процесс, через который проходят все В-лимфоциты. В эмбриональный период ген Ig В-лимфоцита состоит из непоследовательно расположенных на хромосоме переменного, присоединяющего и константного участков различной длины. После прохождения определенного этапа развития лимфоцита происходит перестройка этих участков и формирование структурного гена с участием рекомбиназы. Реаранжированный ген каждого лимфоцита уникален, именно поэтому В-клетки могут распознавать миллионы различных антигенов. В случае, если какая-то определенная клетка уклоняется от физиологической регуляции под воздействием различных специфичных факторов, начинается ее неконтролируемый рост, который называют клональной гиперплазией, что приводит к развитию лимфомы. Такая клональная гиперплазия может явиться причиной реаранжировки специального гена, впоследствии становящимся доминантным (Грознова А.А., 2014; Waugh EM. et al., 2016; Yao J. et al., 2015; Poopak B. et al., 2014; Moharrami G. et al., 2014; Sinkora M. et al., 2017; Marinelli M. et al., 2016). Таким образом, клональность В-лимфоцитов подразумевает наличие множества клеток, содержащих одинаково перестроенный переменный регион. Как уже было сказано выше, злокачественная лимфома представляет собой моноклональную гиперплазию, и теоретически все клоны имеют реаранжировку Ig. Однако при гиперплазии нормальной лимфоидной и реактивной лимфоидной тканей выявляется поликлональная реаранжировка Ig. Именно это позволяет использовать ПЦР в сложных случаях, когда необходимо отличить доброкачественную пролиферацию лимфоцитов от злокачественной.

Визуально моноклональные пики, вырабатываемые злокачественными В-клетками, имеют размеры, более чем в два раза превышающие пики фоновой поликлональной популяции. (Bailey NG. et al., 2014).

Рearанжировка генов IgH – первый этап дифференцировки В-клеток, предваряющий реаранжировку генов легких цепей иммуноглобулинов (IgL), поэтому при В-клеточных лимфопролиферативных заболеваниях наиболее часто изучаются IgH (Langerak AW et al., 2012; Roopak B. et al, 2015). По данным Medeiros L. et al., IgH ПЦР способна выявить моноклональные В-клетки среди 10^3 - 10^5 поликлональных клеток (Medeiros L. et al., 1999).

Безусловно, с появлением иммуногистохимического и молекулярно-генетического методов возможности диагностики лимфопролиферативных заболеваний кожи значительно расширились. Так, в ряде случаев ранее выставленный диагноз ДЛК был пересмотрен в пользу лимфомы из клеток маргинальной зоны или лимфомы из клеток фолликулярного центра (LeVoit P., 2005). В исследовании, опубликованном японскими патологами, у 4 из 55 пациентов с ДЛК (7.3%) диагноз был изменен на лимфому из маргинальной зоны и еще у одного – на крупноклеточную В-лимфому на основании наличия centrocytopodобных и плазматических клеток по периферии лимфоцитарного инфильтрата, экспрессии одной легкой цепи Ig и моноклональной реаранжировки по IgH (Arai E. et al., 2005). В то же время Hammer E. et al. наблюдали развитие лимфомы у двух из 24 больных ДЛК с ранее выявленной экспрессией обеих легких цепей методом ИГХ. Убедительные данные о диагностической роли IgH недавно были опубликованы китайскими учеными. Они исследовали 209 случаев В-лимфомы кожи, а также 35 случаев ДЛК. По результатам проведенной ПЦР моноклональная экспрессия генов IgH была выявлена в 100% случаев В-лимфомы кожи, а поликлональная – в 100% случаев ДЛК (Lu C. et al., 2017).

Согласно рекомендациям ВОЗ, поликлональная экспрессия В-лимфоцитами обеих легких цепей (κ , λ) Ig и отсутствие клональности по IgH в совокупности с клиническими и гистологическими признаками являются убедительным доказательством наличия ДЛК (Willemze R. et al., 2019). Однако, к сожалению,

даже проведение полного комплекса диагностических мер не всегда является гарантией получения точного результата.

Нередко спорным моментом является обнаружение В-моноклональности, которая может отсутствовать при лимфоме кожи и выявляться при доброкачественной лимфоплазии кожи. Так, бельгийские дерматологи изучили 7 пациентов с ДЛК, 8 – с первичной ВКЛК и 10 – с вторичной ВКЛК. Диагноз ДЛК выставлялся на основании клинико-гистологических данных, подтвержденных поликлональной экспрессией легких цепей иммуноглобулина, хотя у двух пациентов с диагностированной ДЛК, представленной узлами, процесс клинически больше походил на ВКЛК. При лимфоме кожи дополнительно проводились рентген легких, КТ органов брюшной полости, биопсия костного мозга. В среднем через 43 месяца после проведенного лечения (хирургическое иссечение $n=3$, радиотерапия $n=2$, кортикостероидная терапия $n=2$) у всех пациентов с ДЛК сохранялось состояние ремиссии. При этом В-клеточная моноклональность была выявлена в 4 из 7 случаев ДЛК, в 6 из 8 случаях первичной ВКЛК и у 10 больных с вторичной ВКЛК. Причем в 3 из 4 моноклональных ДЛК ранее были получены убедительные клинические и иммуногистологические данные в пользу доброкачественности процесса (Rijlaarsdam U. et al., 1992). Похожую ситуацию наблюдали ученые из Японии, когда в одном из трех случаев ДЛК, диагностированной по клиническим, гистологическим и иммуногистохимическим признакам, была выявлена моноклональная реаранжировка по IgH (Nakayama F. et al., 1995). Приблизительно такие же данные были получены при определении характера лимфопролиферативного инфильтрата методом ПЦР Vouloc A. et al. (1999), в работе которых В-поликлональность была продемонстрирована у 23 из 24 пациентов. Моноклональные В-лимфоциты были обнаружены у мужчины 40 лет с единичным узлом на волосистой части головы, однако высыпания регрессировали в течение 6 месяцев после курса амоксициллина. За время динамического наблюдения на протяжении 9 лет лимфома у данного пацента не развивалась. Авторы также наблюдали 53 пациента с ВКЛК, у 35 из которых была выявлена моноклональность по IgH и при этом не отмечалось разницы по клиническим и

гистологическим характеристикам. По мнению Melotti C. et al. повысить точность ПЦР-метода на 93% можно благодаря одномоментному изучению реаранжировки по IgH и по IgL. Однако даже при таком подходе ими были получены неоднозначные результаты. Так, в исследование были включены пациенты с ранее гистологически и иммуногистохимически подтвержденной ДЛК (n=6) и В-лимфомой кожи (n=13). В результате поликлональность была обнаружена не только при ДЛК, но и в двух случаях В-лимфомы кожи (Melotti CZ. et al., 2010).

Возможно, подобные случаи поликлональности по IgH при злокачественных лимфомах и, наоборот, моноклональности при доброкачественных лимфопролиферативных процессах, могут быть объяснены возможными нарушениями при выполнении ПЦР-методики и повреждении ДНК во время фиксации материала в формалине и парафине. Для улучшения чувствительности немецкими дерматологами из мюнхенского университета Людвиг-Максимиллиана было предложено проводить экстракцию ДНК с помощью лазерной захватывающей микродиссекции (Yazdi AS. et al., 2004). Этот способ позволяет выявлять неопластические клетки даже при крайне редких вариантах В-лимфом кожи, богатых Т-лимфоцитами (Cerroni L. et al., 1997).

Иногда встречающаяся моноклональная экспрессия В-лимфоцитов по IgH при ДЛК привела к появлению такого понятия, как «клональная ДЛК», которое некоторыми авторами рассматривается в качестве предВКЛК и приравнивается к начальному этапу трансформации доброкачественного процесса в В-лимфому (Nihal M. et al., 2002). Другими словами, ДЛК, клональная ДЛК и ВКЛК по их мнению являются последовательными стадиями одного и того же В-клеточного лимфопролиферативного процесса. С точки зрения ряда других ученых ДЛК представляет собой недиагностированную раннюю стадию В-лимфомы кожи (Van Hale NM. et al., 1985; Garcia C. et al., 1986; Willemze R et al., 1987; Santucci M. et al., 1991; Rijlaarsdam JU. et al., 1993). Галил-Оглы Г.А. и соавт. (2003) установили, что в начале заболевания у больных лимфомой кожи определяется повышенная активность реакций клеточного иммунитета, снижающаяся по мере прогрессирования процесса. Авторы утверждают, что это отличает лимфомы кожи

от других злокачественных новообразований, обычно возникающих на фоне выраженной иммуносупрессии. По мнению Wood G. et al. (1989), учитывая эффективность внутриочаговых инъекций и местных аппликаций стероидов при клональной ДЛК, а также ее иногда спонтанное разрешение, для трансформации ДЛК в ВКЛК необходима мутация генов. К сожалению, генетическая обусловленность трансформации ДЛК в ВКЛК остается не до конца изученной и по-прежнему представляет большой интерес для фундаментальной дерматологии.

Сама по себе доброкачественная лимфоплазия кожи не является жизнеугрожающим заболеванием, тем не менее, зафиксированы случаи трансформации процесса в лимфому кожи. Nihal M. et al. (2003) наблюдали развитие В-лимфомы из доброкачественной лимфоплазии кожи у двух пациентов спустя несколько лет после появления первых высыпаний. Однако моноклональная экспрессия по IgH была выявлена только в одном случае. Sanguenza O. et al. (1992) сообщают о моноклональной ВКЛК, развившейся за 4 года из подтвержденной доброкачественной лимфоплазии кожи, представленной бляшками и узлами, на месте красного пигмента татуировки. Американские ученые описали четверых пациентов в возрасте 29-67 лет с клинически, гистологически, иммуногистохимически и молекулярно-генетически подтвержденной ДЛК. Высыпания существовали в среднем около от 1 до 8 и были представлены крупными одиночными узлами, бляшками, локализованными на верхних и нижних конечностях, спине, лбу, околоушной области. Год от года они постепенно увеличивались в размерах, но долгое время не выявлялось отклонений по лабораторным показателям. В среднем процесс трансформировался в ВКЛК в течение 17-51 месяцев, при этом количество В-лимфоцитов начинало значительно преобладать над Т-лимфоцитами, инфильтрат перемещался из верхних слоев дермы в более глубокие, полиморфные герминативные центры становились мономорфными с ядерной гиперхромией и митотическими фигурами, а также выявлялась рестрикция по IgL и IgH (Kulow B. et al., 2002).

Безусловно, подавляющее большинство ДЛК не склонно к озлокачествлению, тем не менее, такая возможность существует, поэтому при подозрительной

клинической и гистологической картине рекомендуется пристально наблюдать за эволюцией высыпаний и регулярно проводить повторные исследования в превентивных целях.

Следует отметить, что доброкачественная лимфоплазия кожи обладает клиническим сходством не только с ВКЛК, но и с эозинофильной гранулемой, саркоидозом кожи, ангиолимфоидной гиперплазией с эозинофилией, что, как правило, требует выполнения гистологического исследования при проведении дифференциальной диагностики.

Эозинофильная гранулема кожи (гранулема лица) – заболевание неясной этиологии. В связи с обнаружением в очаге поражения повышенного числа IgG4+ плазматических клеток было предложено рассматривать ее как локализованную форму IgG4-связанного заболевания (Cesinaro AM. Et al., 2013). Характерными морфологическими элементами являются чаще всего единичные бляшки или узлы красновато-коричневого цвета с синюшным оттенком, иногда поверхностные телеангиэктазии. Высыпания располагаются на лице, преимущественно на лбу, на носу или на щеках; крайне редко – на туловище, конечностях или половых органах. К гистологическим критериям эозинофильной гранулемы относятся воспалительный инфильтрат средних и нижних отделов дермы с примесью плазмочитов, эозинофилов, нейтрофилов; ядерная пыль нейтрофилов; иногда отмечается фиброз и отложения фибрина в стенках сосудов (Ortonne N. et al., 2005).

Клиническая картина ангиолимфоидной гиперплазии с эозинофилией может быть представлена солитарными или множественными папулами или узлами красного цвета, в основном локализующихся на шее и голове. Высыпания могут спонтанно кровоточить, а пациенты иногда жалуются на болезненные ощущения и зуд (Adler BL., et al., 2016). Для постановки диагноза необходимо проведение гистологического исследования, демонстрирующего пролиферацию капиллярных сосудов в дерме, отечные эндотелиальные клетки, а также периваскулярный инфильтрат из лимфоцитов с эозинофилами. Иногда имеются лимфоидные фолликулы с герминативными центрами. Иммуногистохимически отмечается наличие CD31⁺, CD34⁺ (Olsen TG. Et al., 1985).

Саркоидоз кожи клинически также значительно напоминает ДЛК. Высыпания могут быть представлены бляшечными, мелкоузелковыми и узловыми элементами от красновато-коричневого до синюшного цвета. Основным патогномоничным признаком саркоидоза является наличие множественных четко очерченных неказеозных гранул в биоптате кожи (Fernandez-Faith E. et al., 2007).

Таким образом, диагностика ДЛК нередко представляет значительные трудности. Особого внимания требует ее дифференциация с В-клеточной лимфомой кожи, влияющая на формирование определенного подхода к лечению и последующее наблюдение за пациентами. Возможность точно и, что самое главное, вовремя распознать ДЛК зачастую позволяет оградить пациента от лишних агрессивных методов лечения при ошибочно диагностированной лимфоме кожи и, напротив, «пропущенный» злокачественный процесс вследствие недообследования пациента может неминуемо привести к нежелательному исходу. К сожалению, имеющиеся в настоящий момент в арсенале дерматологов и патологов методы диагностики несовершенны, что обуславливает необходимость пристального динамического наблюдения за пациентами и поиска нового, более точного, способа диагностики ДЛК.

1.3. IgG4 как возможный диагностический маркер при лимфопролиферативных процессах

IgG4 – это один из четырех подтипов иммуноглобулинов класса G, которые играют ключевую роль в формировании защиты организма от чужеродных агентов.

Как и IgE, IgG4 является частью Th2-иммунного ответа. Обычно его повышенная экспрессия отмечается после длительной персистенции какого-либо антигена в организме при участии ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-21 и сосудистого фактора роста эндотелия вследствие увеличения числа антиген-специфичных плазматических клеток, продуцирующих IgG4 (Della-Torre E. et al., 2015; Davies A.M. et al., 2015). Благодаря своей способности противостоять образованию крупных иммунных комплексов, IgG4 выступает в качестве

«блокирующего антитела», конкурирующего с IgE, тем самым подавляя IgE-ассоциированную иммунную реактивность. Это свойство IgG4 позволяет использовать его в оценке эффективности аллерген-специфической иммунотерапии. В то же время есть сообщения о том, что иммунный ответ на сильное антигенное воздействие может происходить с образованием IgG4 без IgE (Aalberse R. et al., 2004).

В настоящее время широко изучается роль IgG4 в патогенезе многих заболеваний, в том числе и кожных. Так, известно о повышенном уровне IgG4 у больных атопическим дерматитом, вульгарной пузырчаткой, буллёзным пемфигоидом. Причем при пузырьных дерматозах преобладание IgG4 характерно для процесса в стадии ремиссии (Fernandez-Flores A., 2012). Обсуждается роль IgG4 при гранулематозе Вегенера, где воспалительный инфильтрат богат плазматическими клетками, а антинейтрофильные цитоплазматические антитела к протеиназе-3 относятся к IgG4-подклассу (Brouwer E. et al., 1991).

Сравнительно недавно заговорили об IgG4-связанном заболевании (IgG4-C3). Это системное иммуноопосредованное заболевание, патогенез которого доподлинно неизвестен. IgG4-C3 характеризуется опухолеподобным (диффузным или узловым) поражением с формированием выраженного муароподобного фиброза и плотной лимфоплазмочитарной инфильтрации с большим числом IgG4+ клеток в поврежденных тканях и повышенным уровнем IgG4 в сыворотке крови. В инфильтрате также присутствуют эозинофильные гранулоциты и незначительное количество нейтрофильных гранулоцитов. Нередко наблюдается формирование лимфоидных фолликулоподобных структур (Сокол Е.В. и соавт., 2015; Deshpande V. et al., 2012). Предполагается, что развитие IgG4-C3 обусловлено хронической антигенной стимуляцией и последующей пролиферацией лимфоидной ткани (Sanchez-Oro R. et al., 2019). Чаще всего поражаются поджелудочная железа, лимфатические узлы, легкие, почки и другие органы (Lanzillotta M. et al., 2020). Также описано вовлечение кожных покровов.

По мнению японских ученых, клинические и гистологические проявления при кожной локализации IgG4-C3 бывают неотличимы от первичной кожной

лимфоидной гиперплазии и других реактивных процессов. Высыпания обычно представлены красно-синюшными узелками, бляшками или узлами, в основном локализованными на голове и шее. Sato Y. et al. наблюдали у таких больных расположенный в средних и глубоких слоях дермы нодулярный инфильтрат из малых лимфоцитов, плазматических IgG4+ клеток и эозинофилов (Sato Y. et al., 2009; Yamada K. et al., 2013; Lin W. et al., 2015).

Cheuk W. et al. провели ретроспективное исследование с использованием парафиновых блоков 14 пациентов с ранее подтвержденной В-клеточной псевдолимфомой кожи. В ходе проведения иммуногистохимического исследования было обнаружено повышенное число IgG4+ клеток в двух случаях, что было интерпретировано авторами как кожное проявление IgG4-C3 на основании клиничко-анамнестических данных (Cheuk W. et al., 2009).

Однако повышенная экспрессия IgG4 наблюдается не только при иммуноопосредованных заболеваниях доброкачественного характера. Широко обсуждается роль IgG4 в канцерогенезе (Артемяева К.А. и соавт., 2021). Wang H. et al. (2020) доказали, что IgG4 способен ингибировать местный гуморальный и клеточный иммунный ответ и индуцировать рост раковых клеток. В ходе эксперимента *in vivo* они внебрили IgG4 в подсаженные подкожно клетки рака груди. Через 21 день наблюдался их значительный рост по сравнению с группой контроля. Во второй части своего исследования с использованием клеток рака пищевода ученые обнаружили, что концентрация IgG4+ лимфоцитов значительно (в 4 раза) преобладала в микроокружении опухоли и была заметно ниже в отдаленных от неё тканях.

Появились сообщения о повышенной концентрации IgG4+, ассоциированной с неблагоприятным прогнозом, при меланоме (Karagiannis P. et al., 2015), глиобластоме (Harshyne L. et al., 2016), холангиокарциноме (Kimura Y. et al., 2012), раке желудка (Miyatani K. et al., 2016), поджелудочной железы (Liu Q. et al., 2016), кишечника (Bianchini R. et al., 2019).

К настоящему времени описано несколько случаев IgG4+ лимфом в различных органах. Cheuk W. et al. (2008) опубликовали три случая неходжкинской

орбитальной лимфомы придатков, ассоциированной с IgG4+ хроническим склерозирующим дакриoadенитом. У двух пациентов развилась лимфома из MALT-клеток маргинальной зоны, у одного – лимфома из клеток фолликулярного центра. Sato Y. et al. сообщил о первом случае IgG4-продуцирующей В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны в почках с увеличением ретроперитонеальных лимфатических узлов (Sato Y. et al., 2008). О риске развития неходжкинской лимфомы у больных с IgG4-связанным системным заболеванием сообщили Takahashi N. et al., наблюдавшие три подобных случая. У одного больного злокачественный процесс развился в печени, у другого – в надпочечниках и печени, у третьего – в почке (Takahashi N. et al., 2009). Еще один подобный случай описали Cheuk W. et al. У пациента с идиопатическим IgG4-связанным заболеванием шейки матки наблюдалась примесь зрелых плазматических клеток с рестрикцией легкой цепи к, малых лимфоцитов и редких атипичных лимфоидных клеток, что было расценено исследователями как экстранодальная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны на фоне IgG4-связанного заболевания (Cheuk W. et al., 2010). Venkataraman G. et al. наблюдали 6 больных В-лимфомой маргинальной зоны с большим количеством IgG4-позитивных плазматических клеток. В одном случае IgG4+ плазматические клетки были обнаружены в лимфоидных фолликулах (Venkataraman G. et al., 2011). Сокол Е.В. и соавт. (2015) описали первый в нашей стране случай диагностированной В-клональной MALT-лимфомы слезных желез с IgG4-позитивными клетками. Была выявлена монотипичность зрелых плазмоцитов с рестрикцией по легкой цепи при проведении ИГХ и ПЦР.

Таким образом, IgG4 может играть двоякую роль при разных заболеваниях: например, как защитную в контексте реактивных состояний, так и патологическую при онкологическом процессе и паразитной инвазии (Konieczny I. et al., 2020). Имеющиеся в настоящий момент данные об участии IgG4 в патогенезе доброкачественных и злокачественных процессов противоречивы, тем не менее, наличие связи между IgG4 и лимфопролиферативными заболеваниями кожи представляется высоковероятным, что обуславливает необходимость дальнейшего

изучения этой проблемы с целью повышения точности диагностики доброкачественной лимфоплазии кожи.

1.4. Современные подходы к лечению ДЛК

Лечение ДЛК представляет определенные трудности. Безусловно, учитывая реактивный характер заболевания, усилия лечащего врача должны быть направлены, прежде всего, на поиск и элиминацию провоцирующего фактора, что, как правило, приводит к полному разрешению высыпаний без проведения какой-либо терапии (Горбунцов В.В. и соавт., 2019; Потехаев Н.С. и соавт. 1978; Sanchis-Sánchez C. et al., 2017). Однако зачастую ДЛК носит идиопатический характер.

В настоящее время существует широкий выбор терапевтических методов при ДЛК вплоть до рентгеновского облучения (Потехаев Н.С. и соавт., 2011; Bluefarb S., 1960, Taylor R. et al., 2010). Описано успешное применение ингибиторов кальциневрина (Miguel D et al., 2018), антималярийных препаратов (Patrizi A. et al., 2009), микофенолата мофетила (Mahmood F. et al., 2021), преднизолона (Sepaskhah M., 2020), метотрексата (Yüksel M., 2020), циклоспорина (Choi M. et al., 2020), ПУВА-терапии (Oliveira E. et al., 2013), криодеструкции (Kuflik A. et al., 1992). При резистентных и подозрительных случаях некоторые авторы предлагают использовать местную лучевую терапию, учитывая возможный потенциал трансформации ДЛК в В-лимфому кожи (Kulow B. et al., 2002). Вместе с тем, при выборе метода лечения всегда необходимо взвешивать соотношение «польза/вред», принимая в расчет возможное развитие побочных эффектов. В особо упорных случаях применяют препараты интерферона α -2b, интерферона α -2a (Aydogan K. et al., 2006; Singletary H. et al., 2012) и генно-инженерные биологические препараты, например, анти-CD20-моноклональное антитело ритуксимаб (Martin S. et al., 2011). Стоит отметить, что упорное течение процесса, требующее назначения подобной терапии, всегда должно настораживать относительно возможного злокачественного характера процесса. Иногда излечение

наступает при взятии биопсийного материала хирургическим иссечением солитарных образований (Dionyssopoulos A. et al., 2006), однако частая локализация высыпаний на лице обуславливает эстетическую неприемлемость данного способа для пациентов. Одним из самых эффективных и распространенных методов лечения ДЛК является применение глюкокортикостероидных препаратов.

1.4.1 Глюкокортикостероидные препараты

Глюкокортикостероиды (ГКС) – это полусинтетические гормональные препараты, обладающие выраженным противовоспалительным и иммуносупрессивным действием. Доказано, что ГКС обладают способностью влиять на процесс транскрипции. Так, рецепторы, связавшиеся с ГКС в цитозоле, диссоциируют из комплексов с белком теплового шока и связываются с определенными участками геномной ДНК в ядре клетки. Это приводит к активации генов, продукты которых способны ингибировать воспаление. Также препараты подавляют иммунный ответ организма посредством снижения выработки провоспалительных цитокинов при участии ключевых воспалительных транскрипционных регуляторов NF-κB и AP-1 (Liyanage S. et al., 2017; Adcock I. et al., 2017). Благодаря своему механизму действия ГКС остаются препаратами первой линии при многих иммуноопосредованных заболеваниях.

Длительное применение ГКС сопряжено с развитием серьезных побочных эффектов, что обусловлено их способностью разрушать белки и превращать в углеводы (Williams D., 2018). Так, например, при назначении системных ГКС может развиваться сердечная недостаточность с последующей тромбоэмболией вследствие распада миокарда и хронической задержки натрия, ведущей к гипертензии, что является основной причиной летального исхода у таких пациентов. Кроме того, сообщается о развитии остеопороза, сахарного диабета, язв в ЖКТ с перфорацией и кровотечением. Местное применение ГКС может

способствовать развитию атрофии кожи, ее истончению и появлению телеангиэктазий (Dodiuk-Gad R., 2015; Adcock I. et al., 2017; Rice J. et al., 2017).

Наличие большого количества возможных нежелательных явлений при применении ГКС зачастую становится причиной низкой комплаентности пациентов, в связи с развитием у них стероидофобии, что значительно снижает эффективность терапии. Недавно для анализа масштабов данной проблемы была создана специальная шкала оценки стероидофобии TOPICOP. По результатам нескольких исследований, проведенных в Сингапуре, Южной Корее, Великобритании, Швейцарии, Франции, Китае, Японии, Бельгии, Нидерландах, Норвегии, Канаде, Германии, США, Испании и Дании (Gonzales et al., 2017; Vos et al., 2019; Varbeau et al., 2006; Zuberbier et al., 2008; Gerner et al., 2021) распространенность стероидофобии у дерматологических пациентов в среднем составляет 53.2% (31-95.7%) вне зависимости от нозологии. Choi E. et al. (2020) сообщают о более частой встречаемости стероидофобии среди женщин.

При ДЛК способ введения ГКС зависит от степени тяжести и распространенности патологического процесса. При единичных и хорошо поддающихся лечению высыпаниях, как правило, ограничиваются местными кортикостероидными средствами (Иванов О.Л. и соавт., 1999; Miguel D. et al., 2018).

При неэффективности местной терапии прибегают к инъекционному введению ГКС. Lee E. et al. описали случай успешного внутриочагового применения триамцинолона в дозе 10 мг/мл один раз в две недели №7 при ДЛК, развившейся на месте проведения аллергической пробы к цефотетану (Lee E. et al., 2021). Zeng S. et al. успешно применили комбинацию внутриочаговых инъекций бетаметазона дипропионата в дозе 7 мг/мл раз в неделю и интерферона- $\alpha 1b$ в дозе 3 млн/ед один раз в неделю у пациентки 19 лет, у которой ДЛК идиопатического характера локализовалась на кончике носа и была представлена солитарным узлом ярко красного цвета размером до 3 см в диаметре. Очищение кожных покровов было достигнуто спустя 8 недель от начала терапии (Zeng S. et al., 2020).

В нашей стране при выборе ГКС для инъекционного введения предпочтение чаще всего отдается суспензии бетаметазона (дипроспан). Так, сообщается о полном регрессе ДЛК, развившейся на месте красного татуировочного пигмента в виде единичной инфильтрированной бляшки на предплечье размером до 2 см в диаметре, уже после трех внутриочаговых инъекций бетаметазона по 1 мл с недельным интервалом (Олисова О.Ю. и соавт., 2015). При распространенном характере высыпаний прибегают к внутримышечному введению препарата в дозе 2 мл 1 раз в неделю (Олисова О.Ю. и соавт., 2013).

Несмотря на патогенетически обоснованную высокую эффективность ГКС в лечении ДЛК, признанную мировым дерматологическим сообществом, остается определенный процент пациентов, в случае которых назначение данной группы препаратов не представляется возможным, в связи с наличием у них стероидофобии или объективных противопоказаний к назначению ГКС. Это диктует необходимость поиска нового эффективного метода лечения с высоким профилем безопасности и сохранением приверженности пациентов лечению. Одним из таких методов может стать фотодинамическая терапия.

1.4.2 Фотодинамическая терапия

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – это метод лечения, основанный на фотохимической реакции в тканях, катализатором которой является кислород, активированный фотосенсибилизатором под воздействием света длиной 400-800 нм (Morton C. et al., 2020; Darlenski R. et al., 2013).

Механизм действия ФДТ основан на взаимодействии фотосенсибилизатора (ФС), накопленного в очаге поражения, и света с длиной волны, соответствующей пику его поглощения. Большинство ФС, активно использующихся при ФДТ, имеют пик абсорбции в примерном диапазоне 600-800 нм, так как абсорбция фотонов с длиной волны более 800 нм не способна привести к возбуждению кислорода до синглетного состояния, что не приводит к цитотоксическому эффекту. Обычно в

качестве ФС используются порфирины, хлорины или бактериохлорины. В дерматологии ФС, как правило, наносят местно на очаг поражения под окклюзию с экспозицией от 30 минут до 4 часов с последующим облучением очага поражения в течение 30-50 минут.

В момент облучения прямое повреждающее действие на белки, липиды и другие молекулы в патологических клетках обуславливает индукцию системной нейтрофилии, повышение уровня циркулирующих комплементарных белков, белков острой фазы и системное высвобождение провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-2 и ФНО- α . Кроме того, начинается секреция матриксных металлопротеиназ 1 и 3 типа (ММР-1, ММР-3). После сеанса ФДТ вызванное облучением повреждение эндотелия сосудов приводит к гипоксии и аноксии, а дальнейшая активация тромбоцитов и высвобождение тромбоксана вызывают сужение и окклюзию сосудов, что приводит к ишемической смерти оставшихся патологических клеток (Allison R. et al., 2013; Steinbauer J., 2010). Возможность неинвазивного и четко направленного на патологические клетки воздействия позволяет оставлять здоровые участки кожи интактными.

Основным преимуществом ФДТ является фактическое отсутствие каких-либо серьезных нежелательных явлений и кумулятивного токсического действия, а наиболее частыми побочными эффектами являются чувство жжения и покалывания, иногда незначительный отёк и эритема в зоне иррадиации, которые могут появиться как в момент проведения ФДТ, так и после сеанса. Эти реакции, как правило, самостоятельно проходят в течение нескольких дней (Morton C. et al., 2020).

В дерматологии ФДТ применяется сравнительно недавно, однако она уже успела зарекомендовать себя в лечении различных заболеваний: немеланомного рака кожи (Griffin L. et al., 2016), актинического кератоза (Jerjes W., 2017), акне (Pariser D. et al., 2016), розацеа (Fan L. et al., 2018), псориаза (Choi Y. et al., 2015), вирусных бородавок (Qian G. et al., 2014), склероатрофического лишена (Sotiriou E. et al., 2008), липоидного некробиоза (Berking C. et al., 2009) T- и B-клеточной

лимфомы кожи (Fernandez-Guarino M. et al., 2010; Mori M. et al., 2006) и других дерматозов (Morton C. et al., 2019).

Об эффективности метода ФДТ в лечении ДЛК известно немного, опубликованы только единичные клинические случаи зарубежными авторами. Mikasa K. et al. (2005) описали применение ФДТ с местным нанесением ФС 5-аминолевулиновой кислоты у пациентки 51 года. Высыпания локализовались на коже носа и правой щеки и были представлены красно-синюшными узелками диаметром до 15 мм, без системных проявлений. За три года их существования пациентке безрезультатно назначались кортикостероидные мази и антибактериальная терапия. Фотодинамическое облучение очага на коже щеки (№3) с кумулятивной дозой 300 Дж/см² и носа (№5) с кумулятивной дозой 500 Дж/см² позволило достичь клинического излечения.

Takeda H. et al. также наблюдали высокую эффективность этого метода при идиопатической ДЛК у двух пациенток 16-ти лет (Takeda H. et al., 2004). В первом случае высыпания были представлены солитарным инфильтрированным узлом размером 12 x 16 мм на коже левого нижнего века, во втором случае - узлом красно-синюшного цвета размером 7 x 12 мм, который локализовался на коже правого верхнего века. Назначение местных кортикостероидных средств не оказывало должного эффекта, после чего была проведена ФДТ по методике облучения 120 Дж/см² с частотой раз в две недели. В качестве ФС применялась δ-аминолевулиновая кислота. У обеих пациенток излечение было достигнуто после 5 проведенных процедур.

Успешное применение ФДТ описали и американские дерматологи при идиопатической ДЛК у пациента 51 года. Высыпания локализовались на щеке и были представлены красно-синюшным узлом размером 10 x 7 см на эритематозном фоне. Ранее проводившаяся на протяжении года терапия различными гормональными мазями, гелем метронидазол, внутриочаговыми инъекциями триамцинолона, а также антигистаминными, антибактериальными препаратами и преднизолоном не приводила к улучшению. ФДТ выполнялась с использованием 5-аминолевулиновой кислоты по методике пятиразового облучения с интервалом в

месяц в средней дозе 135.7 Дж/см². Из побочных эффектов сразу после сеанса отмечались незначительные болезненные ощущения, чувство жжения и эритема, которые самостоятельно проходили в течение нескольких часов. В результате терапии удалось достигнуть значительного улучшения кожного процесса в виде уплощения узла и его трехкратного уменьшения в размерах (O'Neill J. et al., 2010).

Таким образом, несмотря на то, что к настоящему моменту в мире накоплен небольшой опыт применения терапии доброкачественной лимфоплазии кожи фотодинамическим методом, очевидно его преимущество перед рутинными способами лечения ДЛК, прежде всего, ГКС-средствами, ввиду отсутствия у него серьезных побочных эффектов, эстетической приемлемости и доказанной эффективности, что позволяет говорить о возможном высоком потенциале фотодинамической терапии доброкачественной лимфоплазии кожи.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на кафедре кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ имени им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в период с 2019 по 2021 гг.

В исследование было включено 57 больных, проходивших лечение в клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Университетской клинической больницы № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (директор клиники – д.м.н., профессор О.Ю. Олисова) по поводу поражений кожи, клинически схожих с доброкачественной лимфоплазией кожи (ДЛК).

2.1. Принцип формирования групп исследования

Все пациенты были распределены в две группы: основную (группа 1) и группу дифференциального диагноза (группа 2), которые были сформированы на основании результатов, полученных в ходе проведения двухэтапной диагностики (Рисунок 1).

В первую группу (n=35) были отобраны больные с предварительным диагнозом ДЛК, подтвержденным клинически и гистологически, а затем иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим методами.

Вторую группу (n=22) составили пациенты, у которых после дообследования диагноз ДЛК был исключен. Так, сразу после проведения гистологического исследования предварительный диагноз ДЛК был изменен на саркоидоз (n=15), ангиолимфоидную гиперплазию с эозинофилией (n=1) и эозинофильную гранулему (n=3). Также в группу вошли больные, у которых на втором этапе диагностики при определении характера инфильтрата ДЛК с помощью иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований был обнаружен злокачественный клон В-лимфоцитов и верифицирована В-клеточная

лимфома кожи (n=3). Гистологическое и иммуногистохимическое исследования проводились на базе Института клинической морфологии и цифровой патологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) и МНИОИ им. П.А. Герцена. Молекулярно-генетический анализ (ПЦР) клоальности по перестройке тяжелых иммуноглобулиновых цепей выполнялся на базе лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ гематологии».

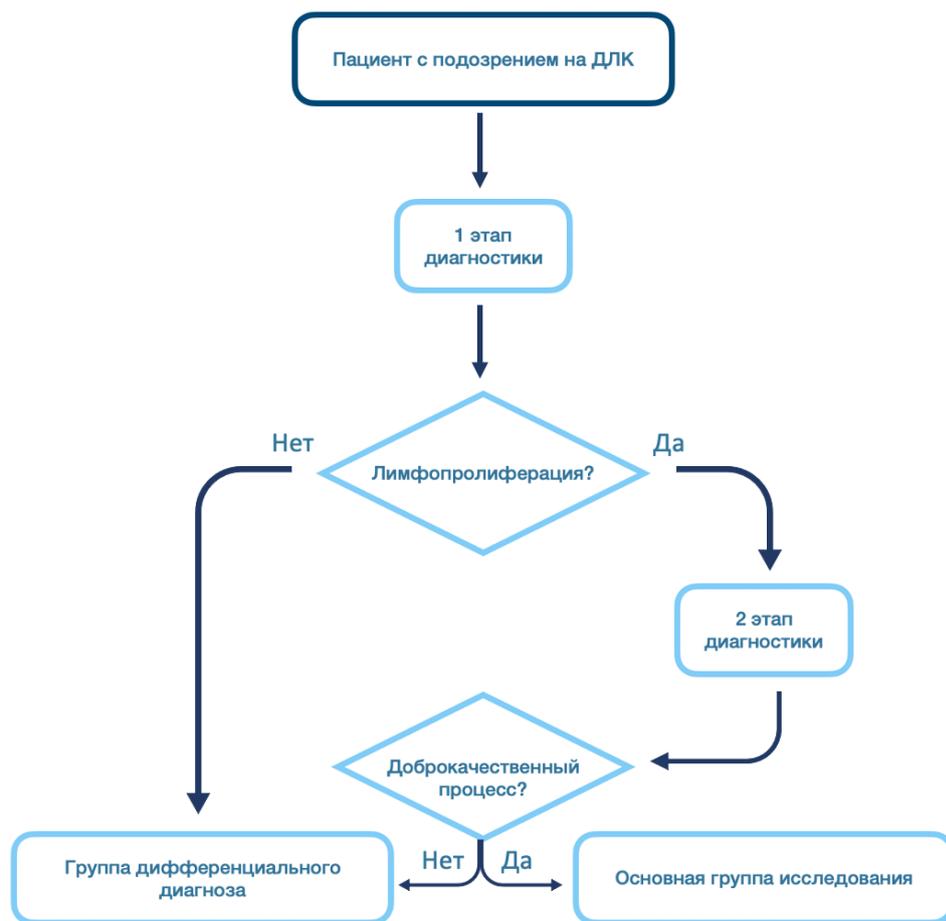


Рисунок 1 - Маршрутизация пациентов при распределении на группы.

1 этап диагностики: клиничко-анамнестическая оценка, гистологическое исследование; 2 этап диагностики: иммуногистохимическое исследование, молекулярно-генетическое исследование

При доброкачественном характере лимфопролиферации, подтвержденным полным комплексом диагностических методов обследования, изучался уровень IgG4 в коже больных. В группу контроля по исследованию IgG4 вошли пациенты

с подтвержденной ВКЛК (n=3), а также биоптаты кожи больных ВКЛК (n=6).

2.2. Критерии включения, невключения и исключения из исследования

Критерии включения пациентов в исследование:

- Наличие поражений кожи, клинически схожих с доброкачественной лимфоплазией кожи;
- Возраст пациентов старше 18 лет;
- Добровольное желание принимать участие в исследовании;
- Подписанное информированное согласие с общим планом обследования и лечения.

Критерии невключения:

- Нежелание пациента принимать участие в исследовании;
- Наличие сопутствующих соматических, а также инфекционных заболеваний в стадии декомпенсации, онкологические заболевания, наркомания, алкоголизм, гипертиреоз, фотодерматозы;
- Беременность, период лактации.

Критерии исключения:

- Добровольное желание пациента завершить участие в исследовании
- Несоблюдение пациентом режима, а также назначенной схемы диагностики и терапии.

2.3. Методы диагностики ДЛК

Верификация ДЛК проводилась посредством комплексного обследования, включавшего клинико-anamnestическую оценку, гистологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования.

2.3.1. Клинико-анамнестическая оценка

При сборе анамнеза особое внимание уделялось давности существования высыпаний, а также характеру течения заболевания (волнообразное, тенденция к спонтанному регрессу, отсутствие эпизодов изъязвления и развития системности). Ключевым моментом при опросе больных было выявление провоцирующего фактора (укусы насекомых, перенесенная чесотка в анамнезе, гирудотерапия, татуировки, травмы, эпизоды длительного трения и давления, контакт с металлами в составе украшений, прием лекарственных средств и БАДов).

В ходе осмотра больных проводилась оценка кожных высыпаний: определение первичных морфологических элементов с описанием их свойств (размер, консистенция, форма, границы, поверхность, цвет), степень распространенности процесса, его локализация, наличие субъективных ощущений.

2.3.2. Гистологическое исследование

Для оценки патоморфологических изменений пациентам после получения информированного согласия проводилась биопсия очага поражения с использованием инфильтрационной анестезии раствором новокаина и последующим наложением швов. Биопсийный материал помещался в стеклянную тару с 10% нейтральным формалином, после чего подвергался стандартной проводке с последующей парафиновой заливкой. Полученные срезы толщиной 2-4 мкм окрашивались гематоксилин-эозином. Гистологическое исследование выполнялось в проходящем свете с помощью светового микроскопа Carl Zeiss (Германия) с увеличением 50х, 100х, 200х, 400х.

2.3.3. Иммуногистохимическое исследование

Иммуногистохимические исследования биоптатов выполнялись на серийных парафиновых срезах кожи. Гистологические срезы толщиной 3 мкм,

приготовленные на микротоме (MICROM HM-325-2, Germany), помещали на стекла, покрытые полизином, далее препараты подвергались депарафинизации в трех порциях ксилола и промывались в фосфатно-солевом буфере в течение 3-4 минут. Затем препараты обрабатывались 0.3% перекисью водорода в течение 20 минут. После промывки в нескольких порциях фосфатно-солевого буфера на срезы наносили первичные антитела с дальнейшей инкубацией при температуре 37°C в течение 40-45 минут. Затем производили промывку в буфере по 5 минут в каждой порции, а на срезы наносили антивидовой конъюгат DAKO EnVISION+SYSTEM HRP и инкубировали при комнатной температуре в течение 45 минут. После этого материал промывали в двух порциях буфера по 5 минут в каждой, а затем обрабатывали 3,3-диаминобензидин-тетрахлоридом в течение 3 минут. Затем срезы докрашивали гематоксилином. Гранулы темно- и светло-коричневого цвета в структурах клеток считались продуктом положительной реакции. Также выполнялось окрашивание срезов без использования первичных антител для отрицательного контроля.

Изучение иммунофенотипов CD20, CD3, CD4, CD8, CD23, Ki67, легких цепей иммуноглобулина типа κ и λ (IgL), IgG4, а в случае образования фолликулоподобных структур - bcl-2 (Таблица 2) проводили на парафиновых срезах. Оценку результатов проводили путем подсчета количества клеток. Экспрессия исследуемого маркера расценивалась как слабая <<+>> при наличии окрашенных гранул в 1-50-ти клетках, умеренная <<++>> - в 51-100 клетках и резко выраженная <<+++>>> - в 101 и более клетках, в четырех полях зрения при увеличении x400.

Таблица 2 – Панель используемых в работе антител

Маркер	Специфичность
CD20	Принадлежность клеток к В-линии
CD3	Все зрелые Т-клетки, экспрессируются тимоцитами в зависимости от степени дифференцировки

Продолжение Таблицы 2

CD4	Определяет субпопуляцию Т-клеток
CD8	Определяет субпопуляцию Т-клеток
CD23	Зрелые В-лимфоциты, активированные макрофаги, фолликулярные дендритные клетки
Ki67	Экспрессия клетками в поздней G1, S, G2, М-фазах клеточного цикла, отсутствует в G ₀ -фазе
IgL (κ и λ)	Маркер клональности
IgG4	Экспрессия плазматическими клетками
Bcl-2	Антиапоптотический белок

2.3.4. Молекулярно-генетическое исследование

Клональность В-клеточного рецептора определяли по V-D-J-перестройкам тяжелой цепи иммуноглобулинов в трех мультиплексных ПЦР-реакциях с праймерами, специфичными к регионам FR1, FR2, FR3. Реакционная смесь содержала 2,5 мкл ПЦР-буфера («Синтол», Россия), dNTP в концентрации 25 мМ каждого нуклеотида (Синтол, Россия), 1,5 мкл Mg²⁺ в концентрации 25 мМ (Синтол, Россия), 5 пкмоль каждого праймера (Синтол, Россия), 20-200 нг ДНК, конечный объем смеси – 25 мкл. Амплификацию проводили в автоматическом термоциклере С-1000 (Biorad, США), условия амплификации: первоначальная денатурация 95°C - 7 мин, затем 35 циклов, включающих денатурацию (94°C – 40 сек), отжиг (60°C - 40 сек) и элонгацию (72°C – 40 сек), окончательная элонгация 72°C – 10 мин. 3 мкл разведенного в 80 раз ПЦР-продукта смешивали с 1 мкл размерного стандарта S-450 (Синтол, Россия) и 15мкл Ni-Di формамида (TFS, USA). Фрагментный анализ проводили на автоматическом генетическом анализаторе Нанофор05 (Институт аналитического приборостроения РАН, Россия). Флуоресценцию амплификатов и их профиль (распределение по длинам)

анализировали с помощью программного обеспечения GeneMapper v.4 (Applied Biosystems, США).

Продукт считали клональным, если максимальный пик флуоресцентного сигнала превышал поликлональный фон в 3 раза и более. При разнице с поликлональным фоном в 1,5-3 раза клональность расценивалась как сомнительная. Для признания образца клональным было достаточно, чтобы клональным был продукт хотя бы одной из трех реакций – FR1, FR2, FR3 (Рисунки 2-4).

2.4. Методы лечения больных ДЛК

Больным с подтвержденным диагнозом ДЛК, вошедшим в основную группу нашего исследования, была проведена фотодинамическая терапия. ФДТ назначалась после получения информированного согласия пациентов, а также отсутствия у них противопоказаний к лечению. Противопоказаниями для проведения ФДТ являются: индивидуальная аллергическая реакция на фотосенсибилизатор, беременность, период лактации, светобоязнь, психосоматические состояния, гиперкинетизм. Для проведения ФДТ применялся светодиодный источник света Revixan Duo Light LED (Россия). На очаг поражения предварительно наносился фотосенсибилизатор хлорин Е6 из расчета 1 мл геля на 2 см² под окклюзионную пленку в темном помещении с экспозицией 30 минут, затем проводилось облучение очага диодной лампой с длиной волны 660 ± 2 нм (красный свет) мощностью 120 мВ в течение 40 минут (288 Дж). Сеансы ФДТ проводились с частотой 1 раз в неделю до полного очищения кожных покровов (Рисунок 2).

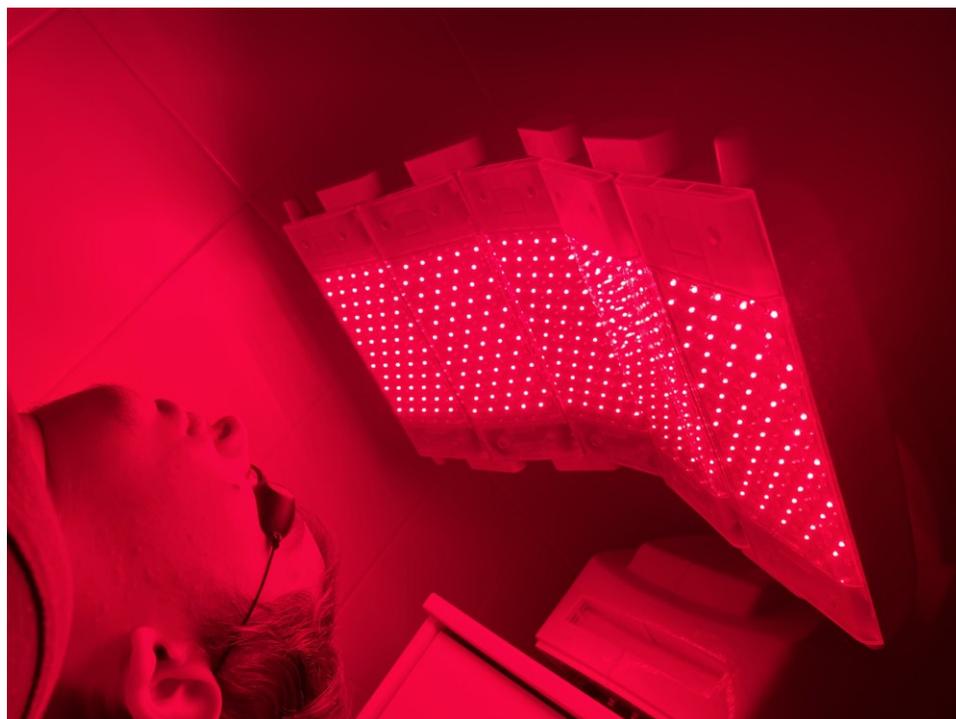


Рисунок 2 - Сеанс фотодинамической терапии

При достижении положительного эффекта в виде регресса высыпаний проведение ФДТ было продолжено по описанной ранее схеме. В случае резистентности к терапии в дополнение к ФДТ выполнялись внутриочаговые (0.5 мл/см^2) или внутримышечные (по 2 мл) инъекции комбинированного глюкокортикоидного препарата, состоящего из дипропионата и динатрия фосфата бетаметазона (дипроспан) с недельным интервалом до достижения полного регресса высыпаний.

2.5. Оценка эффективности проводимой терапии ДЛК

Эффективность как монотерапии ФДТ, так и ее комбинации с инъекциями дипроспана у больных оценивалась по динамике клинической картины после каждого сеанса ФДТ следующим образом:

- клиническая ремиссия - $\geq 95\%$
- значительное улучшение – 94-75%

- улучшение – 74-50%
- незначительное улучшение – 49-25%
- отсутствие эффекта - $\leq 24\%$

2.6. Методы статистической обработки данных

Математико-статистическая обработка полученных результатов производилась при помощи программы IBM SPSS Statistics 23.0 и Microsoft Excel 2016. Несмотря на то, что в настоящей работе представлены результаты, вычисленные при помощи программы SPSS, часть данных также была подсчитана вручную. Анализ данных проводился с помощью таблиц сопряженности, критерия Хи-квадрат (χ^2) Пирсона с поправками на непрерывность, правдоподобие, парного критерия Вилкоксона, точного критерия Фишера, критерия ϕ , критерия V Крамера, критерия тау-с Кендалла, коэффициента неопределенности.

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Характеристика общей выборки больных

На первоначальном этапе было обследовано 57 больных с высыпаниями, имеющими клиническое сходство с доброкачественной лимфоплазией кожи.

Средний возраст пациентов составил $43,82 \pm 2,7$ года (18-78), из них было 23 мужчины и 34 женщины (соотношение 1:1,5) (Рисунок 3).

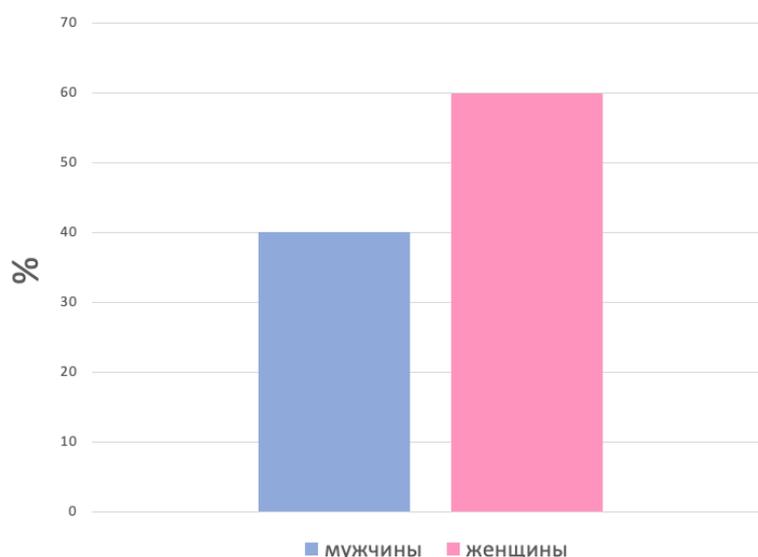


Рисунок 3 - Распределение больных по половой принадлежности

Среди направительных диагнозов, выставленных в других медучреждениях, были саркоидоз ($n=19$; 33%), В-клеточная лимфома кожи ($n=3$; 6%), доброкачественная лимфоплазия кожи ($n=15$; 26%), аллергический дерматит ($n=9$; 16%). Впервые за медицинской помощью для установления диагноза обратились 11 (19%) пациентов (Рисунок 4).

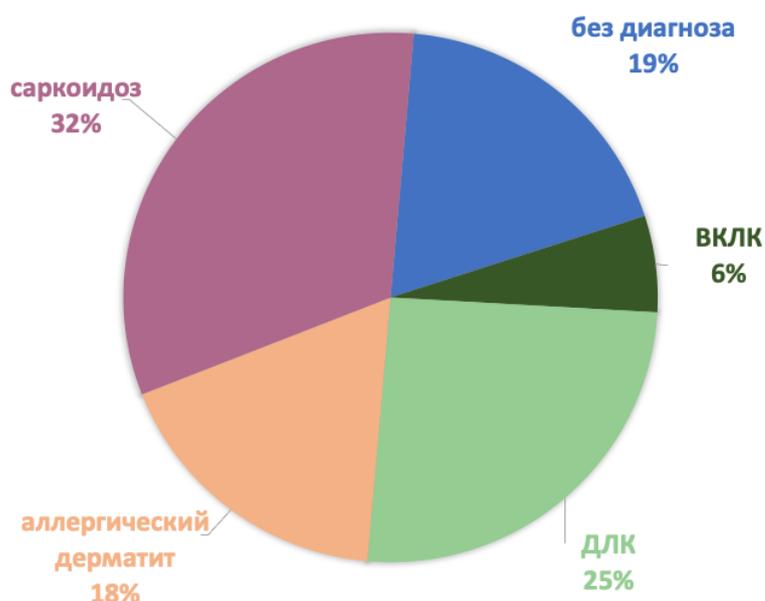


Рисунок 4 - Структура первичных диагнозов больных

Высыпания чаще всего были представлены папулезными элементами (n=39; 68%) и бляшками (n=13; 23%), узлами (n=5; 9%) с преимущественной локализацией на коже лица (n=34; 60%), конечностях (n=9; 16%), боковой поверхности туловища (n=12; 21%), груди (n=8; 14%) (Рисунок 5, Таблица 3).

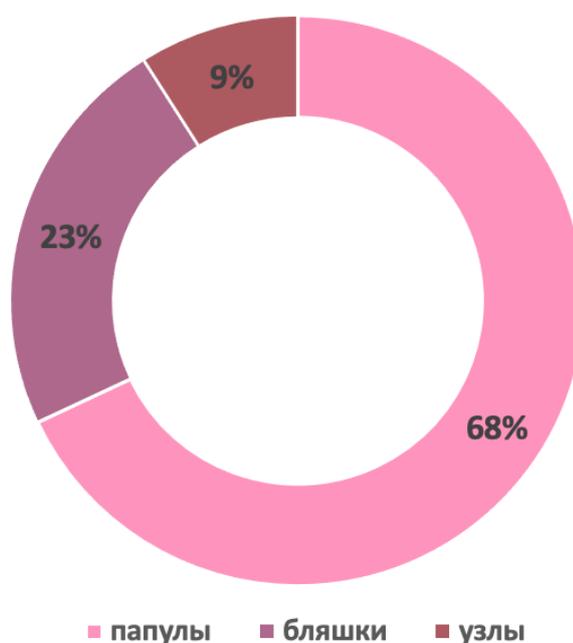


Рисунок 5 - Структура первичных морфологических элементов при поступлении больных

Таблица 3 - Общая характеристика больных при поступлении

Направительный диагноз	Морфологический элемент	Количество пациентов	Пол		Возраст, лет M±m
			Мужской	Женский	
Саркоидоз	папула, бляшка, узел	19	9	10	46±2,5
В-клеточная лимфома кожи	узел	3	2	1	43±0.8
Аллергический контактный дерматит	папула, бляшка	9	4	5	32±4,2
Доброкачественная лимфоплазия кожи	папула, бляшка	15	3	12	29±2,3
Отсутствует	папула, бляшка	11	6	5	36±3,7

На этапах обследования направительные диагнозы пациентов были уточнены (Рисунок 6), в результате чего были сформированы 2 группы исследования: основная группа пациентов с диагнозом ДЛК (n=35) и группа дифференциального диагноза (n=22), включавшая саркоидоз (n=15; 68%), ангиолимфоидную гиперплазию с эозинофилией (n=1; 4%), эозинофильную гранулему (n=3; 14%) и ВКЛК (n=3; 14%). Полученные результаты обследования пациентов из группы дифференциального диагноза рассмотрены отдельно в главе 3.5.

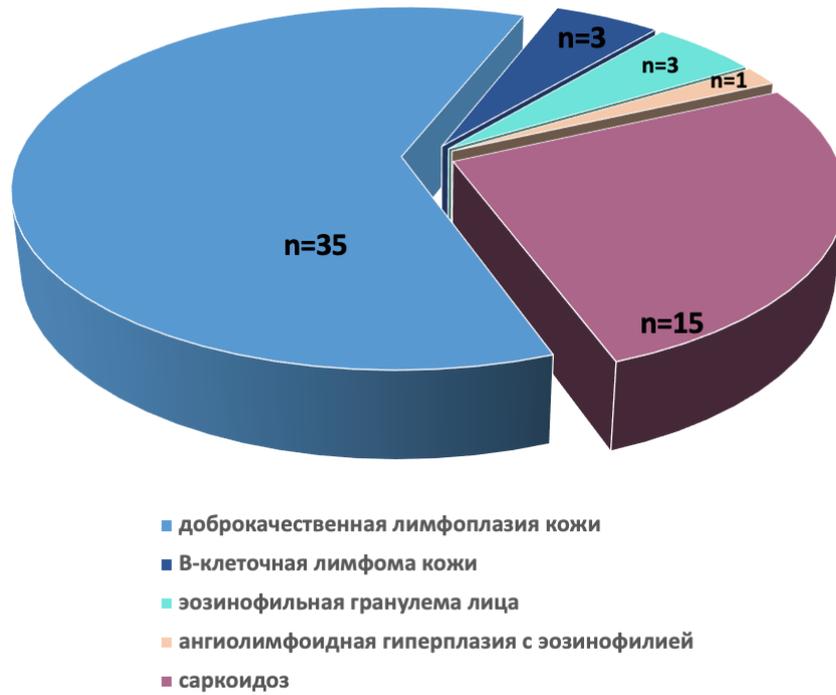


Рисунок 6 - Распределение исследуемых больных по нозологиям

3.2. Клиническая характеристика больных ДЛК

Среди 35 больных ДЛК были 14 мужчин и 21 женщина в возрасте от 18 до 78 лет (средний возраст составил $42,7 \pm 2.8$ лет).

Как видно по Рисунку 7, значительно чаще в наших наблюдениях ДЛК болели женщины (60%), причем больше всего их было в возрастной группе от 41 до 50 лет (22,9%) и от 31 до 40 лет (17,1%), что соответствует данным литературы [9]. В то же время средний возраст при первом обращении составил у мужчин – 37,6 лет, у женщин – 46,5 лет.

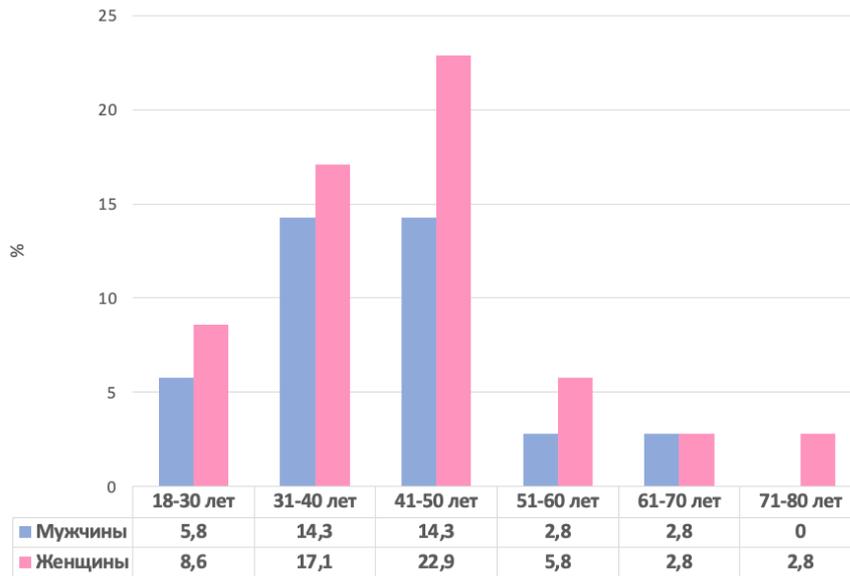


Рисунок 7 - Распределение больных ДЛК по полу и возрасту

Из Рисунка 8 следует, что давность заболевания у 51,4% больных не превышала одного года, 17 (48,6%) человек считали себя больными более 12 месяцев.

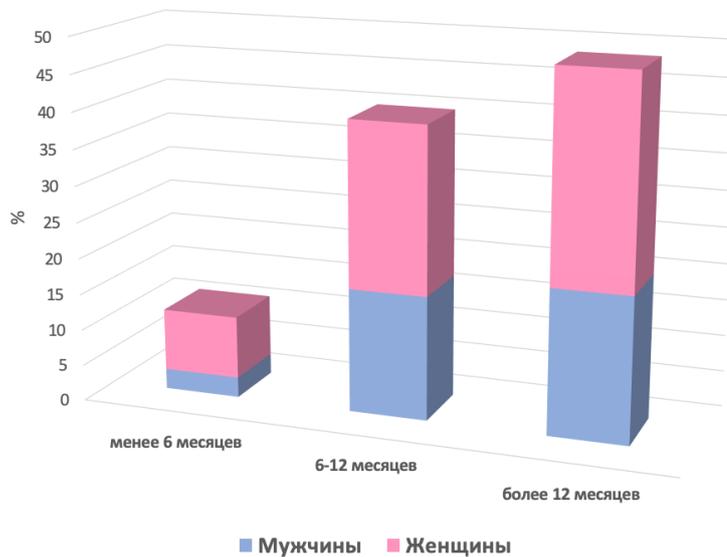


Рисунок 8 - Распределение больных ДЛК по давности заболевания

Сопутствующие заболевания встречались у 73% больных ДЛК, носили хронический характер и на момент начала исследования находились в стадии ремиссии. Заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь

сердца (n=2), гипертоническая болезнь (n=9), хроническая сердечная недостаточность (n=1) в основном были характерны для лиц старше 45 лет. В возрасте от 18 до 45 лет часто выявлялись заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит (n=16), хронический панкреатит (n=4), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (n=6), дискинезия желчевыводящих путей (n=2), неалкогольная жировая дистрофия печени (n=1)). Также пациенты страдали болезнями мочеполовой системы (уретероцеле (n=3), поликистоз яичников (n=2), мочекаменная болезнь (n=4)) и эндокринопатиями (сахарный диабет 2 типа (n=4)) (Таблица 4).

Таблица 4 - Сопутствующие заболевания у больных ДЛК

Нозология	Количество больных
Сердечно-сосудистые заболевания	12 (34,3%)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	29 (82,8%)
Эндокринопатии	4 (11,4%)
Болезни мочеполовой системы	9 (25,7%)

С учетом того, что ДЛК является реактивным ответом на антигенную стимуляцию, особое внимание уделялось тщательному сбору анамнеза и установлению фактора, провоцирующего начало заболевания. У 23 больных из основной группы удалось выявить причины ДЛК: нанесение татуировочного пигмента (9 больных), перенесенная чесотка (8 больных), укусы пиявок (4 больных), укусы мошек (2 больных) (Рисунок 9).

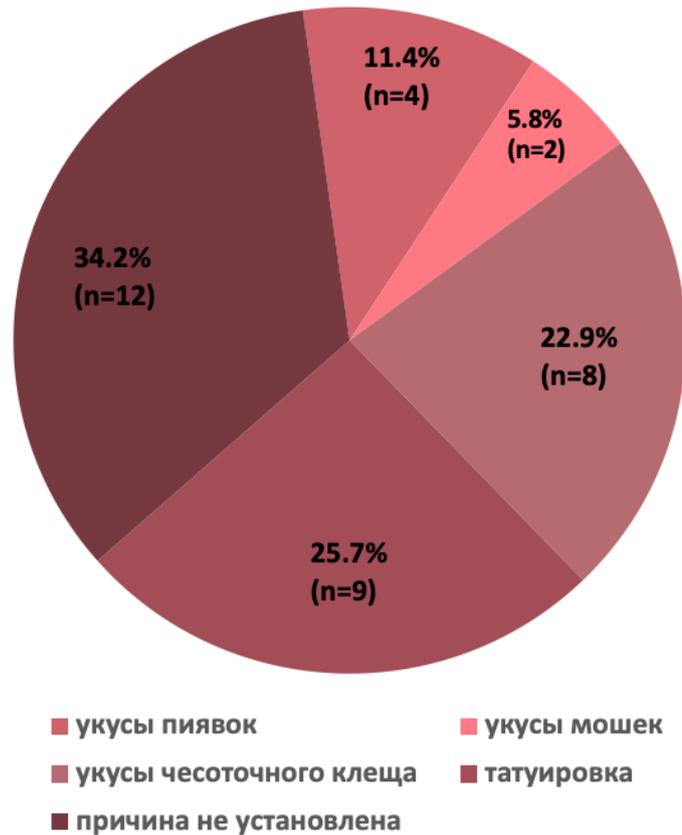


Рисунок 9 - Провоцирующие факторы развития ДЛК

Таким образом, провоцирующий фактор был выявлен в 23 случаях, при этом во всех представленных наблюдениях воздействие антигена происходило контактным путем. У 12 пациентов причину возникновения заболевания установить не удалось, что рассматривалось как идиопатическая ДЛК.

Во всех наблюдениях первые высыпания появлялись спустя некоторое время (от 2 недель до 14 месяцев) после воздействия провоцирующего фактора.

Клиническая картина заболевания у 27 (77%) из 35 больных была представлена папулами, причем в 11 случаях – единичными с локализацией на лице (лоб, щеки), груди, спине, животе и конечностях (Рисунки 10-14). При этом высыпания, как правило, были приурочены к месту воздействия антигена (места укусов, татуировка). При ДЛК на татуировку высыпания располагались линейно по ходу пигмента.



Рисунок 10 - Больная И., 53 лет. Доброкачественная лимфоплазия кожи.
Причина не установлена



Рисунок 11 - Больной У., 47 лет. Доброкачественная лимфоплазия кожи.
Причина не установлена



Рисунок 12 - Больная Т., 57 лет. Доброкачественная лимфоплазия кожи на месте укуса насекомого



Рисунок 13 - Больная Н., 26. Доброкачественная лимфоплазия кожи. Причина не установлена

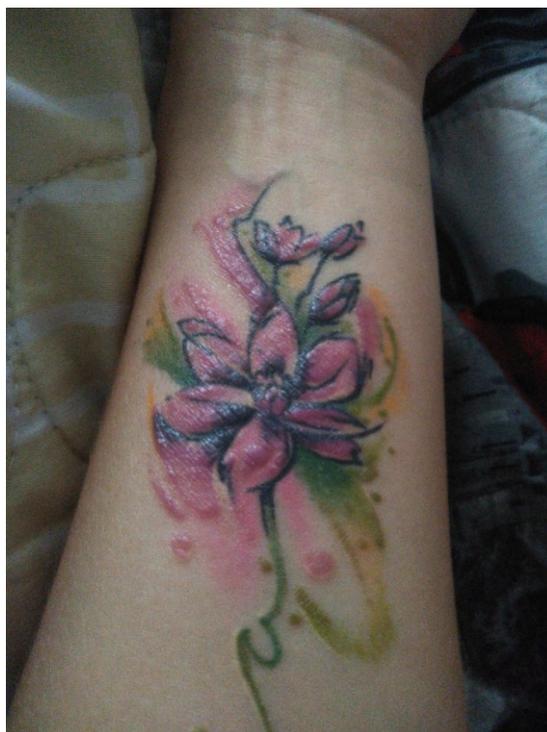


Рисунок 14 - Больная С., 23 лет. Доброкачественная лимфоплазия кожи на месте татуировки в основном розово-красного оттенка

У 9 пациентов папулы были множественными с тенденцией к группировке и локализовались на лице, груди, спине, в межъягодичной и паховой складках, на ягодицах и половых органах (Рисунки 15-17).



Рисунок 15 - Больная Р., 52 лет. Постскабиозная лимфоплазия кожи



Рисунок 16 - Больной П., 18 лет. Доброкачественная лимфоплазия кожи



Рисунок 17 - Больной Ж., 38 лет. Доброкачественная лимфоплазия кожи

В семи случаях высыпания были распространенными и локализовались на туловище и конечностях (Рисунки 18-23).



Рисунок 18 - Больная Н., 73 лет. Постскабиозная лимфооплазия кожи



Рисунок 19 - Та же больная. Множественные узелки в межъягодичных складках



Рисунок 20 - Больной М., 75 лет. Постскабиозная лимфопазия кожи



Рисунок 21 - Тот же больной



Рисунок 22 - Больная 3., 68 лет. Постскабиозная лимфоплазия кожи



Рисунок 23 - Та же больная

Как правило, при множественных и распространенных высыпаниях провоцирующим фактором были укусы пиявок и чесоточных клещей. Нередко больные заражались чесоткой в стационарах городских больниц или находясь на санаторно-курортном лечении, а первые проявления лимфоплазии отмечались через 1-3 месяцев после выписки. Папулы во всех случаях имели плотную консистенцию, полушаровидную или плоскую форму, четкие границы, гладкую поверхность, величиной с крупную горошину. Цвет их варьировал от красновато-синюшного до буровато-коричневого, на гениталиях – с синюшным оттенком.

У 4 больных высыпания были представлены одиночными, а у 2 несколькими поверхностными инфильтрированными бляшками, располагавшимися в основном на конечностях (Рисунок 24) и в заушной складке (Рисунок 25). Они были четко отграничены от окружающей здоровой кожи, розовато-синюшного цвета с буроватым оттенком, неправильных или округлых очертаний, размером от 1,5 до 5 см в диаметре, плотноватой консистенции. В основном бляшки имели гладкую поверхность, без шелушения.

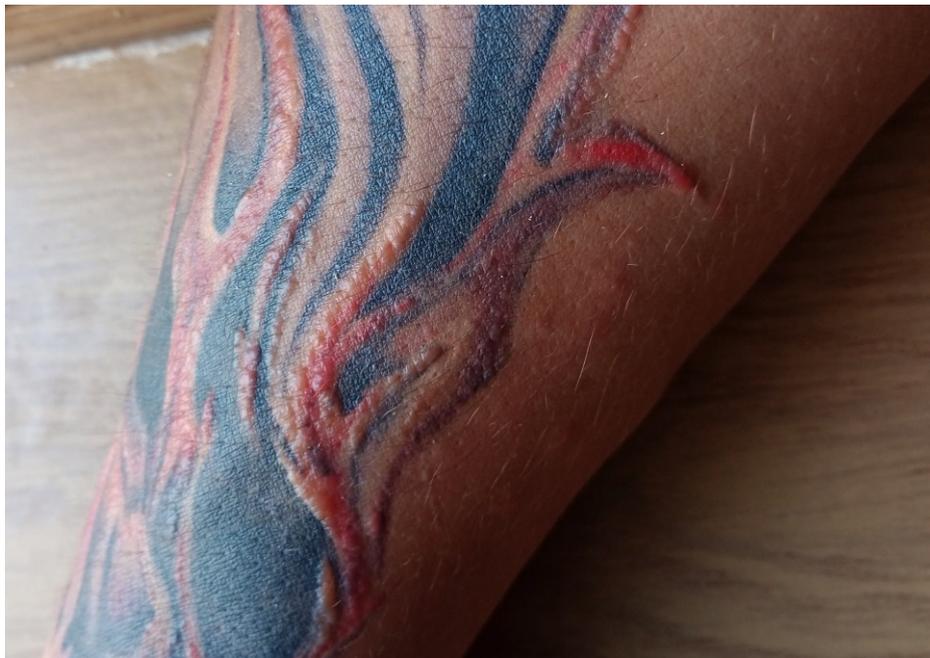


Рисунок 24 - Больной Е., 32 лет. Доброкачественная лимфоплазия кожи на красный татуировочный пигмент



Рисунок 25 - Больной Ф., 48 лет. Доброкачественная лимфоплазия кожи.
Причина не установлена

У двух больных с идиопатической ДЛК наблюдались крупные узлы на лбу с переходом на волосистую часть головы (Рисунки 26, 27). Сочетание высыпаний в виде множественных папул и узла на спине отмечалось у больной после гирудотерапии. Узлы синюшно-красного цвета, шарообразной формы с четкими границами, значительно выступающие над поверхностью здоровой кожи. Во всех наблюдениях узлы были представлены единичными элементами. Они имели гладкую поверхность и не кровоточили при травматизации.



Рисунок 26 - Больная С., 75 лет. Доброкачественная лимфоплазия кожи.
Причина не установлена

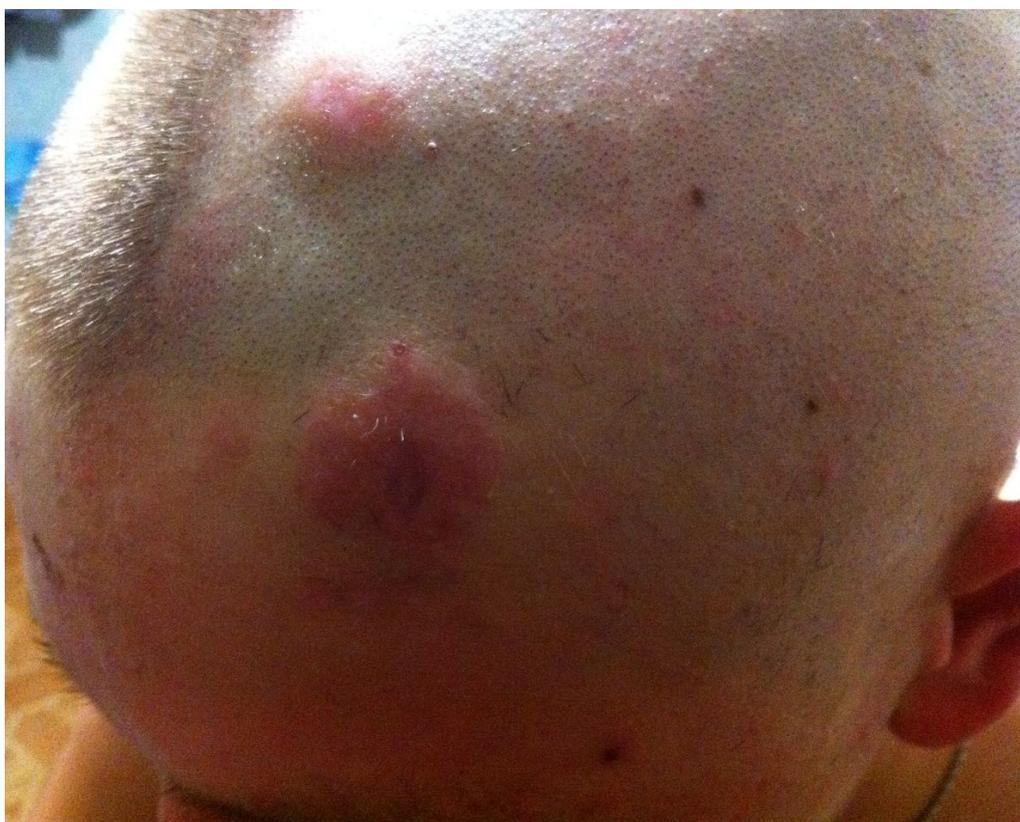


Рисунок 27 - Больной К., 20 лет. Доброкачественная лимфоплазия кожи.
Причина не установлена

В основном высыпания были без субъективных ощущений, однако в случае, если причиной развития ДЛК явились укусы насекомых или пиявок, пациенты испытывали выраженный зуд независимо от времени суток.

Таким образом, по результатам изучения клинико-anamнестических особенностей ДЛК выявлена более высокая частота встречаемости заболевания среди женщин независимо от возраста, как правило, после воздействия внешних провоцирующих факторов. Клиническая картина ДЛК характеризовалась единичными или множественными синюшно-красными полушаровидными узелками, бляшками и только в 3 случаях - узлами с четкими границами (Рисунок 28). Локализация очага поражения была всегда приурочена к месту воздействия антигена.

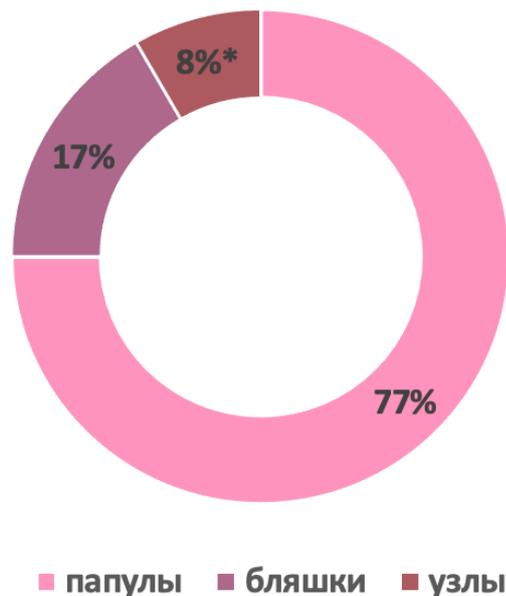


Рисунок 28 - Структура первичных морфологических элементов у больных ДЛК;
*У одной больной высыпания были представлены узлом и папулезными элементами

Единичные высыпания встречались при ДЛК, спровоцированной укусами пиявок и при идиопатическом варианте; распространенный характер имели высыпания после перенесенной чесотки.

Приводим описания нескольких клинических случаев.

Пациентка К., 65 лет, пенсионерка, поступила в клинику с жалобами на появление высыпаний на коже спины. Считает себя больной с февраля 2019 года (более 1.5 лет), когда через два месяца после проведенной гирудотерапии по поводу болей в спине на месте укусов пиявок появились высыпания розово-синюшного цвета, отчетливо возвышающиеся над окружающей кожей. После обращения к дерматологу по месту жительства в течение месяца применяла гормональные мази, антигистаминные и противовирусные препараты – без положительного эффекта. В Центральном научно-исследовательском институте туберкулеза была произведена биопсия кожи и получено заключение об ангиолимфоидной гиперплазии с эозинофилией, а также дана рекомендация обратиться в Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии (ГНЦДК) для исключения саркоидоза и метастазов в кожу. В ГНЦДК выставлялись предположительные диагнозы доброкачественной лимфоплазии кожи (?), саркоидоза кожи (?). При гистологическом исследовании был подтвержден диагноз ДЛК и назначены внутриочаговые инъекции суспензии бетаметазона № 6, а затем преднизолон 20 мг per os (2 недели), однако на фоне проводимого лечения отмечалось лишь кратковременное улучшение и пациентке было рекомендовано обратиться в клинику кожных и венерических болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) для уточнения диагноза и подбора терапии.

При осмотре поражение кожи носило хронический воспалительный характер, высыпания были локализованы по ходу позвоночника на местах укуса пиявок и представлены единичными четко очерченными узелками розовато-синюшного цвета от 0,4 до 1,5 см в диаметре, плоской и полушаровидной формы, плотноватой консистенции, а также узлом в области шейного отдела позвоночника. На коже пояснично-крестцовой зоны на фоне поствоспалительной гиперпигментации узелки имели застойно-синюшный цвет. Субъективные ощущения отсутствовали (Рисунки 29, 30).

Среди сопутствующих заболеваний – хронический гастрит и гипертоническая болезнь II ст. В анализах крови и мочи отклонений не выявлено. При

серологическом исследовании антитела IgG, IgM к боррелиям *Burgdorferi* не обнаружены.

Для верификации диагноза были проведены гистологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования. Гистологически в толще дермы вплоть до подкожно-жировой клетчатки определялась очагово выраженная инфильтрация лимфоидными клетками небольших размеров преимущественно периваскулярно. Единичные лимфоциты проникали в глубокие слои эпидермиса без его изъязвления. При иммуногистохимическом исследовании выявлено преобладание CD20+ В-лимфоцитов, экспрессирующих легкие цепи иммуноглобулинов κ и λ в соотношении 1:1, а также скопления CD3+ Т-лимфоцитов (CD4+, CD8+) в небольшом количестве. По результатам ПЦР анализа: по реаранжировкам генов тяжелой цепи иммуноглобулина В-клеточная клональность не выявлена. Учитывая данные проведенных исследований, клиническую картину и выявленный провоцирующий фактор больной был выставлен диагноз «доброкачественная лимфоплазия кожи».



Рисунок 29 - Больная К., 65 лет. Доброкачественная лимфоплазия кожи после гирудотерапии



Рисунок 30 - Та же больная

Еще одним наглядным наблюдением представляется случай пациента Б., 22 лет, студента. Считает себя больным в течение 9 месяцев. Впервые заметил появление высыпаний, не сопровождавшихся субъективными ощущениями, через 6 недель после татуировки с красным пигментом. Самостоятельно применял местные антибактериальные средства – без эффекта. Обратился в частную медицинскую клинику, где дерматологом был выставлен диагноз «аллергический дерматит» и назначены антигистаминные препараты и местные ГКС-мази. На фоне проводимого лечения наблюдался кратковременный положительный эффект. Обратился в клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) для уточнения диагноза и корректировки терапии.

При осмотре на коже левого предплечья на месте введения красного татуировочного пигмента единичные красно-синюшные узелки с четкими границами, полушаровидной формы с гладкой блестящей поверхностью плотноватой консистенции размером до 0.4 см в диаметре (Рисунок 31).

В анализах крови и общем анализе мочи патологий не выявлено. Анамнез не

отягощен. По результатам гистологического исследования: в толще дермы на фоне обилия коричневато-бурого пигмента определяются небольшие скопления лимфоидных клеток малых размеров преимущественно периваскулярно, имеется примесь гистиоцитов/макрофагов. Эпидермис не изменен. При иммуногистохимическом исследовании выявляется преобладание CD20+ В-лимфоидных клеток, которые экспрессируют κ и λ в соотношении 2:1. В небольшом количестве видны рассеянные CD3+ Т-лимфоидные клетки. Определяются CD68+ гистиоциты/макрофаги.

По результатам ПЦР анализа: по реаранжировкам генов тяжелой цепи иммуноглобулина В-клеточная клональность сомнительна.

Таким образом, с учетом наличия источника постоянной антигенной стимуляции (красный пигмент), а также результатов проведенных лабораторных исследований больному была диагностирована ДЛК, однако в связи с неоднозначностью результатов ПЦР-анализа и описанных в литературе случаев трансформации ДЛК на красный татуировочный пигмент в ВКЛК ему было рекомендовано полное удаление татуировки.



Рисунок 31 - Больной Б., 22 лет. Доброкачественная лимфоплазия кожи на красный татуировочный пигмент

3.3. Результаты лабораторных исследований у больных ДЛК

3.3.1. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования

Патоморфологические исследования биоптата из очага поражения были проведены 30 больным ДЛК. При гистологическом исследовании изменения в эпидермисе (n=21; 70%) носили неспецифический характер и были представлены умеренным акантозом (n=9; 30%), паракератозом (n=7; 23%), фолликулярным гиперкератозом (n=3; 10%), спонгиозом (n=6; 20%). В 8 (27%) случаях наблюдалось истончение эпидермиса, сопровождавшееся сглаженностью эпидермальных сосочков. Во всех биоптатах эпидермотропизм отсутствовал, при этом между эпидермисом и дермой сохранялась выраженная узкая полоска соединительной ткани (Рисунки 32-34).

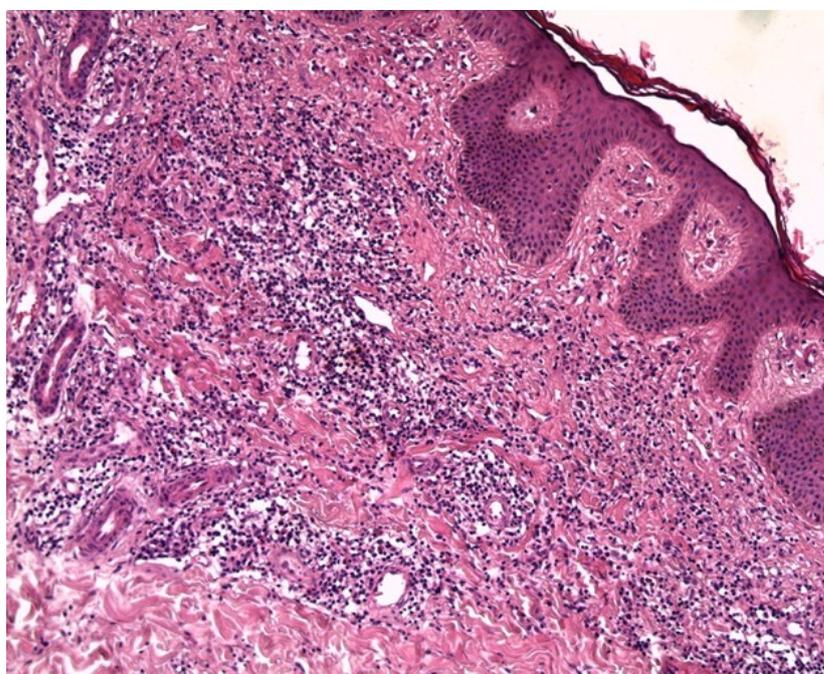


Рисунок 32 - Доброкачественная лимфоплазия кожи после укуса насекомого. Изменения эпидермиса в виде гиперкератоза, паракератоза, акантоза, спонгиоза. Плотный очаговый периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат в верхних слоях дермы. Окраска гематоксилином и эозином; x100

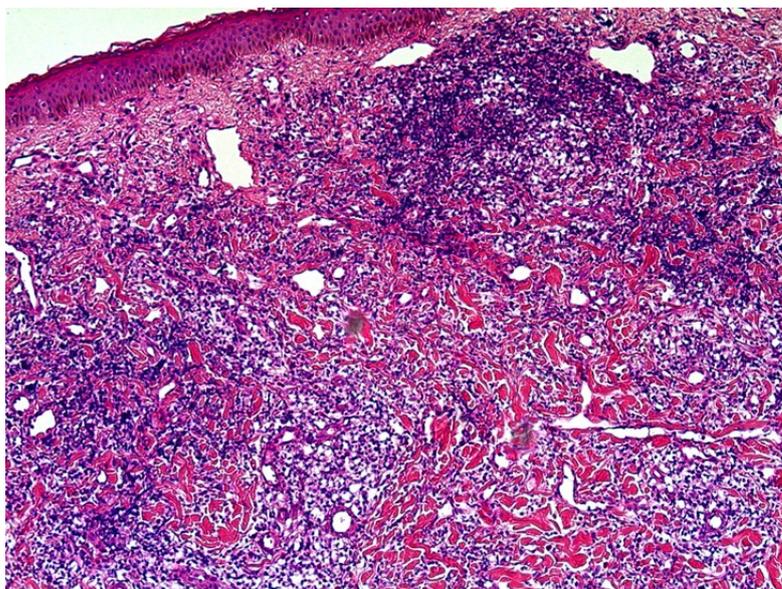


Рисунок 33 - Доброкачественная лимфоπλαзия кожи после перенесенной чесотки. Изменения эпидермиса в виде его истончения, сглаженность эпидермальных сосочков. Лимфоцитарный инфильтрат в дерме с формированием лимфоидных фолликулов. Окраска гематоксилином и эозином; x100

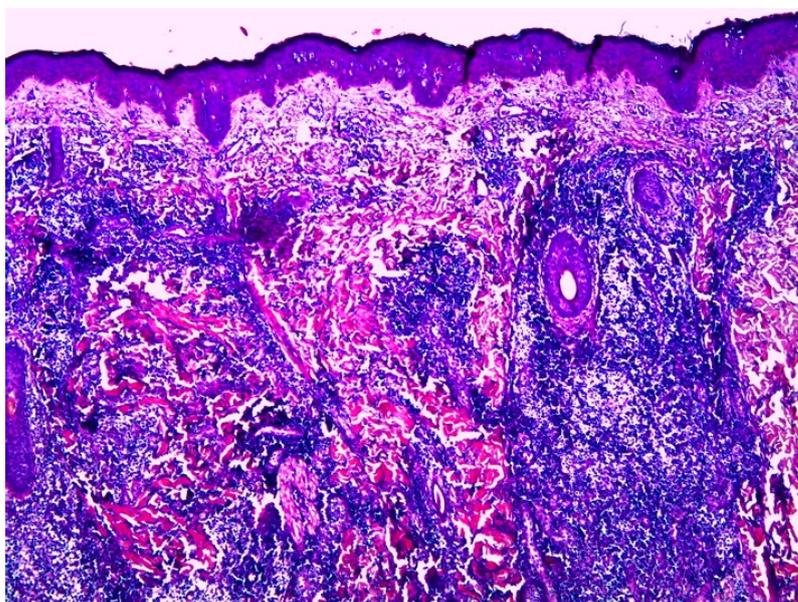


Рисунок 34 - Доброкачественная лимфоπλαзия кожи, причина не установлена. Изменения эпидермиса в виде очагового акантоза. В дерме преимущественно очаговая инфильтрация из лимфоидных и гистиоцитарных элементов, формирование лимфоидных фолликулов с герминативными центрами. Между эпидермисом и инфильтратом узкая прослойка соединительной ткани. Окраска гематоксилином и эозином; x100

Основные изменения были обнаружены в дерме. Во всех изученных биоптатах определялись ярко выраженные инфильтраты с четкими границами очагового (n=28; 93%), реже диффузного (n=2; 7%) характера, расположенные в основном в верхних (n=16; 53%) и средних (n=11; 36,7%) отделах дермы с периваскулярной локализацией (Рисунок 35) и вокруг придатков кожи (Рисунки 36, 37). На Рисунке 36 обращает на себя внимание наличие как лимфоидоподобных очагов, так и плотного периваскулярного инфильтрата из лимфоцитов. Между клетками инфильтрата и верхним отделом фолликула сохранялось уплотнение коллагеновых волокон. Вместе с тем, в основании сально-волосяного фолликула обнаруживается разрушение коллагеновых волокон в результате давления фолликулоподобной структуры, сформированной лимфоидными клетками.

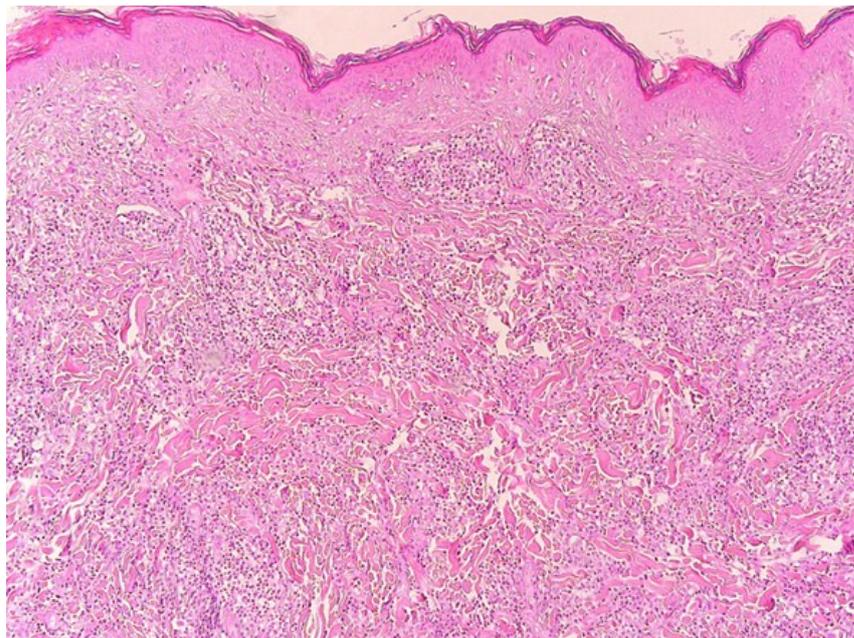


Рисунок 35 - Доброкачественная лимфоплазия кожи, причина не установлена. В толще дермы определяется рассеянная и мелкоочаговая лимфоидная инфильтрация, располагающаяся преимущественно периваскулярно с примесью плазматических клеток, эозинофилов и немногочисленных макрофагов. Экзоцитоза клеток инфильтрата в дерме не наблюдается. Окраска гематоксилином и эозином; x50

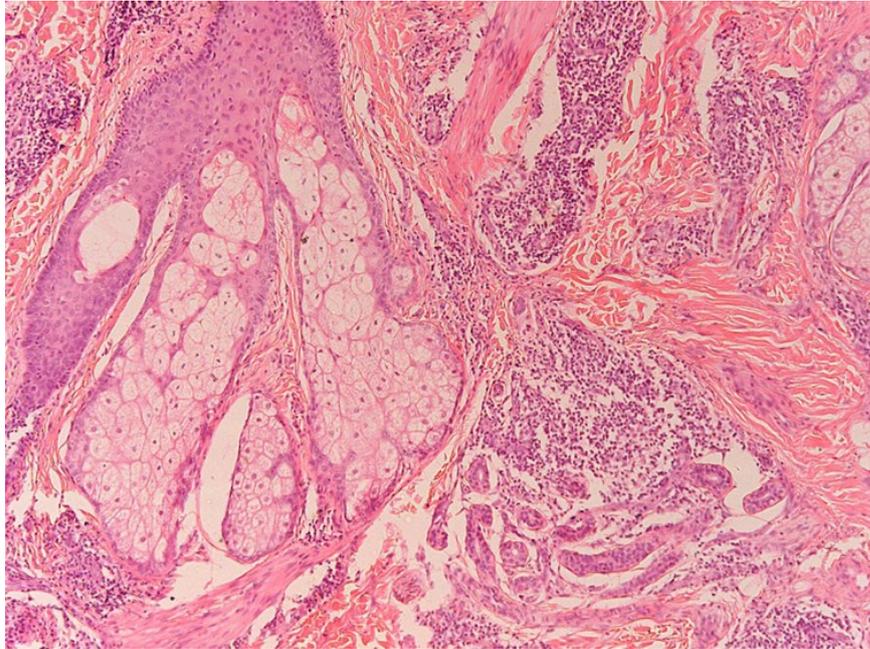


Рисунок 36 - Доброкачественная лимфоплазия кожи, причина не установлена. Лимфогистиоцитарный инфильтрат, располагающийся вокруг сально-волосяного фолликула. Окраска гематоксилином и эозином; x100

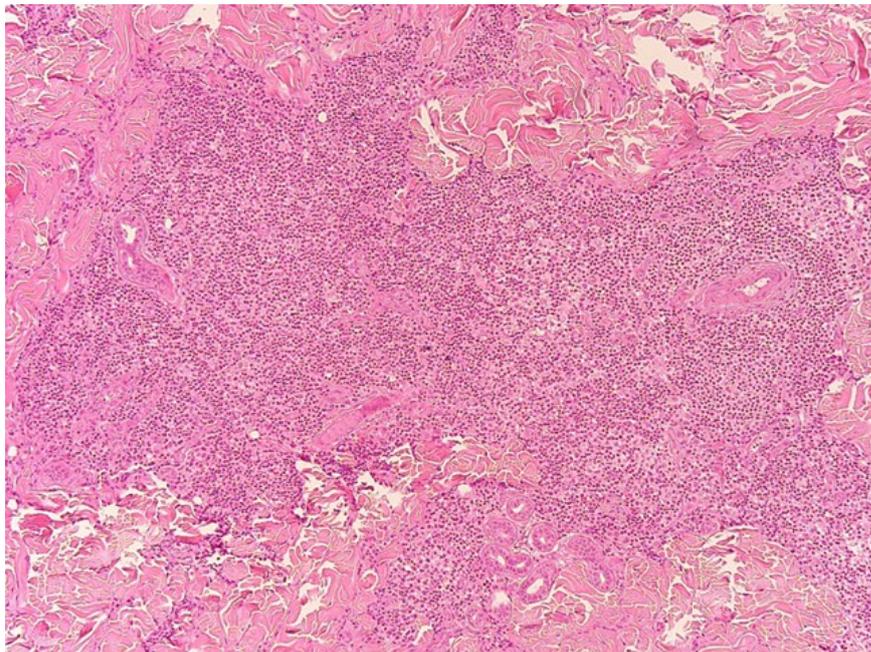


Рисунок 37 - Доброкачественная лимфоплазия кожи, причина не установлена. Плотная очаговая лимфоидная инфильтрация с примесью макрофагов располагается преимущественно периваскулярно. Окраска гематоксилином и эозином; x100

В трех биоптатах кожи, взятых в области узлов, инфильтрат проникал в глубокие слои дермы (Рисунок 38). При этом у двух пациентов с идиопатической ДЛК инфильтрат наблюдался и в подкожно-жировой клетчатке (Рисунок 39). У третьей пациентки с ДЛК после гирудотерапии инфильтрат располагался в средних и глубоких слоях дермы.

В основном инфильтраты имели четкие границы; в единичных случаях границы становились стертыми за счет перифокального распространения лимфоцитов между неповрежденными пучками коллагеновых волокон.

Инфильтраты состояли преимущественно из малых лимфоцитов (n=26; 87%). Лимфоциты средних размеров встречались в 4 (13%) биоптатах. Также в инфильтрате определялись плазматические клетки, гистиоциты, макрофаги, нейтрофильные и эозинофильные формы гранулоцитов (Рисунок 40). В 9 биоптатах больных ДЛК, развившейся на татуировку, обнаруживались макрофаги, нагруженные красновато-коричневатым или черным пигментом (Рисунок 41).

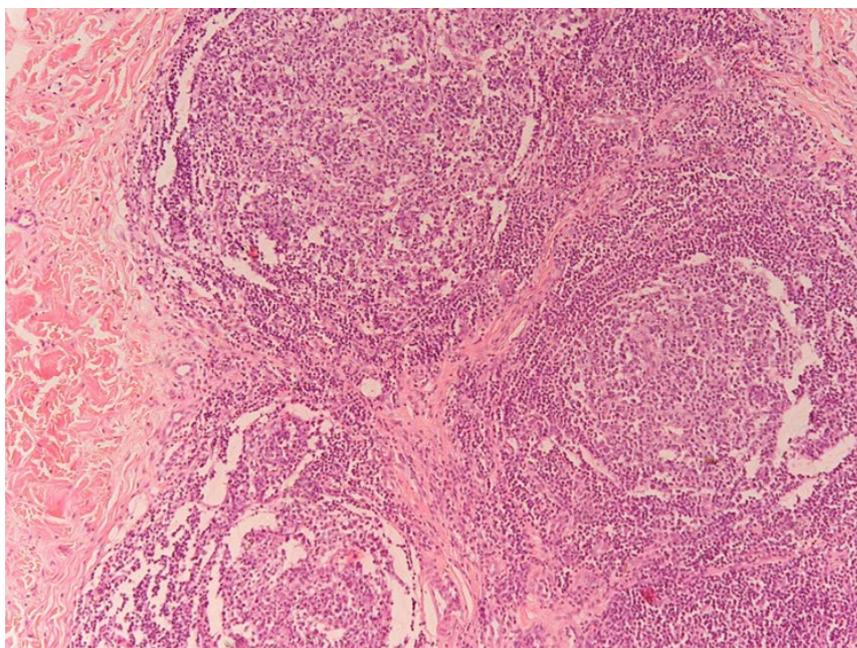


Рисунок 38 - Доброкачественная лимфоплазия кожи, причина не установлена. Дермальный лимфоидный инфильтрат с формированием лимфоидных фолликулов в глубоких слоях дермы. Окраска гематоксилином и эозином; x100

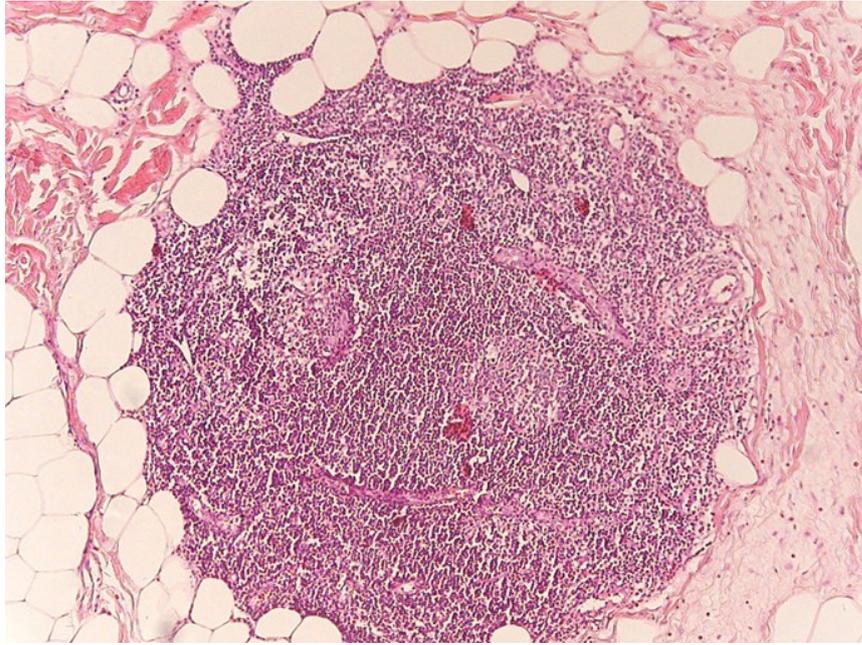


Рисунок 39 - Доброкачественная лимфоплазия кожи на татуировочный пигмент. Очаговая лимфоидная инфильтрация подкожной жировой клетчатки. Окраска гематоксилином и эозином; x100

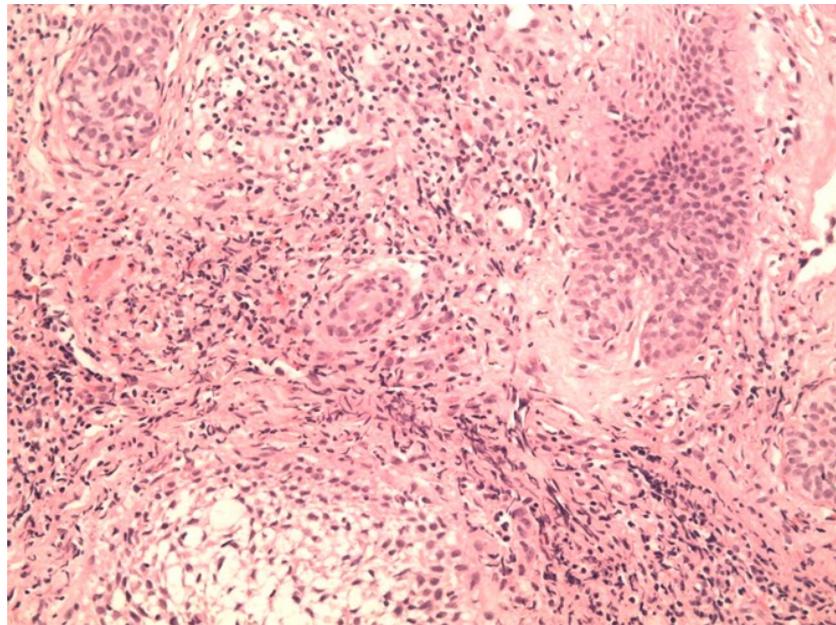


Рисунок 40 - Доброкачественная лимфоплазия кожи после укусов пиявок. В толще дермы определяется выраженная очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью эозинофилов. Признаки пролиферации сосудов. Окраска гематоксилином и эозином; x400

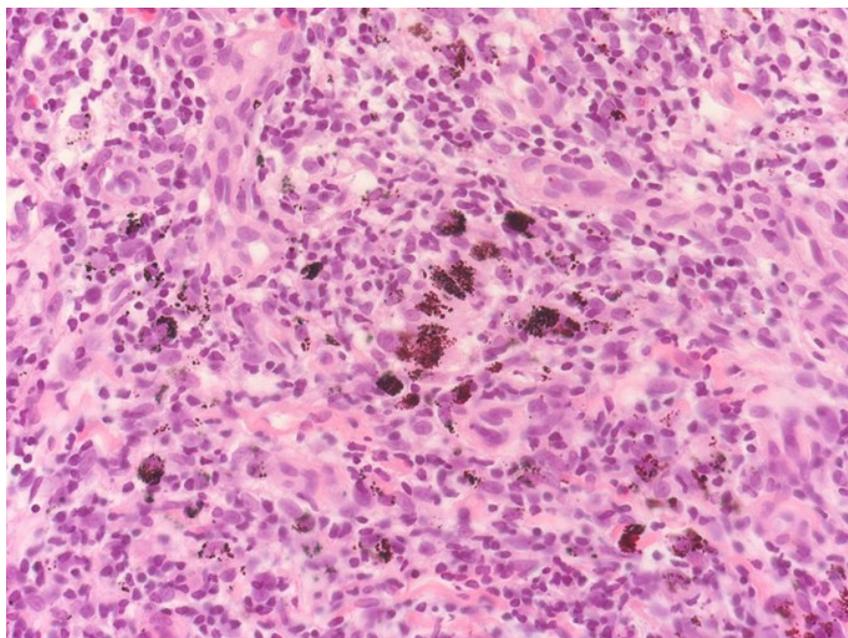


Рисунок 41 - Доброкачественная лимфоплазия кожи, развившаяся на татуировку. В толще дермы определяется выраженная лимфоидная инфильтрация с примесью эозинофилов, плазматических клеток, макрофагов, нагруженных коричневатым пигментом. Окраска гематоксилином и эозином; x400

Из 30 больных ДЛК у 8 (26,7%) в коже были обнаружены фолликулоподобные структуры (Рисунок 42), у 6 (20%) - лимфоидные фолликулы с герминативными центрами (Рисунок 43). Лимфоидные фолликулы различных размеров имели характерные чёткие границы с широким ободком из мелких лимфоцитов (Рисунок 44). В герминативном центре лимфоидных фолликулов наблюдались многочисленные митозы.

В 16 (53%) биоптатах были отмечены гиперплазия стенок сосудов и набухание эндотелия. В 100% случаев выявили сохранность придаточных структур кожи с перифокальными инфильтратами (Рисунок 45).

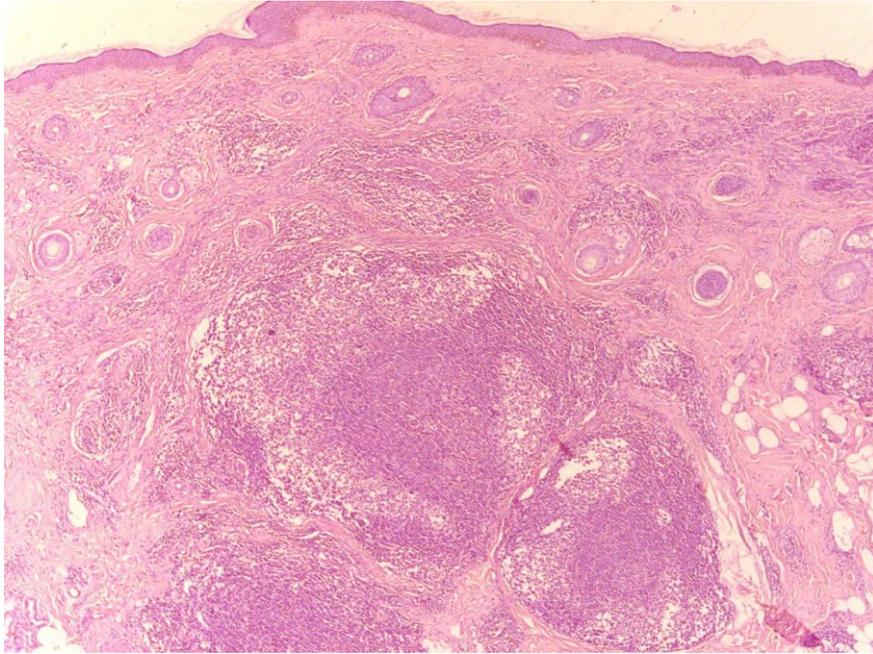


Рисунок 42 - Эпидермис и придатки кожи не повреждены. В средних, глубоких отделах дермы и в подкожно-жировой клетчатке определяется очаговая лимфоидная инфильтрация с формированием фолликулоподобных структур с герминативными центрами; x50

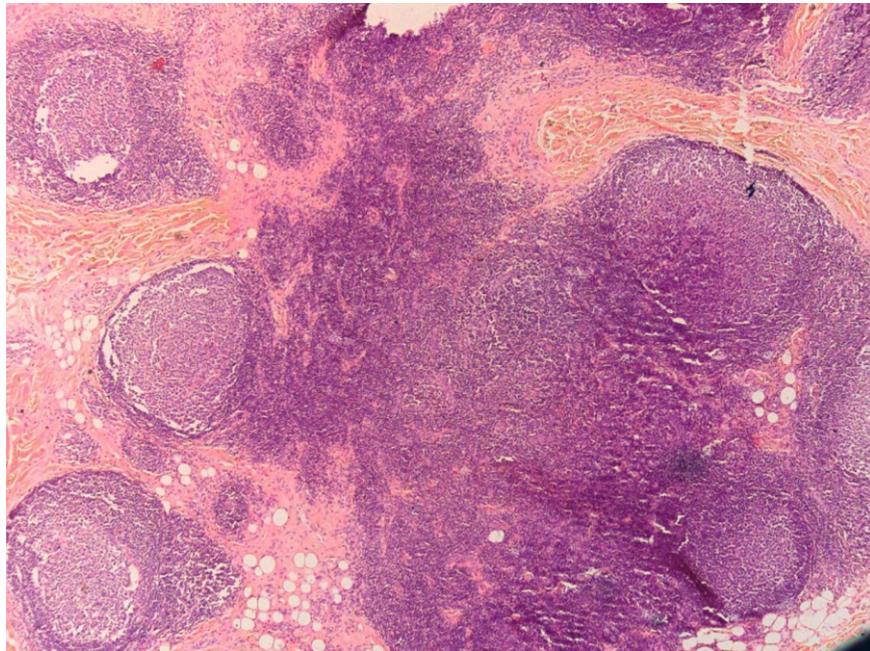


Рисунок 43 - Доброкачественная лимфоплазия кожи, причина не установлена. Выраженная очагово-диффузная инфильтрация лимфоидными клетками в глубоких слоях дермы с формированием множественных лимфоидных фолликулов с герминативными центрами; x50

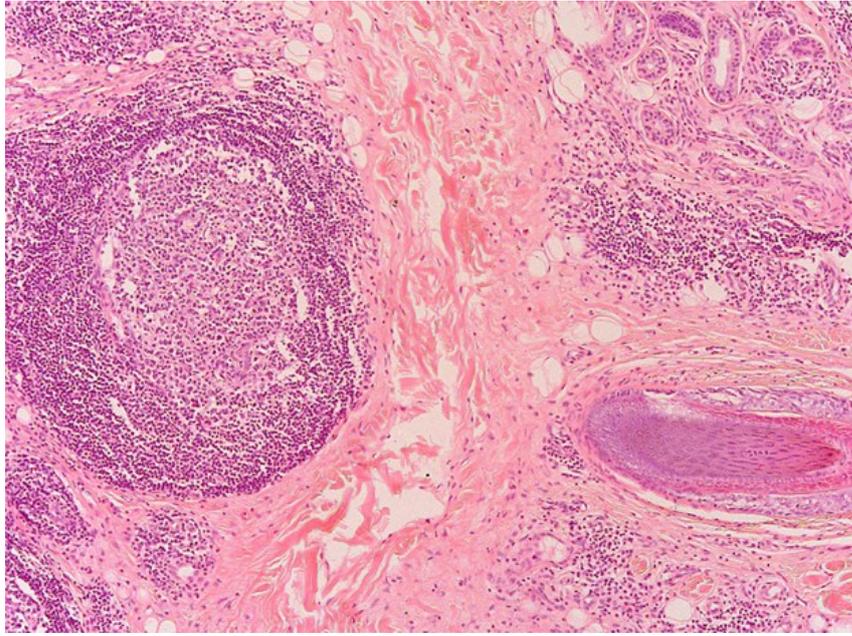


Рисунок 44 - Доброкачественная лимфоплазия кожи, после перенесенной чесотки. В глубоких слоях дермы определяется выраженная лимфоидная инфильтрация с формированием лимфоидных фолликулов с герминативными центрами. Окраска гематоксилином и эозином; x200

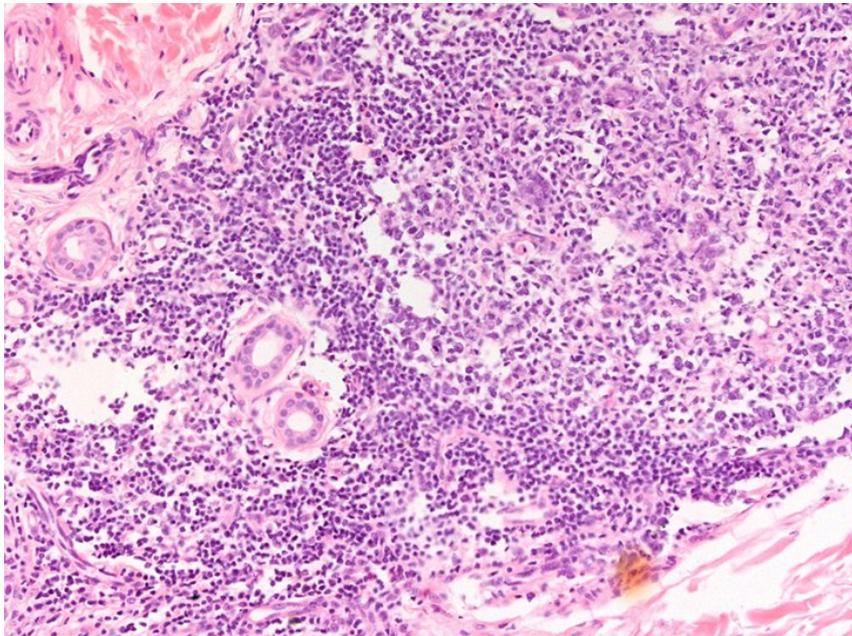


Рисунок 45 - Доброкачественная лимфоплазия кожи, причина не установлена. Лимфоидный фолликул с герминативным центром, с инфильтрацией потовой железы. Окраска гематоксилином и эозином; x200

Таким образом, результаты изучения гистологических препаратов демонстрируют наличие специфических для ДЛК патоморфологических признаков: расположенный чаще в верхних и средних слоях дермы инфильтрат из лимфоцитов небольших размеров, плазматических клеток, гистиоцитов, макрофагов, нейтрофильных и эозинофильных форм гранулоцитов; возможное формирование фолликулоподобных структур и лимфоидных фолликулов с герминативными центрами; сохранение придатков кожи (потовые железы, сальные железы, волосяные фолликулы); пролиферация мелких тонкостенных кровеносных сосудов. Полученные результаты согласуются с данными зарубежных и отечественных авторов [18, 68].

При иммуногистохимическом исследовании кожи в биоптатах всех больных ДЛК в дермальном инфильтрате было выявлено преобладание CD20+ В-лимфоцитов (Рисунки 46, 47).

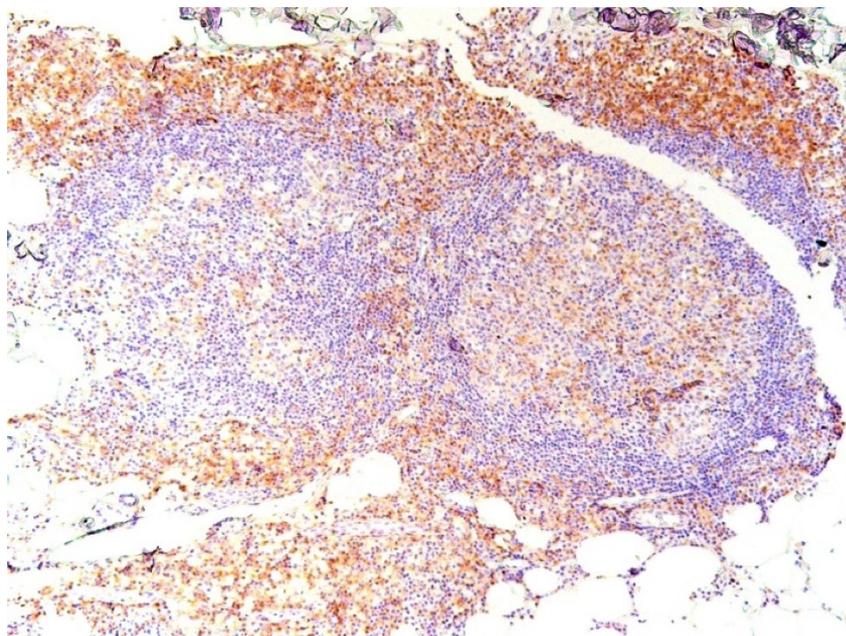


Рисунок 46 - Доброкачественная лимфоплазия кожи. Иммуногистохимическая реакция на серийных срезах показывает низкую экспрессию CD3+ Т-лимфоцитов в лимфоидных фолликулах. Иммунопероксидазный метод. x200

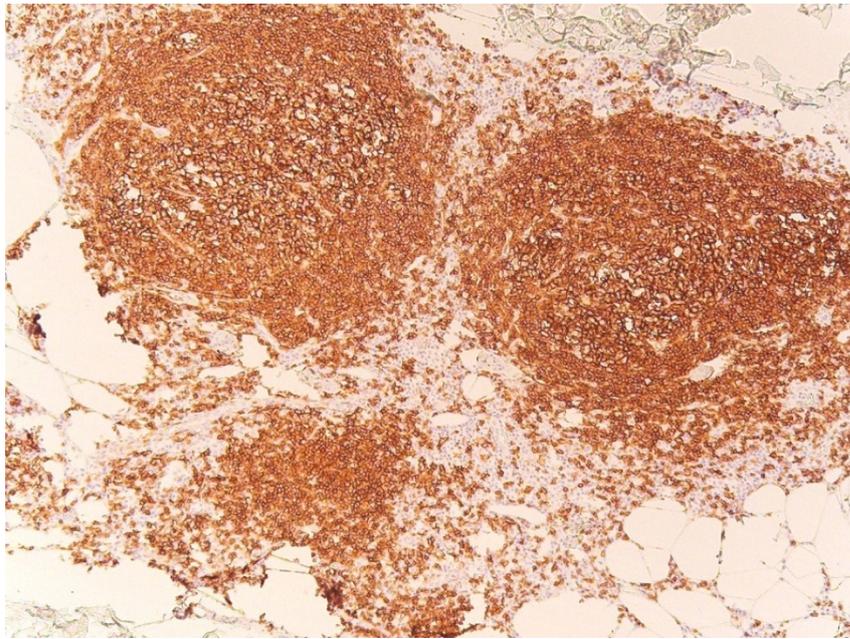


Рисунок 47 - Доброкачественная лимфоплазия кожи. Иммуногистохимическая реакция на серийных срезах показывает высокую экспрессию CD20+ В-лимфоцитов в лимфоидных фолликулах. Иммунопероксидазный метод. x200

В значительно меньшем количестве в инфильтрате были выявлены Т-лимфоциты (CD4, CD8): от 15 до 17%. При обнаружении фолликулоподобных структур и лимфоидных фолликулов с герминативными центрами оценивалась экспрессия CD23. При иммуногистохимическом исследовании с использованием CD20, bcl-2, CD23 определялись фолликулоподобные структуры, сформированные CD20+ В-лимфоидными клетками. Bcl-2 негативные клетки герминативных центров формировали плотную сеть CD23+ фолликулярных дендритных клеток. Индекс пролиферативности (Ki67) составлял 11-20%. Во всех наблюдениях изучали экспрессию легких цепей иммуноглобулинов. При этом был выявлен поликлональный характер пролифератов на основании сочетанной экспрессии лёгких цепей κ и λ в приблизительно равном соотношении (Рисунки 48, 49).

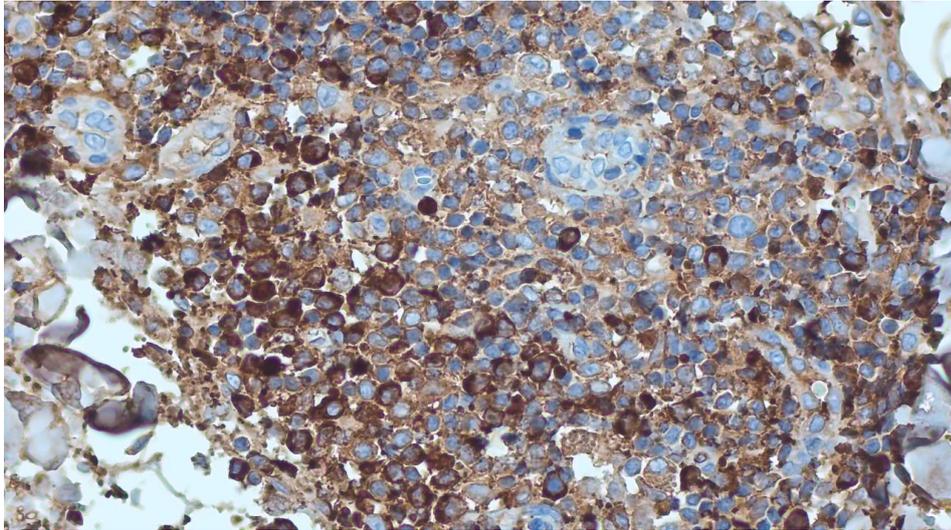


Рисунок 48 - Доброкачественная лимфоплазия кожи. Иммуногистохимическая реакция на серийных срезах показывает экспрессию легких цепей κ в лимфоцитах. Иммунопероксидазный метод. x400

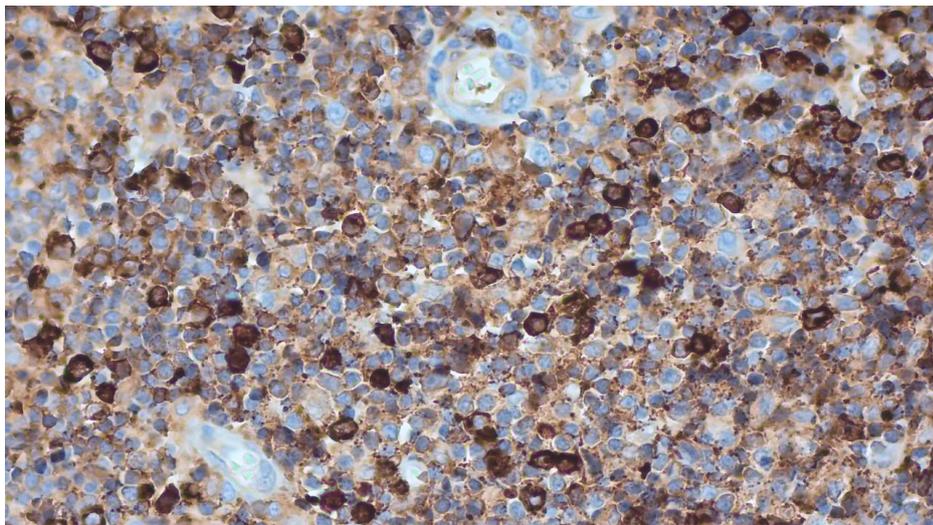


Рисунок 49 - Доброкачественная лимфоплазия кожи. Иммуногистохимическая реакция на серийных срезах показывает экспрессию легких цепей λ в лимфоцитах. Иммунопероксидазный метод. x400

Экспрессия IgG4⁺ обнаруживалась только в 5 из 30 (17%) биоптатов ДЛК, спровоцированной нанесением красного татуировочного пигмента (n=3; 10%) и в двух (7%) случаях идиопатической ДЛК, клинически представленной узлами на лбу с переходом на волосистую часть головы (Рисунок 50).

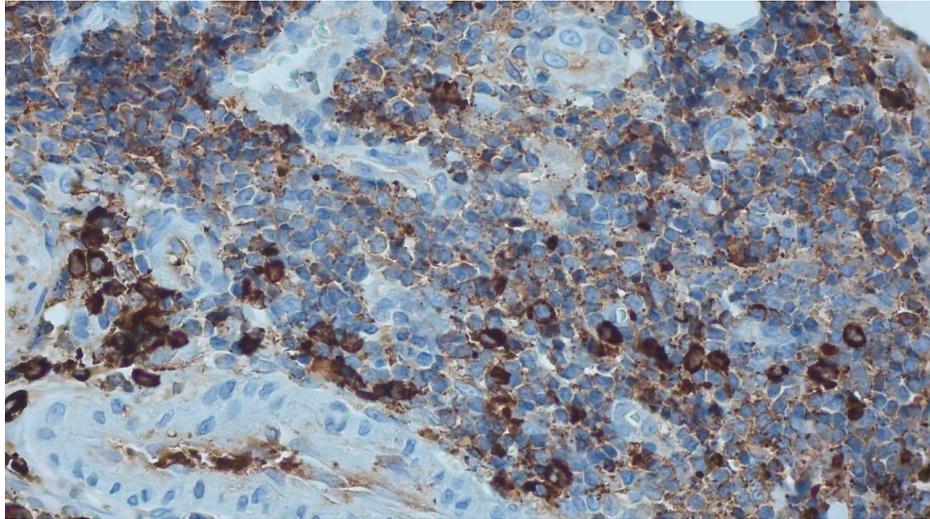


Рисунок 50 - Доброкачественная лимфоплазия кожи. Иммуногистохимическая реакция на серийных срезах показывает экспрессию IgG4+. Иммунопероксидазный метод. x400

Таким образом, во всех биоптатах больных ДЛК состав лимфоцитарного инфильтрата носил преимущественно В-клеточный характер. Количество Т-лимфоцитов варьировало от 15 до 17%. Доброкачественный характер лимфоцитарного инфильтрата был подтвержден поликлональной экспрессией легких цепей иммуноглобулина к и λ . Для большинства ДЛК было характерно отсутствие IgG4 (83%). IgG4+ был выявлен только в 5 из 30 биоптатов ДЛК (17%), однако стоит отметить, что эти единичные случаи ДЛК были спровоцированы красным татуировочным пигментом или имели идиопатическую природу и клинически были представлены узлами, локализующимися на лбу с переходом на волосистую часть головы. По данным литературы эти признаки часто расцениваются как неблагоприятные: высыпания могут иметь тенденцию к трансформации в ВКЛК.

3.3.2. Молекулярно-генетическое исследование

Для уточнения диагноза больным с клиническими и патоморфологическими характеристиками ДЛК (n=30) проводилось молекулярно-генетическое исследование клональности реаранжировки генов IgH. В-клеточная поликлональность была выявлена у 25 больных (83%). В пяти случаях (17%) результаты были интерпретированы как сомнительные (Рисунки 51, 52). Отсутствие ярко выраженной реаранжировки генов IgH было характерно для пяти больных, у которых ранее при ИГХ-исследовании была выявлена повышенная экспрессия IgG4.

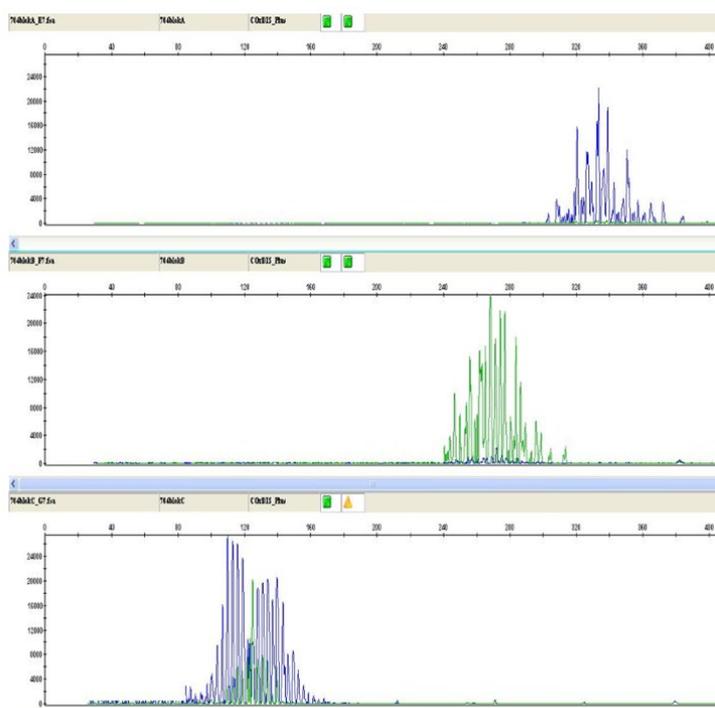


Рисунок 51 - Графическое изображение результата ПЦР: по реаранжировкам генов тяжелой цепи иммуноглобулина у больного доброкачественной лимфоплазией кожи В-клеточная клональность не выявлена.

Программа GeneMapper v. 4.0 (Applied Biosystems, США)

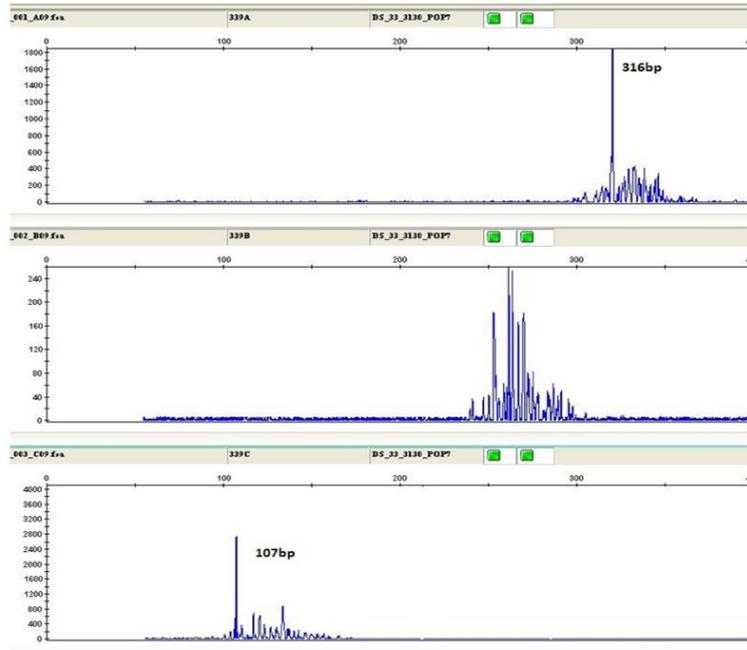


Рисунок 52 - Графическое изображение результата ПЦР: по данным фрагментного анализа клональность В-клеток в образце больного доброкачественной лимфоплазией кожи сомнительна.

Программа GeneMapper v. 4.0 (Applied Biosystems, США)

С учетом данных литературы о высокой чувствительности и специфичности молекулярно-генетического метода изучения клональности реаранжировки генов IgH, все случаи с сомнительными и моноклональными результатами являются подозрительными на В-лимфому кожи и требуют обязательного динамического наблюдения.

3.4. Оценка роли IgG4 в развитии ДЛК

После проведения полного комплекса диагностики и подтверждения диагноза ДЛК у больных (n=30) изучался уровень экспрессии IgG4 в биоптатах кожи методом ИГХ, в результате чего пациенты были разделены на две группы: IgG4- (n=25) и IgG4+ (n=5). В первой группе количество женщин почти в 2 раза превышало количество мужчин, однако во второй группе число женщин и мужчин было приблизительно одинаковым. Средний возраст пациентов в IgG4- и IgG4+

группах составил 48,3 и 40,7 лет соответственно. Подробнее характеристика пациентов представлена в Таблице 5.

Таблица 5 - Характеристика пациентов с ДЛК при анализе экспрессии IgG4

	IgG4-		IgG4+	
	м	ж	м	ж
пол (количество пациентов)	(n=8)	(n=17)	(n=3)	(n=2)
средний возраст	44,9	55,2	29,4	48.6
сопутствующие заболевания				
сердечно-сосудистые заболевания	4	5	2	1
патологии желудочно-кишечного тракта	7	14	2	2
эндокринопатии	2	1	0	1
болезни мочеполовой системы	1	6	1	0
давность процесса				
менее 12 месяцев	3	8	0	0
более 12 месяцев	5	9	3	2
провоцирующий фактор				
укусы	4	5	0	0
татуировка	5	1	2	1
причина не установлена	6	4	1	1

Все сопутствующие заболевания у больных ДЛК носили хронический невоспалительный характер и на момент исследования находились в состоянии длительной ремиссии, что исключает возможность их влияния на экспрессию IgG4.

IgG4+ был выявлен у 5 (16.6%) больных ДЛК: в 3 случаях провоцирующим фактором явилось нанесение красного татуировочного пигмента и еще в двух, где причина развития заболевания не была установлена, при этом клиническая картина

была представлена узлами на лбу с переходом на волосистую часть головы. IgG4- отмечался у большинства больных 83% (n=25): 20% (n=6) - на месте татуировки, 30% (n=9) после укусов и 33% (n=10) с неустановленным этиологическим фактором (Рисунок 53).

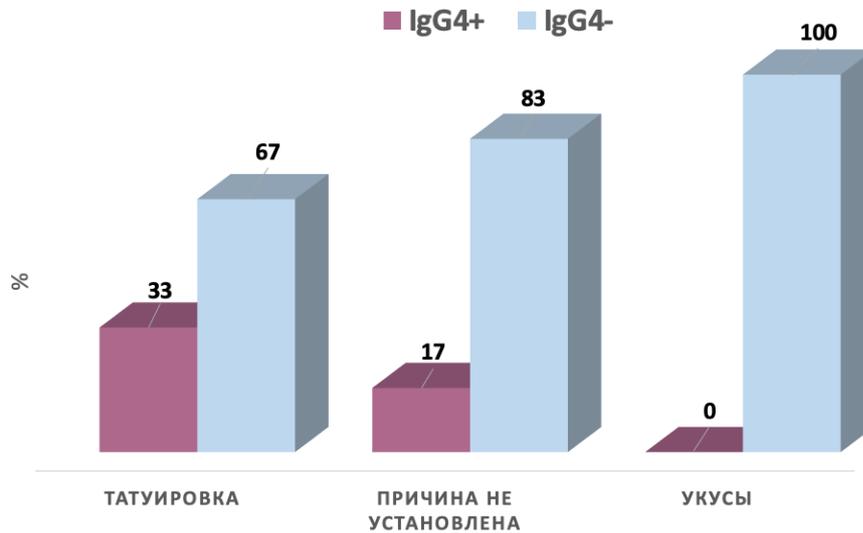


Рисунок 53 - Зависимость экспрессии IgG4 от провоцирующего фактора

С целью оценки значимости показателя IgG4 был проведен сравнительный анализ в группах. Для этого была сформирована контрольная группа, состоявшая из 9 больных верифицированной В-клеточной лимфомой кожи (биоптат кожи).

В группе контроля IgG4+ был обнаружен у 78% больных ВКЛК (n=7) (Рисунок 54). В связи с тем, что IgG4 был выявлен у большинства больных ВКЛК и практически отсутствовал у больных ДЛК, нами было сделано предположение о том, что тенденция к увеличению уровня экспрессии IgG4 при ДЛК может являться косвенным подтверждением трансформации процесса в В-клеточную лимфому кожи, что требует немедленной элиминации провоцирующего фактора (Рисунок 55).

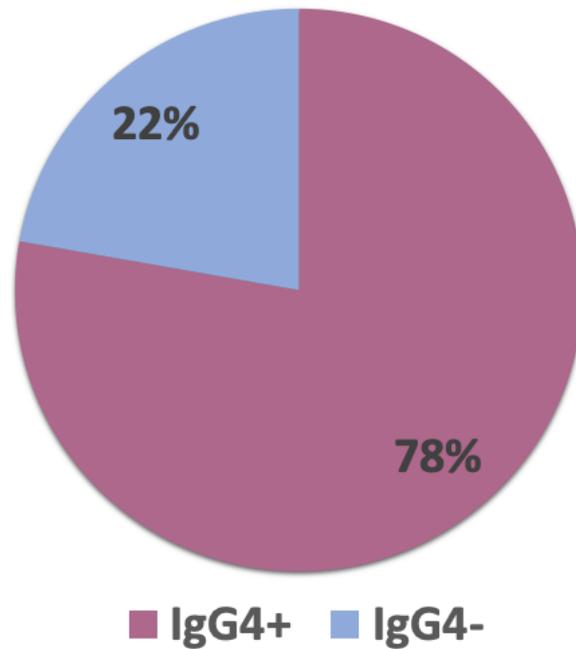


Рисунок 54 - Экспрессия IgG4 у пациентов с подтвержденной В-лимфомой кожи

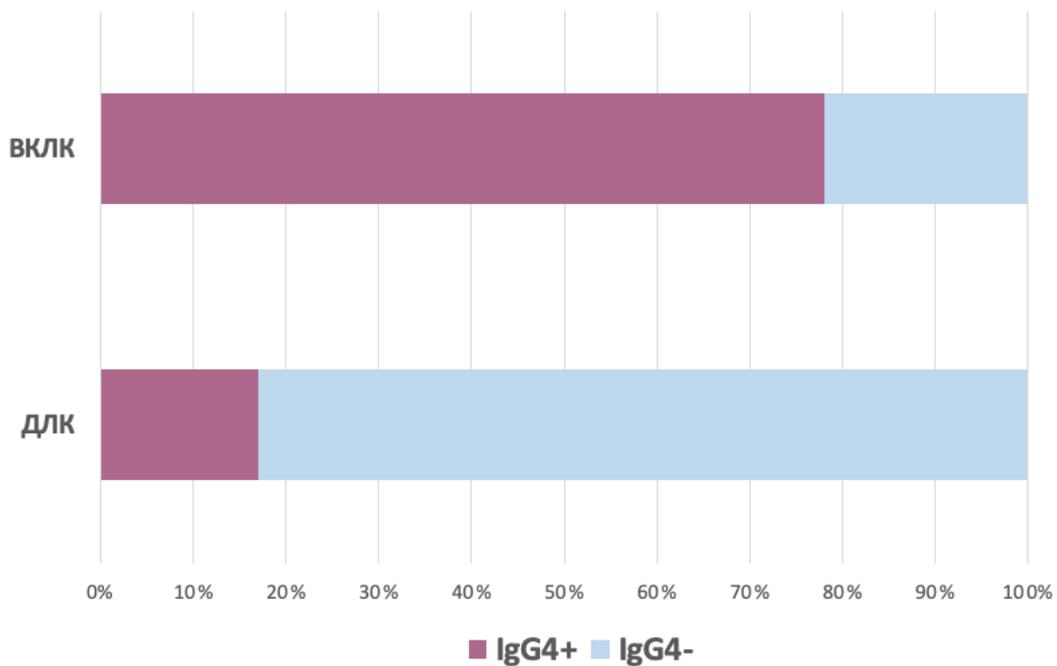


Рисунок 55 - Экспрессия IgG4 при ВКЛК и ДЛК

Для доказательства сформированной гипотезы результаты исследования были подвергнуты статистической обработке данных. Выявление статистической

взаимосвязи между фактическим (наблюдаемым) количеством исходов или качественных характеристик, распределенных по каждой категории, и теоретическим количеством проводилось при помощи таблиц сопряженности, критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность (поправкой Йейтса) и точным критерием Фишера.

В Таблице 6 перечислены данные по наблюдаемым и ожидаемым частотам, которые составляют неотъемлемую часть математико-статистической обработки метода таблиц сопряженности. Так, из 30 пациентов с ДЛК только 5 имеют IgG4, тогда как из 9 пациентов с ВКЛК параметр IgG4 имеют 7 человек.

Таблица 6 - Интегративная таблица сопряженности, содержащая информацию о наблюдаемых, ожидаемых частотах, а также числе испытуемых

			В - клеточная лимфома кожи / ДЛК		Итого
			В - клеточная лимфома кожи	ДЛК	
Наличие / отсутствие IgG4	IgG4+	Наблюдаемая частота	7	5	12
		Ожидаемая частота	2,8	9,2	12,0
	IgG4-	Наблюдаемая частота	2	25	27
		Ожидаемая частота	6,2	20,8	27,0
Итого		Наблюдаемая частота	9	30	39
		Ожидаемая частота	9,0	30,0	39,0

Представленные результаты свидетельствуют о том, что пациентам, у которых выявлен IgG4+, чаще сопутствует ВКЛК, нежели ДЛК, что, в свою очередь, соотносится с нашим гипотетическим предположением о том, что IgG4 по большей части выявляется (IgG4+) при злокачественном лимфопролиферативном процессе

и в момент возможной трансформации ДЛК в ВКЛК, а при доброкачественном характере заболевания – практически отсутствует (IgG4-). Так, по данным наблюдаемых частот мы можем заметить, что IgG4 действительно преобладает при злокачественных процессах, тогда как при доброкачественных процессах данный параметр встречается значительно реже.

Из Таблицы 6 следует, что в качестве фактора риска (как диагностического маркера) выступает параметр IgG4 (обозначен как «Наличие / отсутствие IgG4»), в то время как исходом является соответствующий диагноз (либо «В-клеточная лимфома кожи», либо «ДЛК»). В основе проводимого исследования лежит предположение о том, что тенденция к наличию IgG4 при ДЛК может косвенно свидетельствовать о потенциально возможной трансформации доброкачественного процесса в злокачественный. Это означает, что есть необходимость в своевременном распознавании провоцирующего развитие заболевания фактора и принятии соответствующих мер для его устранения.

Расчет разности наблюдаемых и ожидаемых частот отражен в Таблице 7.

Таблица 7 - Разности наблюдаемых и ожидаемых частот

	Пациенты с ВКЛК	Пациенты с ДЛК	Сумма
Пациенты, у которых есть IgG4 (IgG4+)	4,2	- 4,2	0
Пациенты, у которых нет IgG4 (IgG4-)	- 4,2	4,2	0
Сумма	0	0	0

На основании данных Таблиц 6 и 7 вручную произведен расчет критерия χ^2 Пирсона с учетом ошибки округления: $(- 4,2)^2 / 20,8 + (4,2)^2 / 9,2 + (- 4,2)^2 / 6,2 + (4,2)^2 / 2,8 = 17,64 / 20,8 + 17,64 / 9,2 + 17,64 / 6,2 + 17,64 / 2,8 = 0,848 + 1,9173 + 2,8451 + 6,3 = 11,91$

Получившееся значение (11,91) является достаточно большим для распределения χ^2 с одной степенью свободы (df), в то время как его значимость приближается к нулю ($p < 0,001$). Это значение существенно превышает критическое. Произведенные расчеты в программе SPSS (Таблица 8) также подтверждают данное предположение: полученное значение (12,137) значительно превышает критическое.

Таблица 8 - Значения критерия Хи-квадрат (χ^2) Пирсона, поправки на непрерывность Йейтса, точного критерия Фишера

	Значение	ст.св.	Асимпт. значимость (2-стор.)	Точная значимость (2-стор.)	Точная значимость (1-стор.)
χ^2 Пирсона	12,137	1	,000		
Поправка на непрерывность	9,438	1	,002		
Отношение правдоподобия	11,576	1	,001		
Точный критерий Фишера				,001	,001
Линейно-линейная связь	11,826	1	,001		
Кол-во валидных наблюдений	39				

Таким образом, в ходе данных математико-статистических расчетов, на основании применения критерия χ^2 Пирсона, можно было бы прийти к выводу о том, что нулевая гипотеза об отсутствии статистической взаимосвязи между анализируемым фактором риска (IgG4, рассматриваемым в качестве диагностического маркера) и исходом (соответствующим диагнозом) может быть отвергнута при критическом уровне значимости 0,1% (т.к. 12,137 (значение статистики χ^2) $>$ 10,83 (критическое значение критерия при уровне значимости 0,001)).

В связи с необходимостью соблюдения частного условия критерия χ^2 Пирсона о количестве ожидаемых наблюдений (в каждой из 4 внутренних ячеек Таблицы 6, содержащей значения об ожидаемых частотах, полученное число должно превышать 5) была применена поправка Йейтса, позволившая обосновать релевантность критерия χ^2 Пирсона в исследовании.

Рассчитанное значение поправки Йейтса в программе SPSS отражено в Таблице 8. Расчет соответствующей поправки на критерий χ^2 Пирсона также был осуществлен вручную. Поскольку абсолютное значение разности между фактическим (наблюдаемым) и ожидаемым количеством наблюдений в каждой ячейке = $|4,2|$, то при вычитании от этого числа 0,5 (поправки Йейтса) мы получаем $|3,7|$. Величина статистики χ^2 рассчитывалась следующим образом:

$$(-3,7)^2 / 20,8 + (3,7)^2 / 9,2 + (-3,7)^2 / 6,2 + (3,7)^2 / 2,8 = 13,69 / 20,8 + 13,69 / 9,2 + 13,69 / 6,2 + 13,69 / 2,8 = 0,658 + 1,488 + 2,208 + 4,889 = 9,243.$$

На основании полученных нами данных мы можем сделать вывод о том, что получившееся значение (9,243) является довольно большим для такого распределения и существенно превышает критическое, в то время как его значимость приближается к нулю ($p < 0,01$).

Таким образом, в ходе данных математико-статистических вычислений, основывающихся на применении критерия χ^2 Пирсона в таблицах сопряженности и учитывающих поправку Йейтса, можно прийти к выводу о том, что нулевая гипотеза об отсутствии статистической взаимосвязи между анализируемым фактором риска (IgG4, рассматриваемым нами в качестве диагностического маркера) и исходом (соответствующим диагнозом) может быть отвергнута при критическом уровне значимости 1% (т.к. 9,243 (значение статистики χ^2) $>$ 6,64 (критическое значение критерия при уровне значимости 0,01)). Это, в свою очередь, означает, что гипотеза исследования доказана.

Более того, полученные результаты находят свое подтверждение и при подсчетах, осуществляемых в программе SPSS. Так, из Таблицы 8 видно, что величина статистики χ^2 Пирсона при применении поправки на непрерывность составляет 9,438. Рассчитанное вручную значение несколько отличается от

вычисленного в программе, так как включает в себя ошибку округления. Из Таблицы 8 также известно, что значимость стремится к нулю ($p = 0,002$), тогда как степень свободы одна ($df = 1$). На основании полученных нами данных мы можем также сделать вывод о том, что нулевая гипотеза об отсутствии статистической взаимосвязи между анализируемым фактором риска (IgG4, рассматриваемым нами в качестве диагностического маркера) и исходом (соответствующим диагнозом) может быть отвергнута при критическом уровне значимости 0,2% ($\chi^2 = 9,438$, $df = 1$, $p = 0,002$).

Для дополнительного подтверждения достоверности результатов мы использовали точный критерий Фишера, обладающий более высокой мощностью по сравнению с критерием χ^2 Пирсона. Точный критерий Фишера применяется при сравнении очень маленьких выборок, что удовлетворяет нашему дизайну исследования, характеризующемуся довольно небольшим числом наблюдений. Преимуществом настоящего критерия выступает также и то, что он позволяет узнать точное значение уровня значимости (p). Данный показатель был подсчитан вручную по формуле:

$$P = \frac{(A + B)! * (C + D)! * (A + C)! * (B + D)!}{A! * B! * C! * D! * N!} = \frac{(25 + 5)! * (2 + 7)! * (25 + 2)! * (5 + 7)!}{25! * 5! * 2! * 7! * 39!} =$$

$$= \frac{30! * 9! * 27! * 12!}{25! * 5! * 2! * 7! * 39!} = 0.001311808 \sim 0,0013.$$

Полученное в ходе математико-статистических операций значение 0,0013 представляет собой уровень значимости различий, сравниваемых в исследовании групп (пациентов с ДЛК и пациентов с ВКЛК) по частоте встречаемости параметра IgG4 ($p=0,0013$).

Оценка величины эффекта производилась при помощи критериев ϕ и V Крамера, а также коэффициента неопределенности. Из Таблицы 9 мы видим, что получившиеся показатели по критерию ϕ и V Крамера оказываются равны друг другу (0,558).

Таблица 9 - Значения критериев ϕ и V Крамера

		Значение	Прибл. значимость
Номинальная по номинальной	ϕ	,558	,000
	V Крамера	,558	,000
Кол-во валидных наблюдений		39	

Полученные результаты по каждому из критериев позволяют заключить, что между наличием/отсутствием фактора риска (IgG4+/IgG4-) и наличием/отсутствием исхода (ВКЛК/ДЛК) обнаружена относительно сильная статистически значимая связь ($\phi = 0,558$, $p = 0,000...1$; $V = 0,558$, $p = 0,000...1$).

Из Таблицы 10 мы видим, что рассчитанное значение коэффициента неопределенности равняется 0,275. В связи с этим можно сделать вывод о том, что ошибка прогнозирования исхода (соответствующего диагноза) при наличии данных о факторе риска (IgG4) может сократиться на 27,5% ($U = 0,275$, $p = 0,001$). Другими словами, при применении IgG4 в качестве дополнительного маркера точность диагностики ДЛК повышается на 27,5%.

Таблица 10 - Значение коэффициента неопределенности

			Значение	Асимптотическая стандартная ошибка	Прибл. T	Прибл. значимость
Номинальная по номинальной	Коэффициент неопределенности	Симметричная	,256	,138	1,788	,001
		Зависимая Наличие / отсутствие IgG4	,240	,132	1,788	,001
		Зависимая В - клеточная лимфома кожи / ДЛК	,275	,145	1,788	,001

В результате расчета показателя отношения шансов (Таблица 11) было выявлено, что шансы на изучаемый исход (диагноз ВКЛК) в 17,5 раз выше у пациентов, у которых имелся фактор риска (IgG4+), чем у тех, у кого этого фактора риска не было (IgG4-) (OR = 17,5, CI 95%: 2,775–110,365). Вместе с тем, необходимо принять во внимание, что в связи с небольшой выборкой пациентов по причине редкости изучаемых нозологий достаточный уровень «доверия» данного утверждения может быть применим только по отношению к конкретным изучаемым группам пациентов. В связи с тем, что нет достоверных статистических данных по заболеваемости ДЛК в популяции, рассматривать полученные результаты относительно генеральной совокупности затруднительно.

Таблица 11 - Показатель отношения шансов и соответствующего ему доверительного интервала

	Значение	95% доверительный интервал	
		Нижняя	Верхняя
Отношение шансов для Наличие / отсутствие IgG4 (IgG4+ / IgG4-)	17,500	2,775	110,365
Для когорты В - клеточная лимфома кожи / ДЛК = В - клеточная лимфома кожи	7,875	1,910	32,473
Для когорты В - клеточная лимфома кожи / ДЛК = ДЛК	,450	,228	,886
Кол-во валидных наблюдений	39		

Таким образом, полученные результаты при применении поправки Йейтса на критерий χ^2 Пирсона ($\chi^2 = 9,438$, $df = 1$, $p = 0,002$), как и при применении точного критерия Фишера ($p=0,0013$), свидетельствуют в пользу подтверждения гипотезы о наличии статистически значимых различий между группами. В ходе анализа величины эффекта по критериям ϕ и V Крамера обнаружена относительно сильная статистически значимая связь между выявлением IgG4+ и ВКЛК и IgG4- и ДЛК (ϕ

= 0,558, $p = 0,000...1$; $V = 0,558$, $p = 0,000...1$). Можно утверждать, что IgG4+ характерен для больных ВКЛК, а частота встречаемости IgG4- существенно выше в группе больных ДЛК. Кроме того, точность верификации ДЛК при оценке IgG4 в качестве дополнительного диагностического маркера в соответствии с расчетом коэффициента неопределенности повышается на 27,5% ($U = 0,275$, $p = 0,001$). Изучение IgG4 обязательно должно проводиться у больных ДЛК, развившейся на красный татуировочный пигмент, или представленной узлами, локализованными на лбу с переходом на волосистую часть головы (несмотря на подтверждение доброкачественного течения процесса клиничко-анамнестическим, гистологическим, иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим методами). Для приложения полученных результатов не только на пациентов в рамках проведенного исследования, но и на генеральную совокупность необходимо проводить изучение IgG4 на большем количестве наблюдений.

3.5. Подгрупповой анализ больных с неподтвержденной ДЛК

В результате проведения двухэтапной диагностики была сформирована группа дифференциального диагноза ($n=22$), в которую были включены пациенты с В-клеточной лимфомой кожи ($n=3$; 13.6%), саркоидозом ($n=15$; 68.2%), ангиолимфоидной гиперплазией с эозинофилией ($n=1$; 4.5%) и эозинофильной гранулемой лица ($n=3$; 13.6%). Диагностика саркоидоза, ангиолимфоидной гиперплазии с эозинофилией и эозинофильной гранулемы лица основывалась на анализе клинической картины и гистологических изменений, однако для верификации ВКЛК этих данных было недостаточно, в связи с чем больным дополнительно проводились иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования.

Как показано на Рисунке 56, основную долю (68%) в структуре дифференциальных диагнозов составил саркоидоз. В-клеточная лимфома кожи, представляющая наибольшие трудности при дифференциальной диагностике ДЛК, была обнаружена у трёх больных.

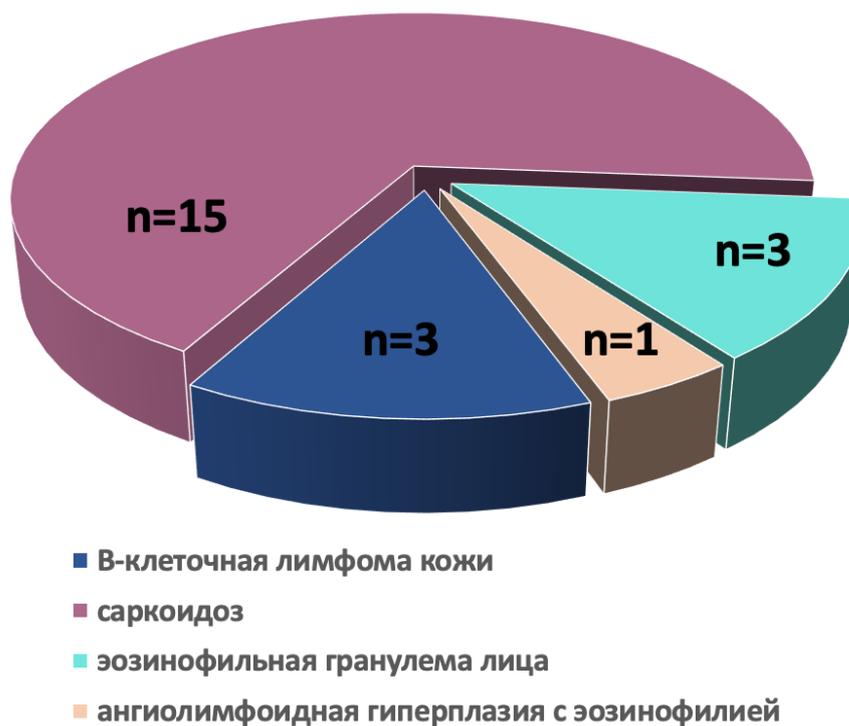


Рисунок 56 - Структура нозологий в группе дифференциального диагноза

При ВКЛК высыпания были представлены медленно прогрессирующими солитарными красно-фиолетовыми узлами (n=3), залегающими в толще дермы с вовлечением подкожной жировой клетчатки и локализованными на коже головы (n=2) и туловища (n=1) (Рисунок 57).



Рисунок 57 - Пациент С., 43 лет. В-клеточная лимфома кожи

Всем пациентам с ВКЛК было проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследования. Патологический процесс располагался в глубоких слоях дермы, без эпидермотропизма. Отмечалось наличие диффузного (n=1) или нодулярного (n=2) инфильтратов, состоящих из В-клеток различной степени дифференцировки. При иммуногистохимическом исследовании выявлена экспрессия CD20, Ki67 > 50%, а также моноклональность по легкой цепи иммуноглобулинов κ и λ (1:4) (Рисунки 58-62).

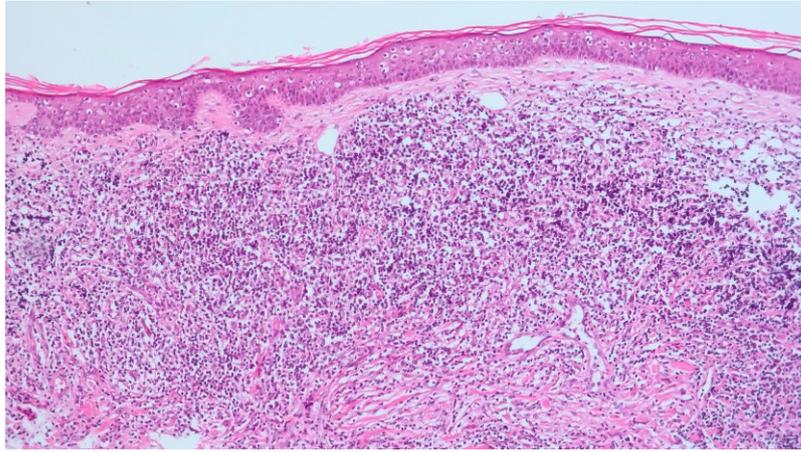


Рисунок 58 - Гистологический препарат. Окраска гематоксилин-эозином, х50

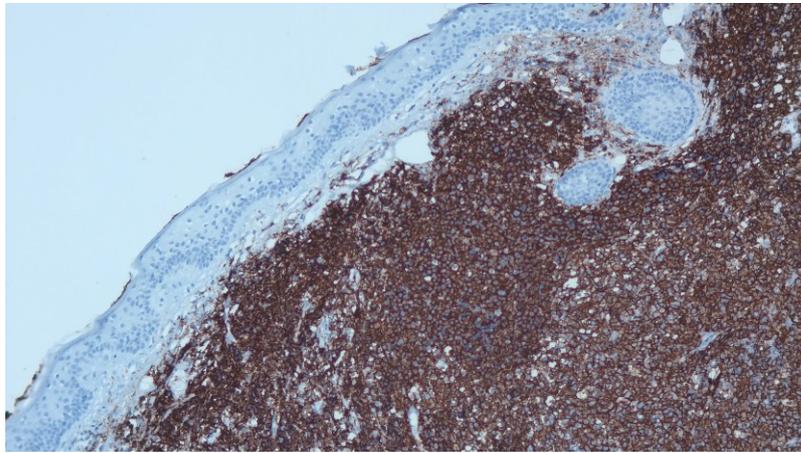


Рисунок 59 - В-клеточная лимфома кожи. Иммуногистохимическая реакция на серийных срезах показывает значительное преобладание CD20+ В-лимфоцитов. Иммунопероксидазный метод. х150

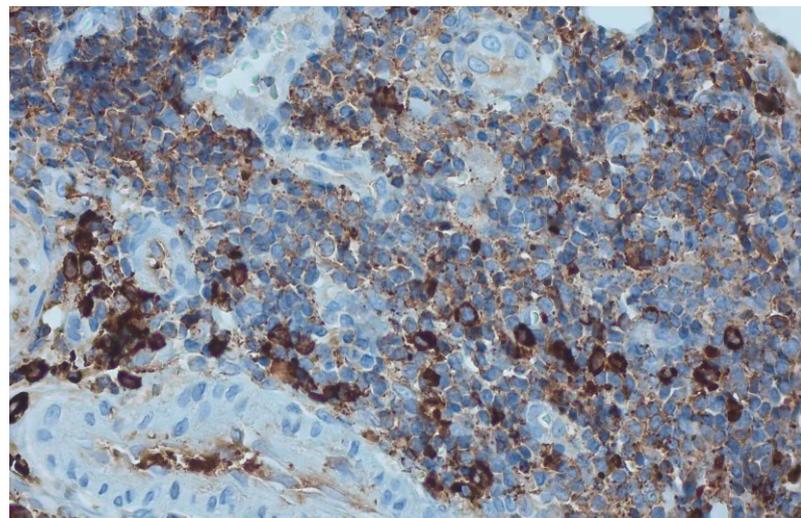


Рисунок 60 - В-клеточная лимфома кожи. Иммуногистохимическая реакция на серийных срезах показывает экспрессию IgL kappa (k)

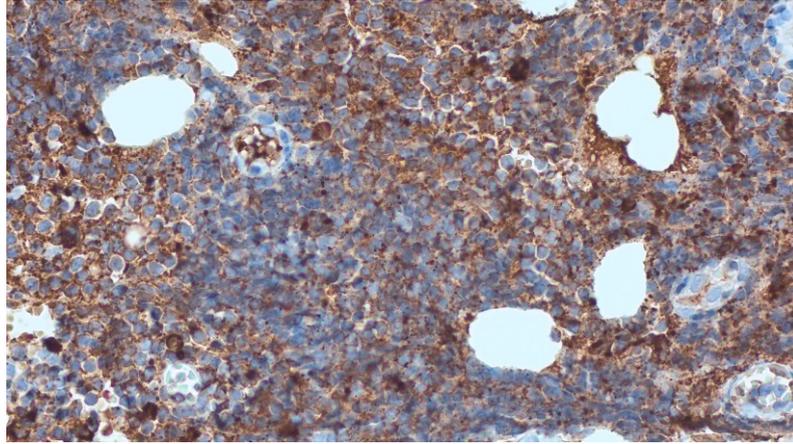


Рисунок 61 - В-клеточная лимфома кожи. Иммуногистохимическая реакция на серийных срезах показывает экспрессию IgL Lambda (λ)

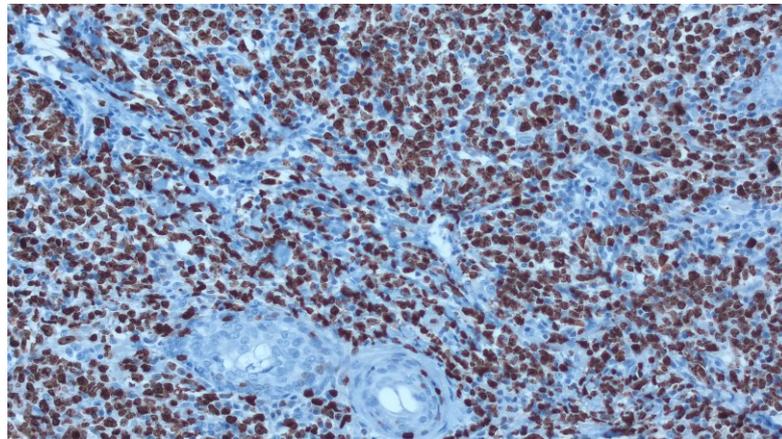


Рисунок 62 - В-клеточная лимфома кожи. Иммуногистохимическая реакция на серийных срезах показывает экспрессию Ki67

У 15 пациентов был диагностирован саркоидоз кожи. Высыпания локализовались на коже спины (n=3), в месте проведенного ранее татуажа губ и бровей (n=5), а также на коже лица (n=7) и были представлены мелкими узелками полушаровидной формы и бляшками с гладкой поверхностью красновато-фиолетового или бледно-розового цвета (Рисунки 63, 64).



Рисунок 63 - Больная Н., 49 лет. Саркоидоз кожи



Рисунок 64 - Больная Г., 46 лет. Саркоидоз кожи

Верификация диагноза во всех случаях была проведена на основании обнаружения в ходе гистологического исследования патогномоничного признака для саркоидоза – гранулемы с эпителиоидными клетками в центре и лимфоидными клетками по периферии без казеозного некроза (Рисунок 65).

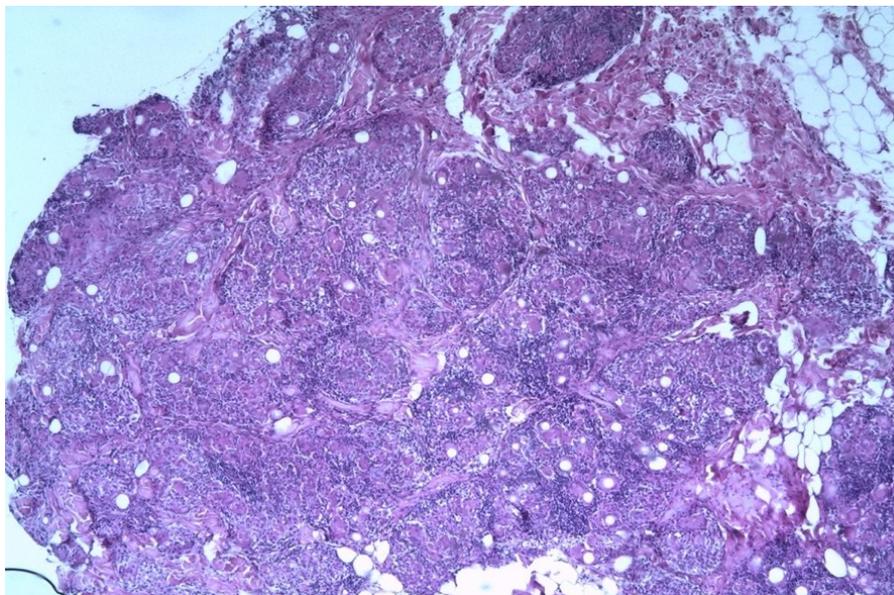


Рисунок 65 - Гистологический препарат. Саркоидоз кожи

Также в группу дифференциального диагноза вошли больные с эозинофильной гранулемой лица (n=3) и с ангиолимфоидной гиперплазией с эозинофилией (n=1). Высыпания располагались на лице и были представлены в первом случае четко отграниченными узелками красновато-бурого цвета, с гладкой полушаровидной поверхностью и мелкими телеангиэктазиями (Рисунок 66), во втором – сливающимися ангиоматозными папулами красного цвета до 2 см в диаметре (Рисунок 67).



Рисунок 66 - Больной Е., 62 лет. Эозинофильная гранулема лица



Рисунок 67 - Больная А., 35 лет. Ангиолимфоидная гиперплазия с эозинофилией

В обоих случаях диагноз был подтвержден по результатам гистологического исследования (Рисунки 68, 69).

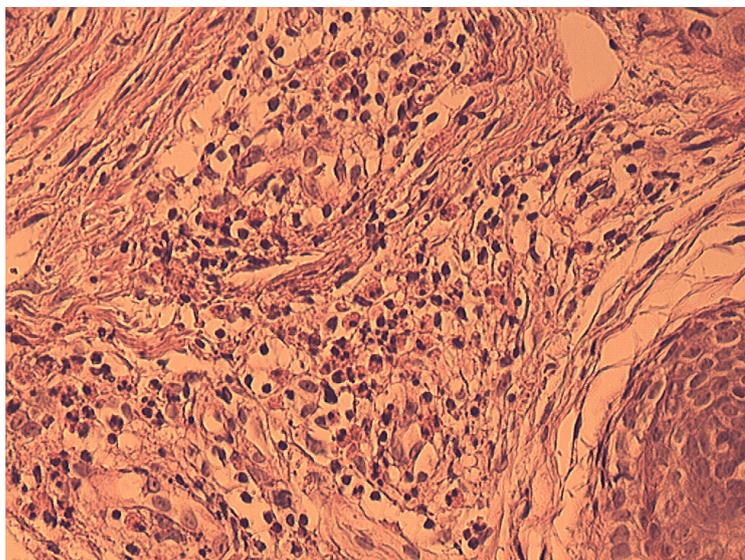


Рисунок 68 - Гистологический препарат. Эозинофильная гранулема. Наличие гранулематозного инфильтрата в сочетании с лейкоцитокластическим васкулитом, а также ядерные осколки эозинофилов и нейтрофилов

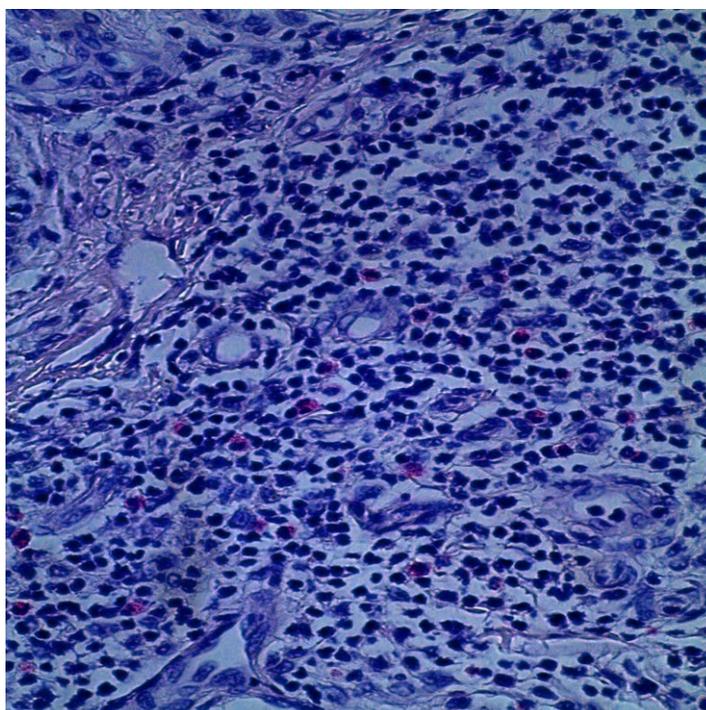


Рисунок 69 - Гистологический препарат. Ангиолимфоидная гиперплазия с эозинофилией. Ангиоматозная пролиферация эндотелиальных клеток с фиброзом, окруженная воспалительным инфильтратом из лимфоцитов, гистиоцитов и эозинофилов

3.6. Оценка результатов лечения больных ДЛК

Под нашим наблюдением находились 35 больных ДЛК, верифицированной как лабораторными методами диагностики (n=30; 85.7%), так и в результате анализа клинико-anamнестических данных (n=35; 100%).

Из анамнеза установлено, что средняя длительность течения ДЛК составила 8.7 ± 3.25 месяцев. До включения в исследование 29 (82.8%) больных ранее получали лечение по поводу своих высыпаний: глюкокортикостероидные кремы/мази высокой степени активности в соответствии с рекомендациями Российского общества дерматовенерологов и косметологов 2020 (n=29; 100%), ингибиторы кальциневрина (n=14; 48.3%), которые не приводили к регрессу высыпаний (n=11; 38%) или давали кратковременный эффект с последующим рецидивом (n=18; 62%).

После исключения возможных противопоказаний и получения информированного согласия всем больным была назначена фотодинамическая терапия с применением красного света 1 раз в неделю. Длительность сеанса составляла 40 минут (288 Дж).

Суммарное количество процедур варьировалось в каждом конкретном случае в зависимости от динамики улучшения клинической картины. Лечение проводилось до достижения полного очищения кожных покровов от высыпаний. После первого сеанса ФДТ незначительное улучшение было достигнуто у 6 (17%) больных, улучшение – у 3 (8,6%), значительное улучшение – у 1 (2,8%) больного, у 25 (71,4%) больных эффект отсутствовал. После второго сеанса в одном случае (2,8%) удалось достичь клинической ремиссии, еще в 11 (31,4%) – незначительного улучшения, в 4 (11,4%) – улучшения, в 2 (5,7%) – значительного улучшения, в 17 (48,6%) – эффект отсутствовал. Контрольной точкой, определяющей дальнейшую тактику ведения пациентов, явилась третья процедура ФДТ: в случае отсутствия положительной динамики (n=8; 23%) или незначительной эффективности после ее проведения (n=7; 20%) дополнительно назначались внутриочаговые или внутримышечные инъекции дипроспана. Вместе с тем, после 3 сеансов

монотерапии ФДТ улучшение отмечалось у 9 (25,7%), значительное улучшение - у 8 (23%), клиническая ремиссия – у 3 (8,6%) больных.

Таким образом, было сформировано две группы пациентов: ФДТ (n=20) и ФДТ + дипроспан (n=15). В ходе проведенного математико-статистического анализа было показано, что группа ФДТ по результатам лечения после 3 сеанса облучения статистически значимо отличается от группы ФДТ + дипроспан ($\Lambda\chi^2 = 47,8$; $df = 4$; $z = 0,000...1$). Обнаруженный и представленный нами выше результат был получен с помощью применения критерия Хи-квадрат (χ^2) Пирсона с поправкой на правдоподобие (Таблицы 12, 13).

Таблица 12 - Интегративная таблица сопряженности, содержащая информацию о наблюдаемых, ожидаемых частотах, а также числе испытуемых

			Результат после 3 сеанса ФДТ					Итого
			без эффекта	незнач. улучш.	улучшение	значит. улучш.	клиническая ремиссия	
Метод лечения	ФДТ	Наблюдаемая частота	0	0	9	8	3	20
		Ожидаемая частота	4,6	4,0	5,1	4,6	1,7	20,0
	ФДТ + дипроспан	Наблюдаемая частота	8	7	0	0	0	15
		Ожидаемая частота	3,4	3,0	3,9	3,4	1,3	15,0
Итого		Наблюдаемая частота	8	7	9	8	3	35
		Ожидаемая частота	8,0	7,0	9,0	8,0	3,0	35,0

Таблица 13 - Значения критерия Хи-квадрат (χ^2) Пирсона, поправки на правдоподобие

	Значение	ст.св.	Асимпт. Значимость (2-стор.)
Хи-квадрат Пирсона	35,000	4	,000
Отношение правдоподобия	47,804	4	,000
Линейно-линейная связь	25,643	1	,000
Количество валидных наблюдений	35		

Для определения величины эффекта, силы взаимосвязи между переменными мы применили критерий тау-с Кендалла. Из Таблицы 14 следует, что значение по данному критерию составляет -0,98. Это означает, что между переменной «группа пациентов» (ФДТ / ФДТ + дипроспан) и переменной «результат после 3 сеанса ФДТ» имеется полная обратная взаимосвязь.

Таблица 14 - Показатели критерия тау-с Кендалла

	Значение	Асимптотическая стандартная ошибка ^a	Прибл. T ^b	Прибл. значимость
Порядковая по порядковой Тау-с Кендалла	-,980	,048	-20,494	,000
Кол-во валидных наблюдений	35			
a. Не подразумевающая истинность нулевой гипотезы.				
b. Используется асимптотическая стандартная ошибка в предположении истинности нулевой гипотезы.				

Получившийся результат может быть интерпретирован следующим образом: группа пациентов с хорошим эффектом связана с достижением благоприятного результата лечения уже на этапе прохождения 3-х сеансов ФДТ («улучшение»,

«значительное улучшение», «клиническая ремиссия»), тогда как группа пациентов с плохим эффектом обладает связью с неблагоприятным результатом лечения на момент прохождения 3-х сеансов ФДТ («без эффекта», «незначительное улучшение»). Так как уровень значимости для критерия тау-с Кендалла равен $0,000...1$, мы можем подтвердить наличие статистической значимости и сделать вывод о том, что гипотеза о равенстве данного критерия нулю может быть отвергнута при использовании традиционного 5% критического уровня значимости ($\tau_s = -0,98$; $p = 0,000...1$). Таким образом, полученный нами результат по величине эффекта подтверждает высказанное нами ранее предположение о том, что группа ФДТ по результатам лечения после 3 сеанса ФДТ статистически значимо отличается от группы ФДТ + дипроспан. Это означает, что проведенное нами на этом этапе исследования разделение пациентов на две группы было обоснованным.

Присоединение дипроспана в основном потребовалось больным с распространенными ($n=7$; 20%) высыпаниями. Кроме того, ГКС назначался в редких случаях, где клиническая картина была представлена высыпаниями в виде единичных бляшек ($n=2$; 5,7%) и папул ($n=4$; 11,4%), резистентных к ФДТ, а также у 2 (5,7%) из 3 больных, у которых клиническая картина ДЛК была представлена солитарными узлами. Подробная клинико-демографическая характеристика больных представлена в Таблице 15.

Таблица 15 – Клинико-демографическая характеристика больных ДЛК

	ФДТ (n=20)	ФДТ + дипроспан (n=15)
Средний возраст, годы	41 ± 5.38	43 ± 3.26
Пол	7М (35%), 13Ж (65%)	7М (47%), 8Ж (53%)
Характер высыпаний		
Папулы	16	11
единичные	10 (62,5%)	1 (9%)
множественные	6 (37,5%)	3 (27%)
распространенные	0	7 (64%)
Бляшки	4	2
одиочные	3 (75%)	1 (50%)
> 1	1 (25%)	1 (50%)
Узлы	1	2
Давность ДЛК		
менее 6 месяцев	2 (10%)	2 (13%)
6-12 месяцев	8 (40%)	6 (40%)
12 месяцев и более	10 (50%)	7 (47%)
Предыдущая терапия		
местные ГКС	14 (87.5%)	13 (100%)
ИК	5 (31%)	9 (69.2%)

М – мужской пол, Ж – женский пол; ИК – ингибиторы кальциневрина;

Присоединение к ФДТ инъекций глюкокортикостероидного препарата после третьей недели терапии привело к резко положительной динамике процесса. Так, после первого введения дипроспана улучшение наблюдалось у 10 человек, незначительное улучшение у двух больных. Еще у троих эффект по-прежнему

отсутствовал, однако уже после второй инъекции дипроспана (ФДТ №5, дипроспан №2) заметное очищение кожных покровов отмечалось у всех больных: в 4 случаях была достигнута ремиссия, в 6 – значительное улучшение, в 5 – улучшение. После 6 сеансов ФДТ и 3 инъекций дипроспана клиническая ремиссия была достигнута у 94% пациентов. Двум больным (6%) ДЛК с узлами на волосистой части головы понадобилось 4 недели сочетанного применения дипроспана (№ 4) и ФДТ (№ 7) для полного очищения кожных покровов.

Монотерапия ФДТ позволила достичь клинической ремиссии у 100% пациентов с нераспространенными высыпаниями после 7 сеансов фототерапии.

Пациентам, получавшим монотерапию ФДТ (n=20), для достижения клинической ремиссии требовалось в среднем от 3 до 6 сеансов облучения. Между промежуточными показателями результатов лечения (Me = 4, Q1 = 3, Q3 = 4), достигнутыми за время прохождения 3 сеансов ФДТ, и итоговыми показателями (Me = 5, Q1 = 5, Q3 = 5) обнаружены статистически значимые различия (T = 153, Z = -3,73, p = 0,000...1). Это означает, что по завершении прохождения курса ФДТ в группе ФДТ, свойственные их состоянию градации «улучшение» и «значительное улучшение», замеренные при разделении участников исследования на группы, смогли перерасти в градацию «клиническая ремиссия».

При комбинированной терапии ФДТ + дипроспан (n=15) у пациентов с распространенными и резистентными к монотерапии ФДТ высыпаниями, которым инъекции ГКС назначались при недостаточной эффективности 3 сеансов ФДТ, заметное улучшение наступало почти сразу после первой инъекции препарата; излечение почти в 90% случаев наблюдалось после ФДТ №6 + дипроспан №3. В двух случаях (10%) ДЛК, представленной узлами на волосистой части головы, полностью чистых кожных покровов удалось достичь при проведении ФДТ №7 + дипроспан №4. Подобное упорное течение процесса вызывает сомнения относительно доброкачественности лимфоцитарного инфильтрата. Между промежуточными показателями результатов лечения, достигнутыми за время прохождения 3 сеансов ФДТ (Me = 1, Q1 = 1, Q3 = 2), и итоговыми показателями результатов комплексного лечения «ФДТ + инъекции дипроспана» (Me = 5, Q1 = 5,

Q3 = 5) обнаружены статистически значимые различия ($T = 120$, $Z = -3,5$, $p = 0,000...1$). Это означает, что по завершении лечения ФДТ в группе ФДТ + дипроспан свойственные их состоянию градации «без эффекта» и «незначительное улучшение», замеренные при разделении участников исследования на группы, смогли перерасти в градацию «клиническая ремиссия».

Настоящие результаты были получены при помощи парного критерия Вилкоксона (Таблицы 16-18). Мы понимаем, что полученные результаты, несмотря на то, что являются статистически значимыми, не означают доказательства причинно-следственных связей. Тем не менее, в ракурсе ДЛК позволяют взглянуть на ФДТ по-новому, поскольку в обеих группах, проходящих курс лечения ФДТ и комплексного лечения «ФДТ + дипроспан», 100% пациентов с ДЛК достигло отметки клинической ремиссии. На основании вышеизложенного мы можем заключить, что ФДТ действительно эффективна и безопасна в лечении ДЛК.

Таблица 16 - Описательные статистики промежуточных и итоговых результатов лечения в группах ФДТ и ФДТ + дипроспан

	N	Среднее	Стд. отклонение	Мин.	Макс.	Процентили (квантили)		
						25%	50% (Медиана)	75%
Результат лечения после 3 сеанса ФДТ, зафиксированный в группе ФДТ	20	3,7000	,73270	3,00	5,00	3,0000	4,0000	4,0000
Результат лечения после 3 сеанса ФДТ, зафиксированный в группе ФДТ + дипроспан	15	1,4667	,51640	1,00	2,00	1,0000	1,0000	2,0000
Итоговый результат лечения, зафиксированный в группе ФДТ	20	5,0000	,00000	5,00	5,00	5,0000	5,0000	5,0000
Итоговый результат лечения, зафиксированный в группе ФДТ + дипроспан	15	5,0000	,00000	5,00	5,00	5,0000	5,0000	5,0000

Таблица 17 - Статистики критерия знаковых рангов Вилкоксона по промежуточным и итоговым результатам лечения в группах ФДТ и ФДТ + дипроспан

	Итоговый результат лечения, зафиксированный в группе пациентов с хор. эфф. - Результат лечения после 3 сеанса ФДТ, зафиксированный в группе ФДТ	Итоговый результат лечения, зафиксированный в группе ФДТ + дипроспан – Результат лечения после 3 сеанса ФДТ, зафиксированный в группе ФДТ + дипроспан
Z	-3,729	-3,508
Асимпт. знч. (двухсторонняя)	,000	,000

Таблица 18 - Ранги промежуточных и итоговых результатов лечения в группах ФДТ и ФДТ + дипроспан

		N	Средний ранг	Сумма рангов
Итоговый результат лечения, зафиксированный в группе ФДТ – Результат лечения после 3 сеанса ФДТ, зафиксированный в группе ФДТ	Отрицательные ранги	0	,00	,00
	Положительные ранги	17	9,00	153,00
	Связи	3		
	Всего	20		
Итоговый результат лечения, зафиксированный в группе ФДТ + дипроспан – Результат лечения после 3 сеанса ФДТ, зафиксированный в группе ФДТ + дипроспан	Отрицательные ранги	0	,00	,00
	Положительные ранги	15	8,00	120,00
	Связи	0		
	Всего	15		

Таким образом, фотодинамическая терапия является высокоэффективным методом лечения ДЛК, однако при распространенных высыпаниях, когда площадь освещения диодной лампой аппарата ФДТ не соответствует площади очага

кожного поражения, и в резистентных случаях предпочтительно применение комбинированной терапии ФДТ в сочетании с инъекциями дипроспана. Вместе с тем, ФДТ остается методом выбора при наличии у пациентов стероидофобии или противопоказаний к назначению глюкокортикостероидов.

Приводим фотографии больных до и после лечения (Рисунки 70-79).



Рисунок 70 – Пациентка В., 43 года, постскабиозная лимфопазия
а – до лечения; б – после 3 сеансов ФДТ



Рисунок 71 – Пациентка Э., 63 лет. ДЛК идиопатическая
а – до лечения; б – после 2 сеансов ФДТ



Рисунок 72 – Пациентка К., 65 лет, ДЛК после укусов пиявки.
Узел на коже верхней части спины
а – до лечения; б – после 4 сеансов ФДТ

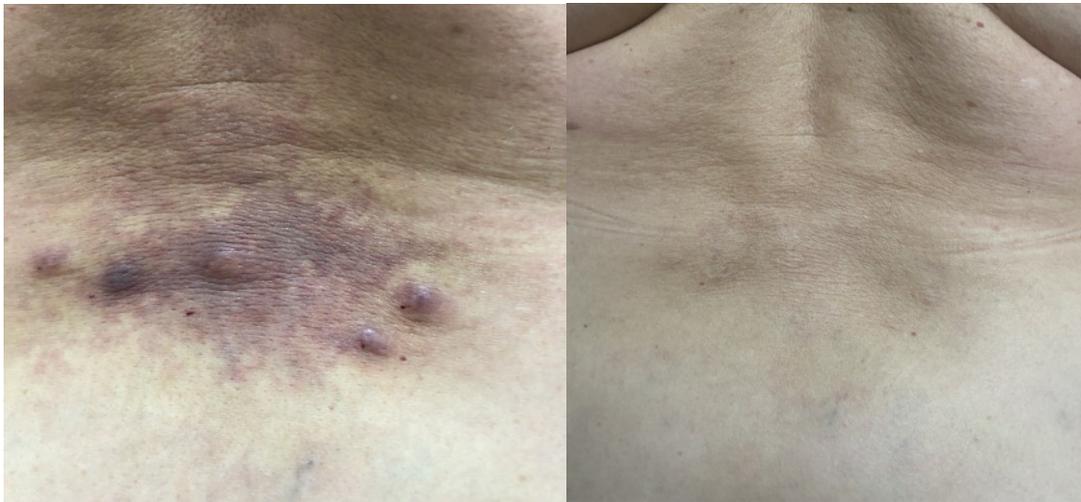


Рисунок 73 – Та же пациентка. Узелки в области поясницы
а – до лечения; б – после 4 сеансов ФДТ



Рисунок 74 - Пациент Л., 39 лет. ДЛК после укуса насекомого
а – до лечения; б – после 2 сеансов ФДТ



Рисунок 75 – Пациент М., 25 лет. ДЛК после укуса пиявок
а – до лечения; б – после 4 сеансов ФДТ



Рисунок 76 – Пациент Ш., 27 лет. ДЛК неясной этиологии
а – до лечения; б – после 4 сеансов ФДТ, дипроспан №1



Рисунок 77 – Пациент Д., 37 лет. ДЛК на красный татуировочный пигмент
а – до лечения; б – после 6 сеансов ФДТ



Рисунок 78 – Пациентка Л., 72 года, постскабиозная лимфооплазия
а – до лечения; б – после 5 сеансов ФДТ, дипроспан №2



Рисунок 79 – Та же больная
а – до лечения; б – после 5 сеансов ФДТ, дипроспан №2

В целом, все больные отметили хорошую переносимость ФДТ. Среди побочных эффектов сразу после процедуры у некоторых больных отмечались эритема в месте воздействия красного света (n=8; 23%) и легкое головокружение (n=6; 17%), однако эти реакции самостоятельно проходили в течение 30-40 минут. Больные, получавшие внутриочаговые инъекции дипроспана, жаловались на болезненность в местах инъекций (n=3; 20%), при внутримышечном введении - на эпизоды

кратковременного повышения артериального давления (n=2; 13%) и повышение веса (n=4; 27%). Наблюдавшиеся побочные эффекты были незначительными и не требовали досрочного прекращения лечения.

3.7. Отдаленные результаты проведенной терапии

Динамическое наблюдение за состоянием кожного процесса больных осуществлялось в течение года после завершения терапии. Клиническая ремиссия сохранялась в 94.3% (33 из 35) случаев. Однако у двух больных ДЛК, высыпания у которых были представлены крупными узлами, локализованными на волосистой части головы, наблюдался рецидив процесса (Рисунки 80-86). В обоих случаях причина заболевания не была установлена. Несмотря на упорное течение патологического процесса, применение ФДТ (№7) в комбинации с внутриочаговыми инъекциями дипроспана (№4) позволило достичь клинической ремиссии, однако выживаемость терапии составила в первом случае 5 недель, во втором – 3 недели. Принимая во внимание данные литературы, стоит отметить, что узлы на коже лба и волосистой части головы при ДЛК встречаются крайне редко и более характерны для В-клеточной лимфомы кожи. В связи с подозрительной клинической картиной больным выполнялись повторные биопсии, однако гистологические и иммуногистохимические данные в пользу В-лимфомы кожи отсутствовали. Вместе с тем, по реаранжировкам генов IgH В-клеточная клональность была сомнительной. Обращает на себя внимание упорное рецидивирующее течение процесса, вероятно свидетельствующее в пользу наличия возможного злокачественного лимфопролиферативного процесса, что требует дальнейшего наблюдения за этими больными.



Рисунок 80 - Больной К., 20 лет. До лечения



Рисунок 81 - Тот же больной после 6 сеансов ФДТ и 3 инъекций дипроспана



Рисунок 82 - Тот же больной через 5 недель после окончания терапии



Рисунок 83 - Больная С., 75. До лечения



Рисунок 84 - Та же больная после 7 сеансов ФДТ и 4 инъекций дипроспана



Рисунок 85 - Та же больная через 3 недели после терапии



Рисунок 86 - Та же больная через 3 месяца после терапии

Интересно, что в обоих случаях был обнаружен повышенный уровень экспрессии IgG4, что на основании полученных нами результатов изучения роли этого показателя в дифференциальной диагностике ДЛК и ВКЛК может косвенно свидетельствовать о возможном начале развития В-лимфомы кожи, которую не всегда возможно диагностировать гистологическим, иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим методами на ранней стадии, что требует обязательного наблюдения за этими больными в динамике.

Таким образом, ФДТ как при монотерапии, так и в комбинации с дипроспаном зарекомендовала себя как высокоэффективный и безопасный метод лечения ДЛК, позволяющий сохранить состояние клинической ремиссии на протяжении года и более.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доброкачественная лимфоплазия кожи является одним из наиболее трудно диагностируемых заболеваний в дерматологии в связи с тем, что она обладает значительным сходством с рядом дерматозов, прежде всего с В-клеточной лимфомой кожи. Однако, несмотря на похожие клинические и патоморфологические черты, эти нозологии имеют различную природу, степень наносимого урона для организма пациента и, соответственно, требуют кардинально отличающихся подходов к терапии, что диктует необходимость своевременного и точного определения диагноза.

Способность ДЛК мимикрировать под злокачественную лимфому кожи, клиническое сходство с другими дерматозами, а также невысокая осведомленность врачей о существовании ДЛК нередко приводят к ошибочной диагностике. Так, из 57 больных, обратившихся за консультацией в нашу клинику по поводу высыпаний, клинически схожих с ДЛК, у 19 (33%) направительным диагнозом был саркоидоз, у 3 (6%) – В-клеточная лимфома кожи, у 9 (16%) – аллергический дерматит, при этом ДЛК была диагностирована у 15 (26%) человек. 11 (19%) пациентов обратились в нашу клинику впервые для установления диагноза.

В результате дообследования, включавшего тщательный сбор анамнеза, проведение гистологического исследования, при необходимости иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований первичные диагнозы были уточнены, в результате чего были сформированы основная группа (ДЛК: n=35; 70%) и группа дифференциального диагноза (ВКЛК: n=3; 14%; саркоидоз: n=15; 68%; эозинофильная гранулема лица: n=3; 14%; ангиолимфоидная гиперплазия с эозинофилией: n=1; 4%).

Таким образом, под нашим наблюдением находились 35 больных ДЛК, среди которых женщины почти в 2 раза преобладали над мужчинами, что, по всей видимости, может быть объяснено более щепетильным отношением женщин к

своей внешности и здоровью. Средний возраст составил $42,7 \pm 2,8$ лет. У 51,4% больных длительность заболевания не превышала одного года.

Основываясь на реактивной природе ДЛК, развивающейся как реакция гиперчувствительности замедленного типа на антигенную стимуляцию, чаще экзогенного характера, большое внимание мы уделяли сбору анамнеза, в частности выявлению провоцирующего фактора. Причина возникновения ДЛК была найдена в 23 случаях: нанесение татуировочного пигмента ($n=9$; 26%), перенесенная чесотка ($n=8$; 23%), укусы пиявок ($n=4$; 11%), укусы мошек ($n=2$; 6%). У 12 (34%) пациентов триггерный фактор установить не удалось.

Клинические проявления ДЛК начинались спустя некоторое время (от 2 недель до 14 месяцев) после воздействия провоцирующего фактора, что согласуется с общемировыми литературными данными и подтверждает теорию гиперчувствительности замедленного типа в основе развития ДЛК. Клинически ДЛК характеризовалась плотными полушаровидными четко отграниченными от здоровой кожи красно-синюшными папулами ($n=27$; 77%), бляшками ($n=6$; 17%), в единичных случаях – узлами ($n=3$; 8%), причем высыпания располагались четко в местах воздействия антигена (места укусов, татуировочный пигмент). При ДЛК на татуировку высыпания располагались линейно по ходу пигмента. У одной пациентки после гирудотерапии одновременно наблюдались и папулы, и одиночный узел. При идиопатической ДЛК высыпания были единичными; множественный и распространенный характер они приобретали в случаях, которые были спровоцированы укусами пиявок и чесоточных клещей. Независимо от этиологии у всех больных ДЛК высыпания не имели тенденции к изъязвлению, кровоточению при травматизации, а также отсутствовало вовлечение системных органов.

Изучение патоморфологических особенностей ДЛК позволило выделить ее основные черты. Лимфоцитарный инфильтрат, состоящий преимущественно из малых В-лимфоцитов, плазматических клеток, гистиоцитов, макрофагов, нейтрофильных и эозинофильных форм гранулоцитов, в большинстве случаев располагался в верхних ($n=16$; 53%) и средних ($n=11$; 36,7%) слоях дермы, однако

при ДЛК, представленной узлами (n=3; 10%), он распространялся и на подкожно-жировую клетчатку. Во всех случаях наблюдалась сохранность придатков кожи с перифокальными инфильтратами, а также пролиферация микрососудов. С дифференциально-диагностической точки зрения наибольшие затруднения представляли случаи ДЛК с формированием лимфоидных фолликулов с герминативными центрами (n=6; 20%) – структур, характерных для В-лимфомы из клеток фолликулярного центра. Важным маркером доброкачественного течения ДЛК служит поликлональная экспрессия легких цепей Ig κ и λ, которая отмечалась у всех больных ДЛК. Однако у пяти из них этот результат был опровергнут в ходе изучения реаранжировки IgH. Так, у двух больных с узлами на лбу с переходом на волосистую часть головы по результатам ПЦР-анализа В-клеточная клональность по реаранжировкам генов IgH оказалась сомнительной. Неоднозначные результаты относительно реаранжировки IgH были получены и в трех случаях ДЛК, развившейся на месте нанесения красного татуировочного пигмента. Несмотря на противоположные заключения ИГХ и ПЦР-исследования у одних и тех же больных, диагностически более значимым принято считать именно последнее, так как оно способно обнаружить значительную пролиферацию одного единственного клона В-лимфоцитов (опухолевый рост) на самой ранней стадии. Тем не менее, согласно классификации ВОЗ, результаты этих диагностических методов должны рассматриваться в совокупности с анализом клинической картины. Принимая во внимание опыт зарубежных коллег, опубликовавших случаи ДЛК на красный тату пигмент и идиопатическую ДЛК в виде узлов на волосистой части головы, трансформировавшихся в ВКЛК, мы рекомендовали больным удаление татуировки как источника постоянной антигенной стимуляции, а в случае идиопатической ДЛК – динамическое наблюдение.

Несмотря на утвержденный ВОЗ алгоритм диагностики лимфопролиферативных заболеваний кожи, сложность верификации ДЛК очевидна. С целью поиска дополнительного дифференциально-диагностического маркера нами была изучена экспрессия IgG4 у больных ДЛК (n=30) и ВКЛК (n=9). У подавляющего большинства больных ДЛК (n=25) экспрессия IgG4

отсутствовала. IgG4+ был обнаружен лишь в единичных случаях ДЛК: на месте красного татуировочного пигмента (n=3; 10%), а также в случае высыпаний неустановленной этиологии (n=2; 6,7%), представленных узлами. В то же время IgG4+ отмечался у 7 из 9 (77%) больных ВКЛК из группы контроля. В связи с тем, что IgG4 был выявлен у большинства больных ВКЛК и практически отсутствовал у больных ДЛК, нами было сделано предположение о том, что тенденция к увеличению уровня экспрессии IgG4 при ДЛК может являться косвенным подтверждением трансформации процесса в В-клеточную лимфому кожи, что требует немедленной элиминации провоцирующего фактора.

Для доказательства сформулированной гипотезы мы постарались учесть все возможные нюансы математико-статистической обработки данных, применили релевантные критерии и необходимые для них поправки, рассчитали статистическую значимость и величину эффекта. Проводя настоящее исследование, мы понимали, что делать выводы о наличии каких-либо причинно-следственных или «достоверных» связях только лишь на основании статистически значимых результатов не совсем корректно. Дизайн исследования, соответствующий типу «случай-контроль», зачастую применяется для обретения соответствующих ориентиров, которые открывают возможности проведения дальнейших исследований, построенных с учетом более строгих научных методов исследования. Иными словами, подобный вид исследования может помочь наметить путь, открывающий возможность для разработки более сложных алгоритмов исследования. Таким образом, цель для дальнейших исследований остается прежней – подтверждение патофизиологической связи между фактором риска (IgG4) и исходом (ВКЛК/ДЛК). Полученные же результаты нашего исследования указывают на то, что наличие у человека IgG4 может выступать одним из факторов риска для развития ВКЛК.

Обнаружено, что нулевая гипотеза об отсутствии связи между параметром IgG4+ и исходом (ВКЛК) может быть отвергнута с вероятностью $p = 0,002$ (при критическом уровне значимости $p = 0,05$) в случае применения поправки Йейтса на критерий χ^2 Пирсона ($\chi^2 = 9,438$, $df = 1$, $p = 0,002$), с вероятностью $p = 0,0013$ в

случае применения точного критерия Фишера ($p = 0,0013$). Иными словами, вероятность того, что утверждение «наличие фактора риска (IgG4+) ассоциировано с развитием злокачественного процесса (ВКЛК)» окажется ошибочным, составляет всего 0,2% в случае применения поправки Йейтса на критерий χ^2 Пирсона и 0,13% по точному критерию Фишера (при допустимой вероятности ошибки 5%).

Расчет величины эффекта показал, что между фактором риска (IgG4+) и исходом (ВКЛК) обнаружена относительно сильная статистически значимая связь ($\phi = 0,558$, $p = 0,000...1$; $V = 0,558$, $p = 0,000...1$).

В настоящей работе было также продемонстрировано, что точность верификации ДЛК при оценке IgG4 в качестве дополнительного диагностического маркера повышается на 27,5% ($U = 0,275$, $p = 0,001$).

Применение всех используемых нами математико-статистических критериев указало на сильную взаимосвязь между наличием параметра IgG4 (IgG4+) и ВКЛК. На основании того, что наличие фактора риска (IgG4) ассоциировано с развитием ВКЛК, мы предполагаем, что IgG4 может являться одним из факторов риска ее развития и выступать дополнительным дифференциально-диагностическим маркером. Проверка предположения о наличии причинно-следственной связи между настоящими переменными, во-первых, является прерогативой более строгих научных методов исследования, в основе которых лежит анализ не только качественных переменных, а, во-вторых, требует проведения дальнейших исследований, по возможности исключающих влияния вмешивающихся факторов. Поскольку тенденция к наличию IgG4 при ДЛК может косвенно свидетельствовать о потенциально возможной трансформации доброкачественного процесса в злокачественный, возможность определить диагностическую роль IgG4 в развитии ВКЛК представляет особый интерес для данной области знания.

Лечение ДЛК по-прежнему представляет значительные трудности в связи с эстетической неприемлемостью, недостаточной эффективностью или низким профилем безопасности имеющихся терапевтических возможностей в современном арсенале врачей, что обуславливает необходимость появления новых способов лечения ДЛК, одним из которых может стать фотодинамическая терапия.

Механизм ее действия основан на взаимодействии фотосенсибилизатора, накопленного в очаге поражения, и света с длиной волны, соответствующей пику его поглощения. Облучение очага поражения приводит к активации провоспалительных цитокинов, матриксных металлопротеиназ и последующему повреждению патологических клеток. Мы разработали и применили методику ФДТ ДЛК. На очаг поражения предварительно наносился фотосенсибилизатор хлорин Е6 из расчета 1 мл геля на 2 см² под окклюзионную пленку в темном помещении с экспозицией 60 минут, затем проводилось облучение очага диодной лампой с длиной волны 660 ± 2 нм (красный свет) в течение 40 минут. Сеансы ФДТ проводились с частотой 1 раз в неделю до полного очищения кожных покровов. Под нашим наблюдением находились 35 больных верифицированной ДЛК, у 29 (83%) из которых патологический процесс был резистентен к назначаемым ранее местным ГКС-средствам и ингибиторам кальциневрина.

Все больные получали ФДТ по методике облучения красным светом мощностью 120 мВ в течение 40 минут 1 раз в неделю. Суммарное количество процедур варьировалось в каждом конкретном случае в зависимости от динамики улучшения клинической картины. Лечение проводилось до достижения полного очищения кожных покровов от высыпаний. После первого сеанса ФДТ незначительное улучшение было достигнуто у 6 (17%) больных, улучшение – у 3 (8,6%), значительное улучшение – у 1 (2,8%) больного, у 25 (71,4%) больных эффект отсутствовал. После второго сеанса в одном случае (2,8%) удалось достичь клинической ремиссии, еще в 11 (31,4%) – незначительного улучшения, в 4 (11,4%) – улучшения, в 2 (5,7%) – значительного улучшения, в 17 (48,6%) – эффект отсутствовал. Контрольной точкой, определяющей дальнейшую тактику ведения пациентов, явилась третья процедура ФДТ: в случае отсутствия положительной динамики (n=8; 23%) или незначительной эффективности (n=7; 20%) дополнительно назначались внутриочаговые или внутримышечные инъекции дипроспана. Вместе с тем, после 3 сеансов монотерапии ФДТ улучшение отмечалось у 9 (25,7%), значительное улучшение - у 8 (23%), клиническая ремиссия – у 3 (8,6%) больных. Присоединение дипроспана в основном потребовалось

больным с распространенными (n=7; 20%) высыпаниями. Кроме того, ГКС назначался в редких случаях бляшек (n=2; 5,7%) и папул (n=4; 11,4%), резистентных к ФДТ, а также 2 (5,7%) из 3 больных, у которых клиническая картина ДЛК была представлена солитарными узлами.

Присоединение к ФДТ инъекций дипроспана (n=15) после третьей недели терапии привело к резко положительной динамике процесса. Так, клиническая ремиссия была достигнута у почти 90% пациентов на 7-й неделе лечения (ФДТ №6 + дипроспан №3). Двум больным (6%) ДЛК с узлами на волосистой части головы понадобилось 4 недели сочетанного применения дипроспана (№ 4) и ФДТ (№ 7) для полного очищения кожных покровов. Пациентам, получавшим монотерапию ФДТ (n=20), для достижения клинической ремиссии требовалось в среднем от 3 до 6 сеансов облучения.

Таким образом, фотодинамическая терапия является высокоэффективным методом лечения ДЛК, однако при распространенных высыпаниях, когда площадь освещения диодной лампой аппарата ФДТ не соответствует площади очага кожного поражения, и в резистентных случаях предпочтительно применение комбинированной терапии ФДТ в сочетании с инъекциями дипроспана. Вместе с тем, ФДТ остается методом выбора при наличии у пациентов стероидофобии или противопоказаний к назначению глюкокортикостероидов.

Все больные отметили хорошую переносимость ФДТ. Среди побочных эффектов сразу после процедуры у некоторых больных отмечались эритема в месте воздействия красного света (n=8; 23%) и легкое головокружение (n=6; 17%), однако эти реакции самостоятельно проходили в течение 30-40 минут. Больные, получавшие внутриочаговые инъекции дипроспана, жаловались на болезненность в местах инъекций (n=3; 20%), при внутримышечном введении - на эпизоды кратковременного повышения артериального давления (n=2; 13%) и повышение веса (n=4; 27%). Наблюдавшиеся побочные эффекты были незначительными и не требовали досрочного прекращения лечения.

Выживаемость проведенной терапии оценивалась в ходе динамического наблюдения за больными в течение года. Клиническая ремиссия сохранялась в

94.3% (33 из 35) случаев. Однако у двух больных, получавших комбинированную терапию ФДТ в сочетании с дипроспаном, с идиопатической ДЛК, представленной крупными узлами, локализованными на волосистой части головы, наблюдался рецидив процесса в среднем через месяц. Несмотря на то, что при проведении повторных биопсий данных в пользу В-лимфомы кожи получено не было, стоит отметить, что подобное упорное течение ДЛК может свидетельствовать о возможном перерождении процесса в В-лимфому кожи, что косвенно подтверждается выявлением IgG4+ клеток, сомнительной поликлональной реаранжировкой по IgH у этих больных и требует обязательного наблюдения в динамике.

Таким образом, фотодинамическая терапия ДЛК продемонстрировала высокую эффективность и безопасность; неинвазивный характер процедуры делает ее методом выбора при локализации ДЛК в эстетически значимых зонах, а также позволяет снизить или исключить необоснованное применение глюкокортикостероидных средств, способствуя повышению приверженности пациентов лечению и значительному улучшению качества их жизни.

ВЫВОДЫ

1. Результаты, полученные в ходе проведения клинико-анамнестического и патоморфологического исследований, информативны при дифференциальной диагностике доброкачественной лимфоплазии кожи и таких дерматозов, как саркоидоз, ангиолимфоидная гиперплазия с эозинофилией, эозинофильной гранулемой, однако не позволяют исключить В-клеточную лимфому кожи. При наличии узловатых высыпаний необходимо неоднократное проведение диагностических биопсий очага поражения.

2. Поликлональная экспрессия легких и тяжелых цепей иммуноглобулинов является важным признаком, с высокой вероятностью свидетельствующим о доброкачественном характере лимфопролиферативного процесса. В случае значительного преобладания одной из легких цепей и/или выявления В-клеточной моноклональности по тяжелой цепи иммуноглобулинов, а также при сомнительных результатах следует ориентироваться на характер клинического течения процесса и наблюдать за такими больными в динамике для исключения В-клеточной лимфомы кожи.

3. Обнаружена относительно сильная статистически значимая связь между выявлением IgG4+ при ВКЛК и IgG4- при ДЛК ($\phi = 0,558$, $p = 0,000...1$; $V = 0,558$, $p = 0,000...1$). Точность верификации ДЛК при оценке IgG4 в качестве дополнительного диагностического маркера повышается на 27,5% ($U = 0,275$, $p = 0,001$). Тенденция к выявлению IgG4+ может косвенно свидетельствовать об озлокачествлении лимфопролиферативного процесса. IgG4 может расцениваться как дополнительный дифференциально-диагностический маркер при разграничении доброкачественной лимфоплазии кожи и В-клеточной лимфомы кожи ($p=0,0013$). Изучение IgG4 обязательно должно проводиться у больных ДЛК, развившейся на красный татуировочный пигмент, или представленной узлами,

локализованными на лбу с переходом на волосистую часть головы (несмотря на подтверждение доброкачественного течения процесса клинико-анамнестическим, гистологическим, иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим методами).

4. Фотодинамическая монотерапия (n=20) продемонстрировала высокую эффективность и безопасность у больных доброкачественной лимфоплазией кожи, позволяя достичь полностью чистых кожных покровов в среднем за 3 (864 Дж) – 6 (1728 Дж) сеансов облучения ($T = 153$, $Z = -3,73$, $p = 0,000...1$). При резистентных к монотерапии ФДТ и/или распространенных высыпаниях эффективно присоединение внутриочаговых или внутримышечных инъекций суспензии бетаметазона (n=15) с резко положительной динамикой сразу после первого введения препарата и достижением клинической ремиссии в 100% случаев в результате 7 сеансов ФДТ (2016 Дж) и 4 инъекций суспензии бетаметазона ($T = 120$, $Z = -3,5$, $p = 0,000...1$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для верификации доброкачественной лимфоплазии кожи необходимо использовать комплекс диагностических мер, включающий клинико-anamnestическое, гистологическое, иммуногистохимическое, молекулярно-генетическое исследования и оценивать их результаты в совокупности. Однако полностью исключить злокачественную природу заболевания можно только при длительном динамическом наблюдении. В качестве дополнительного дифференциально-диагностического маркера следует использовать IgG4. Выявление IgG4+ может свидетельствовать о тенденции к трансформации ДЛК в ВКЛК, что требует по возможности немедленного удаления провоцирующего фактора.

2. В качестве высокоэффективного и безопасного метода лечения ДЛК, особенно при локализации высыпаний в эстетически значимых зонах, а также в случае наличия стероидофобии у пациентов или противопоказаний к рутинным терапевтическим методам, целесообразно назначение фотодинамической терапии по схеме еженедельного облучения диодной лампой с длиной волны 660 ± 2 нм (красный свет) мощностью 120 мВ (288 Дж) в течение 40 минут с предварительным нанесением фотосенсибилизатора хлорин Е6 из расчета 1 мл геля на 2 см^2 под окклюзионную пленку в темном помещении с экспозицией 60 минут. В случае упорного течения процесса и/или при распространенном характере высыпаний в дополнение к ФДТ эффективно присоединение внутриочаговых (0.5 мл/см^2) или внутримышечных (по 2 мл) инъекций суспензии бетаметазона (дипроспан) с недельным интервалом до достижения полного регресса высыпаний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анпилогова, Е.М. Эффективность фотодинамической терапии доброкачественной лимфоплазии кожи / Е.М. Анпилогова // Тезисы XIV Научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов Санкт-Петербургские чтения. – 2020. – С. 137-138.
2. Артемьева, К.А. Экспрессия иммуноглобулинов в эпителиальных опухолях человека и их потенциальная роль в канцерогенезе / И.М. Богданова, М.Н. Болтовская, О.В. Калюжин // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – Т.20, №1. – С.119–128. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-119-128>.
3. Вавилов, А.М. Первичные лимфомы кожи: фенотипическая характеристика основных клинических форм, классификации / А.М. Вавилов, Е.М. Лезвинская // Архив патологии. – 1998. - №2. - С. 3-7.
4. Галил-Оглы, Г.А. Диагностика кожных В-клеточных псевдолимфом / Г.А. Галил-Оглы, О.Ю. Олисова, А.М. Берщанская // Клиническая дерматология и венерология. – 2003. -Т.1, №1. -С. 45-50.
5. Горбунцов, В.В. Клинический случай кожной лимфоидной гиперплазии / В.В. Горбунцов, К.В. Романенко, А.Д. Дюдюн // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2019. -№ 3-4. - С. 87-90.
6. Грознова, А.А. / Дифференциальные возможности молекулярно-генетических методов определения клональности в диагностике злокачественных лимфом кожи, псевдолимфом кожи и параспориозов. А.А. Грознова // Автореф. дис....канд.мед.наук. М. - 2014.
7. Иванов, О.Л. Доброкачественная лимфоплазия кожи: успешное применение внутриочагового введения дипроспана / О.Л. Иванов, Н.С. Потехаев, О.Ю. Олисова, Н.П. Теплюк, В.В. Чикин, Н.Н. Потехаев, Д.С. Ткаченко // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 1999. - № 2. - С. 28-31.

8. Катина, М.А. Случай псевдолимфомы кожи (лимфоидной гиперплазии кожи) на фоне нелеченой чесотки / М.А. Катина, О.В. Лесничая // Вестник ВГМУ. - 2018. – Т.17, №3. - С. 76-83.
9. Королькова, Т.Н. Иммуноморфологическое исследование инфильтрата при опухолевой прогрессии у больных лимфомами кожи низкой степени злокачественности / Т.Н. Королькова // Журнал Дерматовенерологии и косметологии. – 1997. – №1. – С. 19-24.
10. Ламоткин, И.А. В-клеточные лимфомы кожи: 20-летний опыт наблюдения и лечения / И.А. Ламоткин, А.О. Рукавицын, В.В. Гладько, Г.Н. Тарасенко, В.Н. Волгин, Ю.Г. Тарасенко // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2017. – Т.20, №5. – С. 260-266.
11. Лезвинская, Е.М. Лимфопролиферативные опухоли кожи: руководство для врачей / Е.М. Лезвинская, А.М. Вавилов. – М.: Практическая медицина, 2010.
12. Молочков, А.В. Лимфома кожи / А.В. Молочков, А.М. Ковригина, А.В. Кильдюшевский, А.В. Караулов. – М.: Издательство БИНОМ, 2012.
13. Олисова, О.Ю. Новые возможности в лечении доброкачественной лимфопазии кожи / О.Ю. Олисова, Е.М. Анпилогова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2020. – Т.23, №1. – С. 17-22. doi: 10.17816/dv2020117-22
14. Олисова, О.Ю. Совершенствование диагностики и лечения доброкачественной лимфопазии кожи / О.Ю. Олисова, Е.М. Анпилогова, Х.С. Косумова, Е.Е. Никулина // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2021. – Т.24, №5. – С. 429-442. <https://doi.org/10.17816/dv96711>
15. Олисова, О.Ю. Фотодинамическая терапия доброкачественной лимфопазии кожи / О.Ю. Олисова, Е.М. Анпилогова // Эстетическая медицина. – 2021. – Т.20, №1, С.109-112.
16. Олисова, О.Ю. Сложности дифференциальной диагностики доброкачественной лимфопазии кожи / О.Ю. Олисова, Е.М. Анпилогова // Тезисы XIX Всероссийского Съезда дерматовенерологов и косметологов. – 2019. – С. 26.

17. Олисова, О.Ю. / Псевдолимфомы кожи (этиология, клиника, диагностика и лечение. О.Ю. Олисова // Автореф. дис....докт.мед.наук. М. - 2002.
18. Олисова, О.Ю. Диагностика и лечение псевдолимфом кожи / О.Ю. Олисова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2004. - №1. С. 11-14.
19. Олисова, О.Ю. Дифференциальная диагностика псевдолимфом кожи с локализацией на лице / О.Ю. Олисова // Пластическая хирургия и косметология. – 2011. - № 3. С. - 477-481.
20. Олисова, О.Ю. Доброкачественная лимфоплазия кожи в месте укуса насекомого / О.Ю. Олисова // Натуральная фармакология и косметология. – 2004. - № 5. - С. 41-42.
21. Олисова, О.Ю. Псевдолимфомы кожи на лице / О.Ю. Олисова, Е.В. Иванова // Эстетическая медицина. – 2006. – Т.5, №1. – С. 63-69.
22. Олисова, О.Ю. Псевдолимфомы кожи / О.Ю. Олисова, Н.С. Потекаев. – М.: Практика, 2013.
23. Олисова, О.Ю. Доброкачественная лимфоплазия кожи, развившаяся на месте татуировки / О.Ю. Олисова, Н.П. Теплюк, Л.Г. Гаранян, П.М. Пятилова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2015. – Т.18, №2. – С. 23-26.
24. Петров, С.В. Дифференциальный диагноз злокачественных лимфом и реактивных процессов. В кн.: Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. / С.В. Петров, Н.Т. Райхлин. - Казань, 2000.
25. Потекаев, Н.С. К лечению лимфоцитомы / Н.С. Потекаев, О.Ю. Олисова, Н.П. Теплюк, В.Б. Пинегин // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2011. - №6. – С. 9-11.
26. Потекаев, Н.С. Псевдолимфомы кожи / Н.С. Потекаев, Ю.В. Сергеев // МРЖ. – 1978. - № 11. – С.13-19.
27. Потекаев, Н.С. Постскабиозная лимфоплазия кожи / Н.С. Потекаев, О.Л. Иванов, Ю.В. Сергеев // Вестн. Дерматол. Венерол. – 1979. - № 7. – С. 36-40.

28. Потекаев, Н.С. Доброкачественная лимфоплазия кожи / Н.С. Потекаев, О.Л. Иванов, Ю.В. Сергеев // Вестн. Дерматол. Венерол. – 1980. - № 6. – С. 47-52.
29. Самцов, А.В. Клинические, гистологические и иммуногистохимические особенности лимфом кожи на современном этапе / А.В. Самцов, И.Э. Белоусова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2006. - №1. - С. 3–6.
30. Сокол, Е. В. Связанное с IgG4 заболевание и В-клеточная клоная лимфоидная пролиферация: описание двух клинических случаев и обзор литературы / Е.В. Сокол, В.И. Васильев, А.М. Ковригина, Т.Н. Сафонова, Е.Л. Насонов // Терапевтический архив. – 2015. – Т.87, №12. - С. 77-84.
31. Aalberse, R. How do we avoid developing allergy: modifications of the TH2 response from a B-cell perspective / R. Aalberse, T. Platts-Mills // J Allergy Clin Immunol. – 2004. - 113(5). – P.983–986.
32. Adcock, I. Glucocorticoids / I. Adcock, S. Mumby // Handb Exp Pharmacol. – 2017. – 237. – P.171-196. doi: 10.1007/164_2016_98.
33. Adler, B. Epidemiology and treatment of angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia (ALHE): a systematic review / B.Adler, A. Krausz, A. Minuti, J. Silverberg, H. Lev-Tov // J Am Acad Dermatol. – 2016. – 74. – P.506–12.
34. Allison, R. Photodynamic Therapy (PDT): PDT Mechanisms / R. Allison, K. Moghissi // Clin Endosc. - 2013 . - 46(1). – P.24-9. doi: 10.5946/ce.2013.46.1.24.
35. Arai, E. A review of 55 cases of cutaneous lymphoid hyperplasia: reassessment of the histopathologic findings leading to reclassification of 4 lesions as cutaneous marginal zone lymphoma and 19 as pseudolymphomatous folliculitis / E. Arai, M. Shimizu, T. Hirose // Hum Pathol. – 2005. - 36(5). – P.505-11. doi: 10.1016/j.humpath.2005.02.012.
36. Aydogan, K. Borrelial lymphocytoma cutis successfully treated with intralesional interferon-alpha-2A / K. Aydogan, S. Karadogan, S. Adim, S. Tunali // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2006. – 20. – P.1030-1032.
37. Bafverstedt, B. Lymphadenosis benigna cutis / B. Bafverstedt // Acta Derm Venereol. – 1943. - 24(11). – P.1-102.

38. Bailey, N. Molecular diagnostics of T-cell lymphoproliferative disorders / N. Bailey, K. Elenitoba-Johnson // *Cancer J.* – 2014. – 20. – P.48-60.
39. Baldassano, M. Cutaneous lymphoid hyperplasia and cutaneous marginal zone lymphoma: comparison of morphologic and immunophenotypic features / M. Baldassano, E. Bailey, J. Ferry, N. Harris, L. Duncan // *Am J Surg Pathol.* – 1999. - 23(1). – P.88-96. doi: 10.1097/00000478-199901000-00010.
40. Barbeau, M. Burden of atopic dermatitis in Canada / M. Barbeau, H. Bpharm // *Int J Dermatol.* – 2006. - 45(1). – P.31–6.
41. Bayer-Garner, I. Detection of clonality with kappa and lambda immunohistochemical analysis in cutaneous plasmacytomas / I. Bayer-Garner, V. Prieto, B. Smoller // *Arch Pathol Lab Med.* – 2004. - 128(6). – P.645-648.
42. Berking, C. Photodynamic therapy of necrobiosis lipoidica-a multicenter study of 18 patients / C. Berking, J. Hegyi, P. Arenberger, T. Ruzicka, G. Jemec // *Dermatology.* – 2009. – 218. – P.136-9.
43. Bianchini, R. AllergoOncology-IgG4 negatively influences the ADCP and drives macrophages to a regulatory phenotype: Implications for tumour-mediated immune tolerance / R. Bianchini, G. Jordakieva, A. Groschopf, J. Piehslinger, D. Reichhold, S. Jensen, et al. // *Allergy.* – 2019. – 74. – P.137–138.
44. Bluefarb, S. Lymphocytoma cutis. In: Cutaneous manifestations of the benign inflammatory reticuloses / S. Bluefarb. – Springfield (IL): C.C. Thomas, 1960.
45. Bos, B. Corticosteroid phobia (corticophobia) in parents of young children with atopic dermatitis and their health care providers / B. Bos, I. Antonescu, H. Osinga, S. Veenje, K. de Jong, T. de Vries // *Pediatr Dermatol.* – 2019. - 36(1). – P.100–4.
46. Bouchy, C. Hyperplasie lymphoïde chronique (pseudolymphome) sur l'encre rouge de tatouage [Cutaneous lymphoid hyperplasia (pseudolymphoma) on the red dye of a tattoo] / C. Gardair Bouchy, R. Kerdraon, N. Kluger, P. Armingaud, A. Wakosa, E. Estève // *Ann Pathol.* – 2013. - 33(4). – P.273-7. French. doi: 10.1016/j.annpat.2013.04.005.

47. Bouloc A. Polymerase chain reaction analysis of immunoglobulin gene rearrangement in cutaneous lymphoid hyperplasias. French Study Group for Cutaneous Lymphomas / A. Bouloc, M. Delfau-Larue, B. Lenormand, F. Meunier, J. Wechsler, et al. // *Arch Dermatol.* – 1999. - 135(2). – P.168-72. doi: 10.1001/archderm.135.2.168.
48. Bowman, E. Developmental switches in chemokine response profiles during B-cell differentiation and maturation / E. Bowman, J. Campbell, D. Soler, et al. // *J Exp Med.* – 2000. – 191. – P.1303-1318.
49. Brouwer, E. Predominance of IgG1 and IgG4 subclasses of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in patients with Wegener’s granulomatosis and clinically related disorders / E. Brouwer, J. Tervaert, G. Horst, M. Huitema, M. van der Giessen, P. Limburg, C. Kallenberg // *Clin Exp Immunol.* – 1991. - 83(3). – P.379–386.
50. Burg, G. Cutaneous pseudolymphomas. In: Burg G, Kempf W, editors. *Cutaneous lymphomas* / G. Burg, W. Kempf, D. Kazakov. - London, UK: Taylor & Francis; 2005.
51. Burg, G. *Cutaneous lymphomas, pseudolymphomas, and related disorders* / G. Burg, O. Braun-Falco. - Berlin: Springer Verlag, 1983.
52. Cadera, E. NF-kappaB activity marks cells engaged in receptor editing / E. Cadera, F. Wan, R. Amin, H. Nolla, M. Lenardo, M. Schlissel // *J Exp Med.* – 2009. – 206. – P.1803-1816.
53. Cassisa, A. Primary Cutaneous Follicle Center Lymphoma Clear Cell Variant: Expanding the Spectrum of Cutaneous Clear Cell Neoplasms / A. Cassisa, F. Colpan, R. Rinaldi, L. Cima // *Am J Dermatopathol.* – 2018. - 40(11). – P.849-853. doi: 10.1097/DAD.0000000000001195.
54. Cerroni, L. Diagnostic immunohistology: cutaneous lymphomas and pseudolymphomas / L. Cerroni, H. Kerl // *Semin Cutan Med Surg.* – 1999. - 18(1). – P.64-70. doi: 10.1016/s1085-5629(99)80010-8.
55. Cerroni, L. Specific cutaneous infiltrates of B-cell chronic lymphocytic leukemia: a clinicopathologic and prognostic study of 42 patients / L. Cerroni, P. Zenahlik,

- G. Höfler, S. Kaddu, J. Smolle, H. Kerl // *Am J Surg Pathol.* – 1996. - 20(8). – P.1000-10. doi: 10.1097/00000478-199608000-00009.
56. Cerroni, L. Laser dissection of single lymphocytes and PCR-analysis in the diagnosis of cutaneous lymphoma / L. Cerroni, G. Minkus, B. Putz et al. // *Br J Dermatol.* – 1997. – 136. – P.743-746.
57. Cesinaro, A. Granuloma faciale: a cutaneous lesion sharing features with IgG4-associated sclerosing diseases / A. Cesinaro, S. Lonardi, F. Facchetti // *Am J Surg Pathol.* – 2013. – 37. – P.66–73.
58. Charli-Joseph, Y. Approach to Cutaneous Lymphoid Infiltrates: When to Consider Lymphoma? / Y. Charli-Joseph, M. Gatica-Torres, L. Pincus // *Indian J Dermatol.* – 2016. - 61(4). – P.351-74. doi: 10.4103/0019-5154.185698.
59. Cheuk, W. IgG4- related sclerosing disease: a potential new etiology of cutaneous pseudolymphoma / W. Cheuk, K. Lee, L. Chong, S. Yuen, J. Chan // *Am J Surg Pathol.* – 2009. - 33(11). – P.1713–1719.
60. Cheuk, W. Idiopathic cervical fibrosis – a new member of IgG4-related sclerosing diseases: report of 4 cases, 1 complicated by composite lymphoma / W. Cheuk, F. Tam, A. Chan, I. Luk, A. Yuen, W. Chan, et al. // *Am J Surg Pathol.* – 2010. - 34(11). – P.1678–1685.
61. Cheuk, W. Ocular adnexal lymphoma associated with IgG4+ chronic sclerosing dacryoadenitis: a previously undescribed complication of IgG4-related sclerosing disease / W. Cheuk, H. Yuen, A. Chan, L. Shih, T. Kuo, M. Ma, et al. // *Am J Surg Pathol.* – 2008. - 32(8). – P.1159– 1167.
62. Choi, E. Corticosteroid phobia: a questionnaire study using TOPICOP score / E. Choi, N. Chandran, C. Tan // *Singapore Med J.* – 2020. - 61(3). – P.149-153. doi: 10.11622/smedj.2019110.
63. Choi, Y. Photodynamic therapy for psoriasis / Y. Choi, L. Adalzadeh, J. Wu // *The Journal of dermatological treatment.* – 2015. - 26(3). – P.202-7.
64. Choi, M. Clinical and histopathological characteristics of cutaneous lymphoid hyperplasia: a comparative study according to causative factors / M. Choi, K. Lee,

- D. Lim, C. Won, S. Chang, M. Lee, et al. // *J Clin Med.* – 2020. - 9(4). – P.1217. doi: 10.3390/jcm9041217.
65. Choi, M. A case of cutaneous lymphoid hyperplasia after hyaluronic acid filler injection and fat grafting / M. Choi, C. Won, S. Chang, M. Lee, J. Choi, W. Lee // *Australas J Dermatol.* – 2019. - 60(1). - e71-73. doi: 10.1111/ajd.12907.
66. Comfere, N. Views of dermatopathologists about clonality assays in the diagnosis of cutaneous T-cell and B-cell lymphoproliferative disorders / N. Comfere, U. Sundram, M. Hurley, B. Swick // *J Cutan Pathol.* – 2018. - 45(1). – P.39-47. doi: 10.1111/cup.13072.
67. Dadban, A. Cutaneous lymphoid hyperplasia on a preexistent melanocytic nevus / A. Dadban, F. Truchetet // *Dermatology.* – 2008. - 217(3). – P.199-200. doi: 10.1159/000141650.
68. D'Arena, G. Leg Type Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma / G. D'Arena, G. Galdo, V. Lalinga, A. Miraglia, G. Pietrantuono, P. Musto, et al. // *Indian J Hematol Blood Transfus.* – 2019. - 35(2). – P.378-379. doi: 10.1007/s12288-018-1036-8.
69. Darlenski, R. Photodynamic therapy in dermatology: past, present, and future / R. Darlenski, J. Fluhr // *J Biomed Opt.* – 2013. - 18(6). – P.061208. doi: 10.1117/1.JBO.18.6.061208.
70. Davies, A. Human IgG4: a structural perspective / A. Davies, B. Sutton // *Immunol Rev.* – 2015. - 268(1). – P.139-59. doi: 10.1111/imr.12349.
71. Del Alcázar Viladomiu, E. A reddish nodule on the nose / E. Del Alcázar Viladomiu, M. Gutiérrez Tamara, C. Morán, A. Tuneu Valls // *Int J Dermatol.* – 2015. - 54(1). – P.19-20. doi: 10.1111/ijd.12610.
72. Della-Torre, E. Immunology of IgG4-related disease / E. Della-Torre, M. Lanzillotta, C. Doglioni // *Clin Exp Immunol.* – 2015. - 181(2). – P.191-206. doi: 10.1111/cei.12641.
73. Deshpande, V. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease / V. Deshpande, Y. Zen, J. Chan, E. Yi, Y. Sato, T. Yoshino, et al. // *Modern Pathol.* – 2012. - 25(9). – P.1181-1192.

74. Dionyssopoulos, A. T- and B-cutaneous pseudolymphomas treated by surgical excision and immediate reconstruction / A. Dionyssopoulos, I. Mandekou-Lefaki, F. Delli, D. Kourtis, A. Nikolis, et al. // *Dermatol Surg.* – 2006. – 32. – P.1526–1529.
75. Dodiuk-Gad, R. Systemic glucocorticoids: important issues and practical guidelines for the dermatologist / R. Dodiuk-Gad, S. Ish-Shalom, S. Shear // *Int J Dermatol.* – 2015. - 54(6). – P.723-9. doi: 10.1111/ijd.12642.
76. Ebrahim, A. Hematologic malignancies: newer strategies to counter the BCL-2 protein / A. Ebrahim, H. Sabbagh, A. Liddane, A. Raufi, M. Kandouz, A. Al-Katib // *J Cancer Res Clin Oncol.* – 2016. - 142(9). – P.2013-22. doi: 10.1007/s00432-016-2144-1.
77. Egawa, G. Role of Lymphoid Structure in Skin Immunity / G. Egawa, K. Kabashima // *Curr Top Microbiol Immunol.* – 2020. – 426. – P.65-82. doi: 10.1007/82_2020_206.
78. Fan L. Photodynamic therapy for rosacea in Chinese patients / L. Fan, R. Yin, T. Lan, M. Hamblin // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* – 2018. – 24. – P.82-87. doi: 10.1016/j.pdpdt.2018.08.005.
79. Fernandez-Flores A. The role of IgG4 in cutaneous pathology / A. Fernandez-Flores // *Rom J Morphol Embryol.* – 2012. - 53(2). – P.221-31.
80. Fernandez-Faith, E. Cutaneous sarcoidosis: differential diagnosis / E. Fernandez-Faith, J. McDonnell // *Clin Dermatol.* – 2007. - 25(3). – P. 276-87. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.03.004.
81. Fernandez-Guarino, M. Plaque-phase mycosis fungoides treated with photodynamic therapy: results in 12 patients / M. Fernandez-Guarino, A. Harto, B. Perez-Garcia, C. Montull, E. De Las Heras, P. Jaen P. // *Actas Dermosifilogr.* – 2010. – 101. – P.785-91.
82. Garcia, C. Cutaneous follicular lymphoma / C. Garcia, L. Weiss, R. Warnke, G. Wood // *Am J Surg Pathol.* – 1986. - 10(7). – P.454-63. doi: 10.1097/00000478-198607000-00002.

83. Gerner, T. Healthcare utilization in Danish children with atopic dermatitis and parental topical corticosteroid phobia / T. Gerner, J. Haugaard, C. Vestergaard, M. Deleuran, G. Jemec, C. Mortz, et al. // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2021. - 32(2). – P.331–41.
84. Gilliam, A. Cutaneous lymphoid hyperplasias / A. Gilliam, G. Wood // *Semin Cutan Med Surg.* – 2000. - 19(2). – P. 133-41. doi: 10.1016/s1085-5629(00)80011-5.
85. Gonzales, F. Monitoring of topical corticosteroid phobia in a population of parents with children with atopic dermatitis using the TOPICOP / F. Gonzales, N. Ramdane, C. Delebarre-Sauvage, P. Modiano, A. Duhamel, A. Lasek // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2017. - 31(3). - e172–4.
86. Griffin, L. Photodynamic Therapy and Non-Melanoma Skin Cancer / L. Griffin, J. Lear J. // *Cancers (Basel).* – 2016. - 8(10). – P.98. doi: 10.3390/cancers8100098.
87. Hammer, E. Immunophenotypic and genotypic analysis in cutaneous lymphoid hyperplasias / E. Hammer, O. Sanguenza, P. Suwanjindar, C. White, R. Braziel // *J Am Acad Dermatol.* – 1993. - 28(3). – P.426-33. doi: 10.1016/0190-9622(93)70063-y.
88. Hardin, J. Light chain restriction confined to lower portions of cutaneous lymphocytic proliferations: a potential diagnostic pitfall / J. Hardin, B. Barrows, J. Duff, et al // *J Cutan Pathol.* – 2014. - 41(12). – P. 978-980.
89. Harshyne, L. Serum exosomes and cytokines promote a T-helper cell type 2 environment in the peripheral blood of glioblastoma patients / L. Harshyne, B. Nascia, L. Kenyon, D. Andrews, D. Hooper // *Neuro Oncol.* – 2016. – 18. – P.206–215.
90. Hasan, M. Idiopathic lymphocytoma cutis: a diagnostic dilemma / M. Hasan, M. Shahid, M. Varshney, A. Mubeen, K. Gaur // *BMJ Case Rep.* – 2011. doi: 10.1136/bcr.12.2010.3662.
91. Hristov, A. Kappa and lambda immunohistochemistry and in situ hybridization in the evaluation of atypical cutaneous lymphoid infiltrates / A. Hristov, N. Comfere,

- C. Vidal, U. Sundram // *J Cutan Pathol.* – 2020. - 47(11). – P. 1103-1110. doi: 10.1111/cup.13858.
92. Hussein, M. Cutaneous pseudolymphomas: inflammatory reactive proliferations / M. Hussein // *Expert Rev Hematol.* – 2013. - 6(6). – P.13-33. doi: 10.1586/17474086.2013.845000.
93. Jerjes, W. Photodynamic therapy in the management of actinic keratosis: Retrospective evaluation of outcome / W. Jerjes, Z. Hamdoon, A. Abdulkareem, C. Hopper // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* – 2017. – 17. – P. 200-204. doi: 10.1016/j.pdpdt.2016.04.017.
94. Kandhari, R. Borrelial lymphocytoma cutis: a diagnostic dilemma / R. Kandhari, S. Kandhari, S. Jain // *Indian J Dermatol.* – 2014. - 59(6). – P. 595-7. doi: 10.4103/0019-5154.143530.
95. Karagiannis, P. Elevated IgG4 in patient circulation is associated with the risk of disease progression in melanoma / P. Karagiannis, F. Villanova, D. Josephs, et al // *Oncoimmunology.* – 2015. – 4. - e1032492.
96. Kempf, W. Cutaneous lymphomas: an update. Part 2: B-cell lymphomas and related conditions / W. Kempf, D. Kazakov, C. Mitteldorf // *Am J Dermatopathol.* – 2014. - 36(3). – P.197-208. doi: 10.1097/DAD.0b013e318289b20e.
97. Kempf, W. Pathologic Diagnosis of Cutaneous Lymphomas / W. Kempf, C. Mitteldorf // *Dermatol Clin.* – 2015. - 33(4). – P.655-81. doi: 10.1016/j.det.2015.05.002.
98. Kempf, W. Cutaneous lymphomas-An update 2019 / W. Kempf, A. Zimmermann, C. Mitteldorf // *Hematol Oncol.* – 2019. - 37. – P.43-47. doi: 10.1002/hon.2584.
99. Khelifa, E. Cutaneous pseudolymphomas after leech therapy / E. Khelifa, G. Kaya, E. Laffitte // *J Dermatol.* – 2013. - 40(8). – P.674-5. doi: 10.1111/1346-8138.12198.
100. Kimura, Y. Pathologic significance of immunoglobulin G4-positive plasma cells in extrahepatic cholangiocarcinoma / Y. Kimura, K. Harada, Y. Nakanuma // *Hum. Pathol.* – 2012. – 43. – P.2149–2156.

101. Kluger, N. Cutaneous lymphoid hyperplasia (pseudolymphoma) in tattoos: a case series of seven patients / N. Kluger, C. Vermeulen, P. Moguelet, H. Cotten, M. Koeb, B. Balme, T. Fusade // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010. - 24(2). – P.208-13. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03305.x.
102. Koh, W. Cutaneous pseudolymphoma occurring after traumatic implantation of a foreign red pigment / W. Koh, Y. Tay, M. Koh, C. Sim // *Singapore Med J*. – 2013. - 54(5). – P.100-1. doi: 10.11622/smedj.2013063.
103. Kokovic I. Diagnostic value of immunoglobulin κ light chain gene rearrangement analysis in B-cell lymphomas / I. Kokovic, B. Jezersek Novakovic, S. Novakovic // *Int J Oncol*. – 2015. - 46(3). – P.953-62. doi: 10.3892/ijo.2014.2790.
104. Koneczny, I. Update on IgG4-mediated autoimmune diseases: New insights and new family members / I. Koneczny // *Autoimmun Rev*. – 2020. - 19(10). – P.102646. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102646.
105. Kuflik, A. Lymphocytoma cutis: a series of five patients successfully treated with cryosurgery / A. Kuflik, R. Schwartz // *J Am Acad Dermatol*. – 1992. – 26. – P.449-452.
106. Kulow, B. Progression of cutaneous B-cell pseudolymphoma to cutaneous B-cell lymphoma / B. Kulow, H. Cualing, P. Steele, J. VanHorn, J. Breneman, D. Mutasim, et al // *J Cutan Med Surg*. – 2002. - 6(6). – P.519-28. doi: 10.1007/s10227-001-0133-7.
107. Langerak, A. EuroClonality/ BIOMED-2 guidelines for interpretation and reporting of Ig/TCR clonality testing in suspected lymphoproliferations / P. Groenen, M. Bruggemann et al // *Leukemia*. – 2012. – 26. – P. 2159-71.
108. Lanzillotta, M. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease / M. Lanzillotta, G. Mancuso, E. Della-Torre // *BMJ*. – 2020. – 369. - e1067. doi: 10.1136/bmj.m1067.
109. LeBoit, P. Cutaneous lymphocytic infiltrates / P. LeBoit // *Am J Dermatopathol*. – 2005. – 27. – P.182-4.
110. Lever, W. Histopathology of the skin. 4-th ed. / W. Lever . - London and Philadelphia, 1967: 736-767.

111. Lin W. Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 118 Chinese patients / W. Lin, S. Lu, H. Chen H, et al // *Rheumatology (Oxford)*. – 2015. – 54. – P.1982-90.
112. Liu, Q. Immunoglobulin G4 (IgG4)-positive plasma cell infiltration is associated with the clinicopathologic traits and prognosis of pancreatic cancer after curative resection / Q. Liu, Z. Niu, Y. Li, M. Wang, B. Pan, Z. Lu, et al // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2016. – 65. – P.931–940.
113. Liyanage, C. Corticosteroids in management of anaphylaxis; a systematic review of evidence / C. Liyanage, P. Galappaththy, S. Seneviratne // *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* – 2017. - 49(5). – P. 196-207. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.15.
114. Lu, C. The value of detecting immunoglobulin gene rearrangements in the diagnosis of B-cell lymphoma / C.Lu, Q. He, W. Zhu, C. Fu, J. Zhou, Y. Tao, et al // *Oncotarget.* – 2017. - 8(44). – P.77009-77019. doi: 10.18632/oncotarget.20330.
115. Magro, C. Automated kappa and lambda light chain mRNA expression for the assessment of B-cell clonality in cutaneous B-cell infiltrates: its utility and diagnostic application / C. Magro, A. Crowson, P. Porcu, G. Nuovo // *J Cutan Pathol.* – 2003. - 30(8). – P.504-511.
116. Mahmood, F. Recalcitrant lymphocytoma cutis successfully treated with mycophenolate mofetil / F. Mahmood, I. Teo, M. Kirchhof // *SAGE Open Med Case Rep.* – 2021. – 9. – P.2050313X211025104. doi: 10.1177/2050313X211025104.
117. Makhecha, M. Cutaneous Pseudolymphoma Secondary to Facial Thread Lift Procedure / M. Makhecha, T. Singh, T. Yadav, M. Atawane // *Indian Dermatol Online J.* – 2019. - 10(3). – P.322-324. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_166_18.
118. Marchesi, A. Tattoo ink-related cutaneous pseudolymphoma: a rare but significant complication. Case report and review of the literature / A. Marchesi, P. Parodi, M. Brioschi, M. Marchesi, B. Bruni, M. Cangini, et al // *Aesthetic Plast Surg.* – 2014. - 38(2). – P.471-8. doi: 10.1007/s00266-014-0287-5.
119. Marinelli, M. Immunoglobulin gene rearrangements in Chinese and Italian patients with chronic lymphocytic leukemia / M. Marinelli, C. Ilari, Y. Xia, I. Del Giudice,

- L. Cafforio, I. Della Starza, et al // *Oncotarget*. – 2016. – 7. – P.20520-20531. doi: 10.18632/oncotarget.7819
120. Martin, S. Treatment of cutaneous lymphoid hyperplasia with the monoclonal anti-CD20 antibody rituximab / S. Martin, M. Duvic // *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk*. – 2011. - 11(3). – P. 286-8. doi: 10.1016/j.clml.2011.03.017.
121. Medeiros, L. Overview of the role of molecular methods in the diagnosis of malignant lymphomas / L. Medeiros, J. Carr // *Arch Pathol Lab Med*. – 1999. - 123(12). – P.1189-207.
122. Meffre, E. B-cell tolerance checkpoints in health and autoimmunity / E. Meffre, H. Wardemann // *Curr Opin Immunol*. – 2008. – 20. – P. 632-638.
123. Mehta, V. Lymphocytoma cutis following excision arthroplasty / V. Mehta, C. Balachandran, S. Hameed // *Indian J Dermatol*. – 2011. - 56(1). – P. 104-6. doi: 10.4103/0019-5154.77569.
124. Melotti, C. Polymerase chain reaction-Based clonality analysis of cutaneous b-cell lymphoproliferative processes / C. Melotti, M. Amary, M. Sotto, T. Diss, J. Sanches // *Clinics*. – 2010. - 65(1). – P.53-60. doi: 10.1590/S1807-59322010000100009
125. Miguel, D. Treatment of Cutaneous Pseudolymphoma: A Systematic Review / D. Miguel, M. Peckruhn, P. Elsner // *Acta Derm Venereol*. – 2018. - 98(3). – P.310-317. doi: 10.2340/00015555-2841.
126. Mikasa, K. Topical 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy for the treatment of a patient with cutaneous pseudolymphoma / K. Mikasa, D. Watanabe, C. Kondo, Y. Tamada, Y. Matsumoto // *J. Am. Acad. Dermatol*. – 2005. - 53(5). – P.911-2.
127. Minca, E. Detection of immunoglobulin light-chain restriction in cutaneous B-cell lymphomas by ultrasensitive bright-field mRNA in situ hybridization / E. Minca, H. Wang, Z. Wang, et al // *J Cutan Pathol*. – 2015. - 42(2). – P.82-89.
128. Mitteldorf, C. Cutaneous pseudolymphoma-A review on the spectrum and a proposal for a new classification / C. Mitteldorf, W. Kempf W. // *J Cutan Pathol*. – 2020. - 47(1). – P.76-97. doi: 10.1111/cup.13532.

129. Mitteldorf, C. Cutaneous Pseudolymphoma / C. Mitteldorf, W. Kempf // *Surg Pathol Clin.* – 2017. - 10(2). – P. 455-476. doi: 10.1016/j.path.2017.01.002.
130. Miyatani, K. A high number of IgG4- positive cells in gastric cancer tissue is associated with tumor progression and poor prognosis / K. Miyatani, H. Saito, Y. Murakami Y. et al // *Virchows Arch.* – 2016. – P. 468-549.
131. Moharrami, G. Detection of immunoglobulin IGH gene rearrangements on formalin-fixed, paraffin embedded tissue in lymphoid malignancies / G. Moharrami, S. Ghorbian, M. Seifi, M. Estiar, A. Fakhrjoo, M. Sakhinia, E. Sakhinia // *Cell Mol Biol (Noisy-le- grand).* – 2014. – 60. – P.43-47.
132. Mori, M. Topical photodynamic therapy for primary cutaneous B-cell lymphoma: a pilot study / M. Mori, P. Campolmi, L. Mavilia, R. Rossi, P. Cappugi, N. Pimpinelli // *J Am Acad Dermatol.* – 2006. - 54(3). – P. 524-6. doi: 10.1016/j.jaad.2005.10.016.
133. Morton, C. European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 Part 1: treatment delivery and established indications - actinic keratoses, Bowen's disease and basal cell carcinomas / C. Morton, R. Szeimies, N. Basset-Séguin, P. Calzavara-Pinton, Y. Gilaberte, M. Haedersdal et al // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2019. - 33(12). – P.2225-2238. doi: 10.1111/jdv.16017.
134. Morton, C. European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 Part 2: emerging indications - field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective dermatoses / C. Morton, R. Szeimies, N. Basset-Séguin, P. Calzavara-Pinton, Y. Gilaberte, M. Haedersdal et al // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2020. - 34(1). – P.17-29. doi: 10.1111/jdv.16044.
135. Nakayama, F. Immunoglobulin gene analysis of cutaneous pseudolymphoma by polymerase chain reaction / F. Nakayama, K. Kurosu, N. Yumoto, A. Mikata // *J Dermatol.* – 1995. - 22(6). – P.403-10. doi: 10.1111/j.1346-8138.1995.tb03414.x.
136. Navarro-Triviño, F. Cutaneous lymphoid hyperplasia caused by cosmetic lip tattoo successfully treated with tacrolimus 0.1% ointment / F. Navarro-Triviño, M. Naranjo-Diaz, R. Ruiz-Villaverde // *Contact Dermatitis.* - 2021. - 84(4). – P.270-272. doi: 10.1111/cod.13726.

137. Nihal, M. Cutaneous lymphoid hyperplasia: a lymphoproliferative continuum with lymphomatous potential / M. Nihal, D. Mikkola, N. Horvath, A. Gilliam, S. Stevens, T. Spiro // *Hum Pathol.* – 2003. - 34(6). – P.617-22. doi: 10.1016/s0046-8177(03)00075-3.
138. Niiro, H. Regulation of B-cell fate by antigen-receptor signals / H. Niiro, E. Clark // *Nat Rev Immunol.* – 2002. - 2(12). – P. 945-56. doi: 10.1038/nri955.
139. Olisova, O. Yu. Efficacy of chlorine photodynamic therapy in cutaneous lymphoid hyperplasia / O.Yu. Olisova, E.M. Anpilogova // *Dermatol Ther.* – 2020. - 33(6). - e13938. doi: 10.1111/dth.13938.
140. Olisova, O.Yu. Successful treatment of cutaneous B-cell pseudolymphoma with photodynamic therapy /O.Yu. Olisova, E.M. Anpilogova // *International Journal of Women's Dermatology.* 2020. 6(3):224-225.doi:10.1016/j.ijwd.2020.03.011
141. Oliveira, E. Lymphocytoma cutis-case report / E. Oliveira, G. Badiale, M. Moraes // *An Bras Dermatol.* – 2013. – 88. – P. 128-31. doi: 10.1590/abd1806-4841.20132320.
142. Olsen, T. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: a clinicopathologic study of 116 patients / T. Olsen, E. Helwig // *J Am Acad Dermatol.* – 1985. – 12. – P.781–96.
143. O'Neill, J. ALA-PDT for the treatment of cutaneous pseudolymphoma: a case report / J. O'Neill, S. Fien, N. Zeitouni // *J Drugs Dermatol.* – 2010. - 9(6). – P. 688-9.
144. Ono, S. Proposal of inducible skin-associated lymphoid tissue (iSALT) / S. Ono, K. Kabashima K // *Exp Dermatol.* – 2015. - 24(8). – P.630-1. doi: 10.1111/exd.12716.
145. Ortonne, N. Granuloma faciale: a clinicopathologic study of 66 patients / N. Ortonne, J. Wechsler, M. Bagot, E. Grosshans, B. Cribier // *J Am Acad Dermatol.* – 2005. – 53. – P.1002–9.
146. Pariser, D. Photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate 80 mg g(-1) for severe facial acne vulgaris: a randomized vehicle-controlled study / D. Pariser, L.

- Eichenfield, M. Bukhalo, G. Waterman, M. Jarratt // *The British journal of dermatology*. – 2016. - 174(4). – P. 770-7.
147. Patrizi, A. Tattoo-induced Pseudolymphomatous reaction and its Successful Treatment with Hydroxychloroquine / A. Patrizi, B. Raone, F. Savoia, F. Bacci, A. Pileri, C. Gurioli, I. Neri // *Acta derm Venereol*. – 2009. – 89. – P.327-8.
148. Ploysangam, T. Cutaneous pseudolymphomas / T. Ploysangam, D. Breneman, D. Mutasim // *J Am Acad Dermatol*. – 1998. – 38. – P.877-95. doi: 10.1016/s0190-9622(98)70154-9.
149. Poopak, B. Pattern of immunoglobulin and T-cell receptor-delta/gamma gene rearrangements in Iranian children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia / B. Poopak, N. Saki, A. Purfatholah, H. Najmabadi, Y. Mortazavi, M. Arzanian et al // *Hematology*. – 2014. – 19. – P.259-266.
150. Poopak, B. PCR Analysis of IgH and TCR- γ Gene Rearrangements as a Confirmatory Diagnostic Tool for Lymphoproliferative Disorders / B. Poopak, A. Valeshabad, F. Elahi, H. Rezvani, G. Khosravipour, M. Jahangirpour et al // *Indian J Hematol Blood Transfus*. – 2015. - 31(1). – P.38-45. doi: 10.1007/s12288-014-0387-z.
151. Qian, G. Is the step-up therapy of topical 5- aminolevulinic acid photodynamic therapy effective and safe for the patients with recalcitrant facial flat wart? / G. Qian, S. Wang, D. Deng, G. Yang // *Dermatologic therapy*. – 2014. - 27(2). – P.83-8.
152. Radic, M. Tracking and trapping somatic mutations in Ig genes/ M. Radic // *J Immunol*. – 2008. – 180. - 5763-5764.
153. Rezk, M. Cutaneous pseudolymphomas: inflammatory reactive proliferations / M. Rezk, A. Hussein // *Expert Rev Hematol*. – 2013. - 6(6). – P.713-33. doi: 10.1586/17474086.2013.845000.
154. Rice, J. Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review / J. Rice, A. White, L. Scarpati, G. Wan, W. Nelson // *Clin Ther*. – 2017. - 39(11). – P.2216-2229. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.09.011.

155. Rijlaarsdam, J. Cutaneous immunocytomas: A clinicopathologic study of 26 cases / J. Rijlaarsdam, S. Van der Putte, E. Berti et al // *Histopathology*. – 1993. – 23. – P.117–125.
156. Rijlaarsdam, U. Demonstration of clonal immunoglobulin gene rearrangements in cutaneous B-cell lymphomas and pseudo-B-cell lymphomas: differential diagnostic and pathogenetic aspects / U. Rijlaarsdam, V. Bakels, J. van Oostveen, R. Gordijn, M. Geerts, C. Meijer, R. Willemze // *J Invest Dermatol*. – 1992. - 99(6). – P.749-54. doi: 10.1111/1523-1747.ep12614479.
157. Ritter, J. Assessment of clonality in cutaneous lymphoid infiltrates by polymerase chain reaction analysis of immunoglobulin heavy chain gene rearrangement / J. Ritter, M. Wick, P. Adesokan, J. Fitzgibbon, X. Zhu, P. Humphrey // *Am J Clin Pathol*. – 1997. - 108(1). – P. 60-8.
158. Romero-Pérez, D. Cutaneous Pseudolymphomas / D. Romero-Pérez, M. Blanes Martínez, B. Encabo-Durán // *Actas Dermosifiliogr*. – 2016. - 107(8). – P.640-51. doi: 10.1016/j.ad.2016.05.003.
159. Sánchez-Oro, R. Review of IgG4-related disease / R. Sánchez-Oro, E. Alonso-Muñoz, L. Martí Romero // *Gastroenterol Hepatol*. – 2019. - 42(10). – P.638-647. doi: 10.1016/j.gastrohep.2019.08.009.
160. Sanchis-Sánchez, C. Red nodule on the face with "spontaneous" regression / C. Sanchis-Sánchez, S. Santos-Alarcón, F. Benavente-Villegas, et al // *An Bras Dermatol*. – 2017. – 92. - P.135–7. 10.1590/abd1806-4841.20175540
161. Sanguenza, O. Evolution of B-cell lymphoma from pseudolymphoma. A multidisciplinary approach using histology, immunohistochemistry, and Southern blot analysis / O. Sanguenza, S. Yadav, C. White, R. Braziel // *Am J Dermatopathol*. – 1992. - 14(5). – P. 408-13. doi: 10.1097/00000372-199210000-00006.
162. Santucci, M. Primary cutaneous B-cell lymphoma: A unique type of low-grade lymphoma. Clinicopathologic and immunologic study of 83 cases / M. Santucci, N. Pimpinelli, L. Arganini // *Cancer*. – 1991. – 67. - P. 2311– 2326.
163. Sato, Y. Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease / Y. Sato, M. Kojima, K. Takata,

- T. Morito, H. Asaoku, T. Takeuchi, et al // *Mod Pathol.* – 2009. - 22(4). – P.589–599.
164. Sato, Y. IgG4-producing marginal zone B-cell lymphoma / Y. Sato, K. Takata, K. Ichimura, T. Tanaka, T. Morito, M. Tamura, T. Yoshino // *Int J Hematol.* – 2008. - 88(4). – P.428–433.
165. Schafernak, K. Clonality assessment of cutaneous B-cell lymphoid proliferations: a comparison of flow cytometry immunophenotyping, molecular studies, and immunohistochemistry/in situ hybridization and review of the literature / K. Schafernak, D. Variakojis, C. Goolsby, et al // *Am J Dermatopathol.* – 2014. - 36(10). – P.781-795.
166. Sánchez, J. Cutaneous pseudolymphoma at the site of resolving herpes zoster / J. Sánchez, J. Méndez, R. Palacio // *Arch Dermatol.* – 1981. - 117(6). – P.377. doi: 10.1001/archderm.1981.01650060067032.
167. Sepaskhah, M. Cutaneous Pseudolymphoma As a Rare Adverse Effect of Medicinal Leech Therapy: A Case Report and Review of the Literature / M. Sepaskhah, N. Yazdanpanah, F. Sari Aslani, M. Akbarzadeh Jahromi // *Cureus.* – 2020. - 12(4). - e7517. doi: 10.7759/cureus.7517.
168. Singletary, H. Subcutaneous interferon alfa for the treatment of cutaneous pseudolymphoma / H. Singletary, M. Selim, E. Olsen // *Arc Dermatol.* – 2012. – 148. – P. 572–574.
169. Sinkora, M. Ig Light Chain Precedes Heavy Chain Gene Rearrangement during Development of B Cells in Swine / M. Sinkora, J. Sinkorova, K. Stepanova // *J Immunol.* – 2017. – 198. – P. 1543-1552.
170. Skala, S. Primary Cutaneous Follicle Center Lymphoma / S. Skala, B. Hristov, A. Hristov // *Arch Pathol Lab Med.* – 2018. - 142(11). – P.1313-1321. doi: 10.5858/arpa.2018-0215-RA.
171. Sotiriou, E. Recalcitrant vulvar lichen sclerosis treated with aminolevulinic acid-photodynamic therapy: a report of five cases / E. Sotiriou, Z. Apalla, A. Patsatsi, D. Panagiotidou // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2008. – 22. - 1398-9.

172. Steinbauer, J. Photodynamic therapy in dermatology / J. Steinbauer, S. Schreml, E. Kohl, S. Karrer, M. Landthaler, R. Szeimies // *J Dtsch Dermatol Ges.* - 2010. - 8(6). – P. 454-64. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07343.x.
173. Takahashi, N. Possible association between IgG4-associated systemic disease with or without autoimmune pancreatitis and non-Hodgkin lymphoma / N. Takahashi, A. Ghazale, T. Smyrk, J. Mandrekar, S. Chari // *Pancreas.* – 2009. - 38(5). – P.523–526.
174. Takeda, H. Successful treatment of lymphadenosis benigna cutis with topical photodynamic therapy with delta-aminolevulinic acid / H. Takeda, T. Kaneko, K. Harada, Y. Matsuzaki, H. Nakano, K. Hanada // *Dermatology.* – 2005. - 211(3). – P.264-6.
175. Tan, S. The role of chemokines in cutaneous immunosurveillance / S. Tan, B. Roediger, W. Weninger // *Immunol Cell Biol.* – 2015. - 93(4). – P.337-46. doi: 10.1038/icb.2015.16.
176. Taylor, R. Radiation therapy for B-cell cutaneous lymphoid hyperplasia / R. Taylor, J. Fortney, R. Pollack, J. Metcalf, J. Jenrette // *Jpn. J. Radiol.* – 2010. - 28(5). – P.385-7. DOI: 10.1007/s11604-010- 0439-8
177. Temiz, S. Cutaneous Pseudolymphoma Due to Hirudotherapy / S. Temiz, I. Özer, A. Ataseven, R. Dursun, S. Findik // *Turkiye Parazitoloj Derg.* 2019. - 43(1). – P.50-52. doi: 10.4274/tpd.galenos.2018.6037.
178. Van Hale, H. Nodular lymphoid disease of the head and neck: lymphocytoma cutis, benign lymphocytic infiltrate of Jessner, and their, and their distinction from malignant lymphoma / H. van Hale, R. Winkelmann // *J Am Acad Dermatol.* – 1985. – 12. – P.455-461.
179. Venkataraman, G. Marginal zone lymphomas involving meningeal dura: possible link to IgG4-related diseases / G. Venkataraman, K. Rizzo, J. Chavez, B. Streubel, M. Raffeld, E. Jaffe, S. Pittaluga // *Mod Pathol.* – 2011. - 24(3). – P.355–366.
180. Vitiello, P. Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas: An Update / P. Vitiello, A. Sica, A. Ronchi, S. Caccavale, R. Franco, G. Argenziano G // *Front Oncol.* – 2020. – 10. – P.651. doi: 10.3389/fonc.2020.00651.

181. Wang, H. An immune evasion mechanism with IgG4 playing an essential role in cancer and implication for immunotherapy / H. Wang, Q. Xu, C. Zhao, Z. Zhu, X. Zhu, J. Zhou // *J Immunother Cancer*. – 2020. -8(2):e000661. doi: 10.1136/jitc-2020-000661.
182. Watanabe, R. Lymphocytoma cutis due to pierced earrings / R. Watanabe, H. Nanko, S. Fukuda // *J Cutan Pathol*. – 2006. – 33(2). – P.16-9. doi: 10.1111/j.1600-0560.2006.00522.x.
183. Waugh, E. Optimisation and validation of a PCR for antigen receptor rearrangement (PARR) assay to detect clonality in canine lymphoid malignancies / E. Waugh, A. Gallagher, H. Haining, et al // *Vet Immunol Immunopathol*. – 2016. – 182. – P.115-124.
184. Wilcox, R. Cutaneous B-cell lymphomas: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management / R. Wilcox // *Am J Hematol*. – 2018. -93(11). – P.1427-1430. doi: 10.1002/ajh.25224.
185. Willemze, R. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas / R. Willemze, L. Cerroni, W. Kempf, E. Berti, F. Facchetti, S. Swerdlow, et al // *Blood*. – 2019. - 133(16). – P.1703-1714. doi: 10.1182/blood-2018-11-881268.
186. Willemze, R. Primary cutaneous large cell lymphomas of follicular center cell origin / R. Willemze, C.J. Meijer, H. Sentis H, et al // *J Am Acad Dermatol*. -1987. - 16(3). – P. 518–526.
187. Williams, D.M. Clinical Pharmacology of Corticosteroids/ D.M. Williams // *Respir Care*. – 2018. - 63(6). P. 655-670. doi: 10.4187/respcare.06314.
188. Wood, G.S. Clonal rearrangements of immunoglobulin genes and progression to B cell lymphoma in cutaneous lymphoid hyperplasia / G.S. Wood, B.Y. Ngan, R. Tung, T.E. Hoffman, E.A. Abel, R.T. Hoppe et al // *Am J Pathol*. – 1989. – 135. - P.13-19
189. Yamada, K. Investigations of IgG4- related disease involving the skin / K. Yamada, Y. Hamaguchi, T. Saeki T et al // *Mod Rheumatol*. -2013. – 23. – P. 986-93.

190. Yao, J. Significance of detecting IgH, TCRgamma gene rearrangements in patients with hemopoietic malignancies by real-time quantitative PCR / J. Yao, R.H. Wang, B. Li, Y. Wang, P. Zhu, X.J. Li, et al // *Genet Mol Res.* – 2015. - 14: P. 12168-12177.
191. Yazdi, A.S. Laser-capture microdissection: applications in routine molecular dermatopathology / A.S. Yazdi, U. Puchta, M.J. Flaig, C.A. Sander // *J Cutan Pathol.* – 2004. - 31: P. 465-70
192. Yüksel, M. Cutaneous pseudolymphoma presenting with multiple giant lesions: A case report / M. Yüksel, M. Ozdemir, A. Balevi, I. Türkmen, C. Demirkesen // *Dermatol Ther.* – 2020. - 33(6): e14251. doi: 10.1111/dth.14251.
193. Zeng, S.H. A case of cutaneous pseudolymphoma with a distinctive appearance treated successfully by intralesional interferon alpha-1b and corticosteroids / S.H. Zeng, S.Y. Chen, X.Y. Tang, L. Wang // *Dermatol Ther.* 2020. - 33(3): e13410. doi: 10.1111/dth.13410.
194. Zhou, L.L. Cutaneous lymphoid hyperplasia (pseudolymphoma) / L.L. Zhou, N. Mistry // *CMAJ.* – 2018. - 190(13): e398. doi: 10.1503/cmaj.170812.
195. Zuberbier, T. Use of topical steroids is largely restricted by irrational emotional concerns in both patients and physicians / T. Zuberbier, M. Maurer, M. Augustin // *Allergy.* – 2008. - 63(11): P. 1560–1.