КЛИНИЧЕСКАЯ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

828032

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Под редакцией
акад. РАМН Ю.К. Скрипкина,
проф. Ю.С. Бутова

Том II



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

828032

КЛИНИЧЕСКАЯ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

В ДВУХ ТОМАХ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Под редакцией
акад. РАМН Ю.К. Скрипкина,
проф. Ю.С. Бутова

Том II

ILMIY-TIBBIY ADABIYOTLAR

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI KUTUBXONASI № 39923

Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2009

УДК 616(97+5)(083.13)
ББК 55(83+81)
К49

К49 **Клиническая дерматовенерология** : в 2 т. / под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. II. – 928 с.
ISBN 978-5-9704-1100-1 (т. II)
ISBN 978-5-9704-1098-1 (общ.)

В двухтомном руководстве изложена полезная информация о нормативно-правовом регулировании в дерматовенерологии, о различных аспектах патологии кожи, принципах диагностики, а также общего и наружного лечения. В первом томе сосредоточены сведения об инфекционных и паразитарных болезнях кожи, о дерматологических аспектах СПИДа, об инфекциях, передаваемых половым путем, включая тропические. Во втором томе описаны заболевания кожи, связанные с патологией нервной, иммунной и эндокринной системы, а также с метаболическими расстройствами, паранеоплазиями, псевдолимфомами, опухолями, генетическими аномалиями и другими состояниями.

Предназначено дерматовенерологам, терапевтам, семейным врачам, педиатрам, онкологам, инфекционистам, генетикам и студентам медицинских вузов.

УДК 616(97+5)(083.13)
ББК 55(83+81)

Авторы, редакторы и издатели руководства предприняли максимум усилий, чтобы обеспечить точность представленной информации, в том числе дозировок лекарственных средств. Осознавая высокую ответственность, связанную с подготовкой руководства, и учитывая постоянные изменения, происходящие в медицинской науке, мы рекомендуем уточнять дозы лекарственных средств по соответствующим инструкциям. Пациенты не могут использовать эту информацию для диагностики и самолечения.

Права на данное издание принадлежат издательской группе «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения издательской группы.

ISBN 978-5-9704-1100-1 (т. II)
ISBN 978-5-9704-1098-1 (общ.)

© Коллектив авторов, 2008
© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2009

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений ... 4

Глава 1. Психодерматологические расстройства. *А.Б. Смулевич, О.Л. Иванов, А.Н. Львов, И.Ю. Дороженок* ... 5

Глава 2. Изменения кожи при авитаминозах. *Л.Д. Тищенко, А.Л. Тищенко* ... 23

Глава 3. Дерматиты ... 67

3.1. Простой контактный (артифициальный) дерматит. *Ю.К. Скрипкин, С.А. Хейдар* ... 67

3.2. Аллергический дерматит (сенсибилизационный, аллергический контактный дерматит). *С.А. Хейдар, Ю.К. Скрипкин* ... 73

3.3. Токсидермия (токсикодермия, токсико-аллергический дерматит, экзантема токсическая). *Ю.К. Скрипкин, А.В. Самцов, С.А. Хейдар* ... 76

Глава 4. Профессиональные заболевания кожи и их профилактика. *Н.И. Измерова, Г.Д. Селисский, С.М. Федоров* ... 81

Глава 5. Экзема. *А.А. Кубанова, Ю.К. Скрипкин, В.Г. Акимов, Л.Ф. Знаменская* ... 106

Глава 6. Нейродерматозы ... 117

6.1. Кожный зуд. *Ю.К. Скрипкин, С.А. Хейдар* ... 117

6.2. Атопический дерматит *Ю.В. Сергеев, Н.С. Потекаев, О.Л. Иванов, А.Ю. Сергеев, А.В. Караулов* ... 120

6.3. Почесуха. *С.А. Хейдар, Ю.К. Скрипкин* ... 170

6.4. Крапивница. *Ю.К. Скрипкин, С.А. Хейдар* ... 173

Глава 7. Лихены. *Ю.С. Бутов, В.Ю. Васенова, Т.В. Анисимова* ... 184

Глава 8. Псориаз. *В.Н. Мордовцев, Ю.С. Бутов, В.В. Мордовцева* ... 212

Глава 9. Поражения кожи при болезнях соединительной ткани. *Ю.К. Скрипкин, Ю.С. Бутов, И.В. Хамаганова, Т.А. Глазинская, В.А. Волнухин, А.С. Дворников* ... 234

Глава 10. Буллезные дерматозы. *Ю.С. Бутов, В.А. Самсонов* ... 277

Глава 11. Ангииты (васкулиты) кожи. *О.Л. Иванов, Е.Б. Мареева* ... 330

Глава 12. Парапсориаз. *О.Л. Иванов* ... 351

Глава 13. Панникулиты. *О.Л. Иванов, В.А. Заборова* ... 371

Глава 14. Эритемы. *Н.Г. Котерлин, Н.С. Потекаев* ... 383

Глава 15. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. *Ю.Н. Перламутров, И.Ю. Голоусенко* ... 400

Глава 16. Болезни волос, сальных и потовых желез. *Г.Ф. Романенко, О.С. Панова, Ю.С. Бутов, И.В. Полеско, О.М. Демина, Ю.А. Родина* ... 446

Глава 17. Розацеа. *М.И. Курдина, О.М. Демина, Ю.С. Бутов, С.Н. Ахтямов* ... 497

Глава 18. Липоидный некробиоз. *В.А. Самсонов, Ю.С. Бутов* ... 511

Глава 19. Расстройства пигментации приобретенного генеза. *А.Д. Юцковский, Я.А. Юцковская, Ю.С. Бутов* ... 522

Глава 20. Мастоцитоз. *Н.С. Потекаев, Н.Н. Потекаев* ... 535

Глава 21. Саркоидоз. *А.В. Самцов* ... 545

Глава 22. Гистиоцитозы. *В.Н. Мордовцев, Ю.С. Бутов, В.В. Мордовцева* ... 552

Глава 23. Паранеоплазии. *В.Н. Мордовцев, Ю.С. Бутов, В.В. Мордовцева, А.С. Дворников* ... 561

Глава 24. Грибовидный микоз. *Н.С. Потекаев* ... 579

Глава 25. Псевдолимфомы кожи. *Н.С. Потекаев, О.Ю. Олисова, Ю.В. Сергеев, Н.Н. Потекаев* ... 590

Глава 26. Опухоли кожи. *В.В. Дубенский, А.М. Вавилов, А.А. Гармонов, Вл.В. Дубенский* ... 616

Глава 27. Генодерматозы ... 677

27.1. Наследственные дисхромии и дистрофии кожи. *В.В. Мордовцева, С.С. Кряжева* ... 677

27.2. Наследственные новообразования кожи и опухолевые синдромы. *В.В. Мордовцева* ... 705

27.3. Наследственные болезни ороговения. *В.В. Мордовцева, В.Н. Мордовцев, С.С. Кряжева* ... 714

27.4. Наследственные болезни волос. *В.Н. Мордовцев, Вер.В. Мордовцева, В.В. Мордовцева* ... 760

27.5. Нейрокутанные наследственные заболевания. *В.Н. Мордовцев, Вер.В. Мордовцева* ... 774

27.6. Наследственные болезни с преимущественным поражением соединительной ткани. *В.В. Мордовцева* ... 798

27.7. Дисплазии, аплазии и атрофии кожи. *В.В. Мордовцева* ... 808

27.8. Патология меланоцитарной системы. *В.В. Мордовцева* ... 820

27.9. Изменения кожи при наследственных болезнях обмена. *В.В. Мордовцева, Г.И. Суколин* ... 830

Глава 28. Кожные болезни у новорожденных и младенцев. *К.Н. Суворова* ... 857

Глава 29. Качество жизни в дерматовенерологии: значение, сущность, возможности. *А.А. Мартынов* ... 894

Предметный указатель ... 913

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

• — торговое наименование лекарственного препарата
[р] — не зарегистрированный в РФ лекарственный препарат
[а] — аннулированный из Госреестра лекарственный препарат
АТФ — аденозинтрифосфорная кислота, аденозинтрифосфат
БВ — бактериальный вагиноз
БЦЖ — бацилла Кальмета–Жерена, вакцина
ВЗОМТ — воспалительные заболевания органов малого таза
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВПГ — вирус простого герпеса
ВПЧ — вирус папилломы человека
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ИППП — инфекции, передаваемые половым путем
ИЛ — интерлейкин
ИФА — иммуноферментный анализ
КОЕ — колониеобразующая единица
ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение
МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра
ПЦР — полимеразная цепная реакция
РАМН — Российская академия медицинских наук
РИФ — реакция иммунофлюоресценции
РМП — реакция микропреципитации
РНК — рибонуклеиновая кислота
РПГА — реакция прямой гемагглютинации
РСК — реакция связывания комплемента
СКВ — системная красная волчанка
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита
УВЧ — ультравысокая частота
УГИ — урогенитальные инфекции
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС — центральная нервная система
ФНО — фактор некроза опухоли
ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота
HLA — лейкоцитарный антиген человека

Глава 1

Психодерматологические расстройства

Введение и эпидемиологические данные

Психодерматология – одно из наиболее актуальных и вместе с тем малоисследованных направлений современной медицины. Психические расстройства, отличаемые полиморфизмом клинических проявлений, наблюдают, по данным W. Tress и соавт. [1990], у 35,5% пациентов дерматологических клиник. По мнению авторитетных немецких дерматологов O. Braun-Falco, G. Plewig, H. Wolff [2004], те или иные психические нарушения обнаруживают у 20% лиц, страдающих хроническими дерматологическими заболеваниями. A. Picardi [2005] в результате обследования более 2000 пациентов с дерматологическими заболеваниями выявил у 30,2% психические расстройства. По данным ряда проспективных исследований, дерматологическая и психическая патология сочетаются в 70–85%. Среднее эпидемиологическое значение – 30–40%.

Частота психических расстройств коморбидных кожным заболеваниям, по данным U. Stangier [2002], может варьировать в пределах 15–30%. Наиболее высока доля коморбидности кожной патологии с патологией депрессивного спектра (59–77%) и с тревожными расстройствами (6–30%). Расстройства личности наблюдают у 57% пациентов. Сходные результаты приводят C. Schaller и соавт. [1995]. Обследовав свыше 200 пациентов, страдающих различными дерматозами, авторы установили следующие показатели распространенности психической патологии: психогении по типу нозогенной и реактивной депрессии – 23%; личностные расстройства – 58%; органические, эндогенные аффективные расстройства, дерматозойный бред – 13%; соматоформные расстройства – 3,6%.

Наиболее распространенная форма самодеструктивных дерматозов – невротические экскориации, которыми страдают около 2% пациентов дерматологических клиник [Gupta M., 1986]. Депрессии у больных псориазом наблюдают, по данным различных авторов, в 24–58% случаев [Akay A. et al., 2002; Ramsay B. et al., 1988]. При угревой болезни аффективные расстройства встречаются еще чаще – более чем в трети наблюдений [Ramsay B. et al., 1991]. При этом преобладают атипичные депрессии (40%), протекающие в форме непродолжительных, но часто повторяющихся фаз, впервые манифестирующих в юношеском возрасте [Stewart J. et al., 1998]. При розацеа в половине наблюдений также превалируют депрессивные нозогенные реакции, формируемые у лиц с личностными расстройствами драматического кластера [Черкасова М.В.,

1997; Wilkin J., 1983]. При рецидивирующем простом герпесе депрессии наблюдают почти в половине случаев [Barton S. et al., 1999; Bierman S., 1983].

Среди страдающих атопическим дерматитом выраженные психические расстройства выявляют в 20–35% случаев [Steinbrecher M. et al., 1990]. При тяжелом течении атопического дерматита более чем у двух третей больных превалируют психические нарушения невротического и аффективного психопатологического регистра — депрессивные, тревожно-фобические и неврастенические расстройства [Львов А.Н., 2001; Linnet J. et al., 1999]. О манифестации у больных атопическим дерматитом преимущественно симптомокомплексов невротического круга (невротическая депрессия — 23%, невротическая ипохондрия — 19%, истероконверсионные расстройства — 13%) свидетельствуют и наблюдения Н.Б. Щербенко [1998].

Широкий спектр коморбидной психической патологии выявлен у пациентов с гнездной плешивостью [Ruiz-Doblado S. et al., 2003]: депрессивный эпизод — 7,4% наблюдений, генерализованное тревожное расстройство — 22,2%, социальная фобия — 7,4%, соматоформное расстройство — 3,7%, расстройство адаптации — 25,9%.

История вопроса

Проблемы психодерматологии были подняты еще в конце XVIII в., когда W. Falconer [1788] впервые предпринял попытку связать активность кожного процесса с нарушением иннервации пораженных участков кожи. В дальнейшем теория патологической иннервации кожи достаточно долгое время была предметом дискуссий.

F. Herba [1866] в качестве одного из основных этиологических факторов экземы рассматривал непосредственное влияние психоэмоционального состояния больного. В 1867 г. E. Wilson выделил «невроз кожи», определив этим термином кожные заболевания, в основе которых лежат «невротические конфликты». В последующем неврозы кожи долгое время трактовались дерматологами в свете теории патологической иннервации. M. Kaposi [1895] определял их как болезни, возникающие вследствие изменения функций кожных нервов без видимого повреждения кожи.

Исследования, проведенные с конца XIX до начала XX в., прошли под знаком верификации психических расстройств, провоцирующих кожные заболевания. Именно в этот период введен термин «нейродермит» [Brocq L., Jacquet L., 1891]. В формировании данного заболевания подчеркивалось соучастие личностных расстройств. В 1901 г. П.В. Никольский в лекциях по патогенезу нейродерматозов рассматривал экзематозный процесс как одно из проявлений истерии.

Первое обстоятельное описание экскориированных акне молодых женщин (вызванного дерматоза, связанного с аутодеструктивными действиями) принадлежит L. Brocq [1898].

Начало прошлого века характеризуется распространением на сферу психодерматологии психоаналитических теорий [Eller J. et al., 1928; Stokes J., 1930]. В 1933 г. немецкий дерматолог и психоаналитик W. Sack в своем труде «Психика и кожа» впервые приводит принципы экспериментальных исследований в психосоматической дерматологии, подчеркивая большое значение статистических методов. Симптомы кожных заболеваний автор рассматривает в зависимости от ряда факторов, включающих наследственную предрасположенность, конституциональные особенности, влияние окружающей среды и определенные паттерны индивидуального жизненного пути человека. Подчеркивая тесные соматопсихические корреляции между кожными покровами и психикой, W. Sack предлагает принимать состояние кожи в качестве одного из показателей состояния психики индивидуума.

Американский психоаналитик F. Alexander, широко известный своими исследованиями в области психосоматической медицины, автор книги «Психосоматическая медицина» [1950], впервые относит атопический дерматит к пяти классическим психосоматическим заболеваниям, подчеркивая, что кожа обладает свойством специфической органной предрасположенности к реакции на стресс.

Клиническое направление в психодерматологии представлено в первую очередь исследованиями дерматозойного бреда. Первое описание клинической картины дерматозойного бреда принадлежит G. Thibierge [1894]. Впоследствии этой проблеме посвящены публикации отечественных [Брюн Е.А., 1976; Иванова Н.С., 1964; Столяров Г.В., 1966] и зарубежных авторов [Bergmann B., 1957; Bers N., 1954; Ekbom K., 1938; Harbauer H., 1949; Musalek M., 1990; Schwartz H. et al., 1929]. В современной отечественной психодерматологической литературе преобладают работы феноменологического направления.

Классификация и клиническая картина психодерматологических расстройств

Традиционно психодерматологические расстройства подразделяют на две большие группы:

- психические расстройства, маскированные кожными проявлениями;
- кожные заболевания, манифестирующие или обостряющиеся в связи с психогенными и ситуационными факторами и/или сопровождаемые психическими реакциями на косметически неблагоприятное воздействие кожного процесса, длительно существующий зуд.

К маскированным кожными проявлениями психическим расстройствам относят патомимию, невротические экскориации, экскориированные акне, трихотилломанию, ограниченную ипохондрию (коэнестезиопатическая паранойя), зоопатический бред с явлениями тактильного галлюциноза, дисморфофобию/дисморфоманию и др.

Ко второй группе относят хронические заболевания с рецидивирующим течением, приводящие к ипохондрическому развитию (атопический дерматит, крапивница, псориаз, экзема, гнездная и андрогенетическая алопеция, витилиго, рецидивирующий простой герпес, акне, розацеа, себорейный дерматит, вульгарная пузырчатка и др.).

В общем виде структура психосоматических соотношений в дерматологии соответствует таковой при других формах соматической патологии. Представленная ниже систематика психических расстройств, наблюдаемых в кожной клинике, как и аналогичная классификация в общей медицине, основана на принципе континуума, на одном из полюсов которого превалируют расстройства, обусловленные преимущественно психической, а на другом — дерматологической патологией.

ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА С ПРЕИМУЩЕСТВЕННОЙ ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ В СОМАТИЧЕСКОЙ (КОЖНЫЕ ПОКРОВЫ) СФЕРЕ

Соматопсихоз

К соматопсихозам относят дерматозойный (зоопатический) бред.

Данное расстройство обозначают также следующими терминами: пресенильный дерматозойный бред, ограниченная (Circumscripta) ипохондрия [Ekbom K., 1938; Schwartz H., 1929], акарофобия [Thibierge G., 1894], паразитофобический нейродерматит [Perrin L., 1896], внутренний зоопатический бред [Dupré E., 1925], зоопатические галлюцинаторные навязчивости [Ey H., 1932], синдром Экбома [Ekbom K., 1938], хронический тактильный галлюциноз [Столяров Г.В., 1966; Bers N., 1954], тактильный галлюцинаторный бред [Bergmann B., 1957], психогенный паразитоз [Slaughte J., 1998].

Нозологическая принадлежность дерматозойного бреда в настоящее время дискутируется, ее аргументируют различными заболеваниями: эндогенные заболевания циркулярного круга [Fleck U., 1955; Harbauer H., 1949; Schwartz H., 1929], органические заболевания ЦНС [Анашкина Л., 1978; Bergmann B., 1957; Bers N., 1954]; шизофренические психозы [Иванова Н.С., 1964; Столяров Г.В., 1966; Huber G., 1976]. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) дерматозойный бред включен рубрику F06.0 — органический галлюциноз, а также F22 — хроническое бредовое расстройство. В американской систематике DSM-IV дерматозойный бред отнесен в рубрику «*Delusional disorder, due to general medical condition*», а также в рубрику «*Delusional disorder, somatic type*».

В подавляющем большинстве публикаций случаи дерматозойного бреда рассматривают как раритет, число приводимых наблюдений варьирует от 1 [Pacan P. et al., 2003] до 10 [Berrios G., 1985]. Сотрудниками Научного центра психического здоровья Российской академии медицинских наук, сотрудниками кафедры психиатрии и психосоматики факультета послевузовского профессионального образования врачей и кафедры кожных и венерических болезней Московкой медицинской академии им. И.М. Сеченова [Смулевич А.Б., Иванов О.Л., Концевой В.А., Дороженок И.Ю., Львов А.Н., Фролова В.И.] проведено исследование, основанное на ограниченной клинической казуистике (30 случаев). В группу исследования были включены 28 женщин и 2 мужчин в возрасте от 41 до 78 лет (средний возраст пациентов — 60,3 лет). Средний возраст манифестации заболевания составил 56,6 лет, средняя продолжительность заболевания на момент осмотра — 3,4 года. Патологические изменения при магнитно-резонансной томографии, электроэнцефалографии и неврологическом обследовании отсутствовали, что исключает органическое заболевание ЦНС. Результаты исследования позволяют выдвинуть (в порядке рабочей гипотезы, для верификации которой необходимо большее число наблюдений) предположение о том, что нозологическую квалификацию зоопатического бреда необходимо рассматривать в двух аспектах. Зоопатический бред — самостоятельное, хотя и редко встречающееся, заболевание из группы паранойяльных психозов, объединяемых в рубрике «Паранойя». О правомерности такой квалификации свидетельствуют и данные целого ряда публикаций [Böttcher W., 1954; Munro A., 1980, 1999]. В то же время зоопатический бред может выступать как синдром, формируемый на определенных этапах течения других заболеваний (как свидетельствуют наблюдения, чаще всего в рамках паранойяльной шизофрении).

В формировании картины дебюта заболевания участвуют ложные воспоминания (псевдореминисценции) о мнимых контактах с насекомыми или их личинками, имевших место несколько недель и даже месяцев назад, а также явления тактильного галлюциноза (ощущения укусов, передвижения насекомых), сопровождаемые чувством локальной болезненности или неровности кожных покровов.

Клинические проявления зоопатического бреда отвечают основным параметрам паранойяльного бреда [Смулевич А.Б., 1972; Kraepelin E., 1912; Munro A., 1999].

- **Аутохтонная манифестация**, чаще всего реализуемая по типу «озарения», внезапно появившейся мысли о заражении паразитами — первичный дерматозойный бред, *primary delusional parasitosis* [Musalek M. et al., 1990].
- **Монотематичность** — бред заражения паразитами (блохи, клещи, вши, неизвестные ранее насекомые), не обнаруживающий тенденции к расширению ни за счет топографии (зона поражения ограничивается кожными покровами), ни вследствие присоединения ипохондрических идей иного (не паразитарного) содержания.
- **Тенденция к систематизации**, сопровождаемая детальной разработкой бредового сюжета (морфологические признаки — размеры, конфигурация туловища, присоски, ножки, глаза, усики, цвет; формы жизнедеятельности, пути

передвижения под или над кожными покровами, цикл размножения мнимых паразитов и др.).

- **Хроническое течение**. Длительность существования бреда составляет в среднем 2–4 года [Freudenmann R., 2000; Freudenmann R., 2002; Hillert A., 2004; Hopkinson G., 1973], по данным Munro A. [1980] — от 2 мес до 20 лет; по нашим данным — от 4 месяцев до 15 лет.
- **Бредовое поведение**, реализуемое одновременно в нескольких направлениях.
  - ◊ Сбор, презентация, требование микроскопического исследования «вещественных доказательств» существования насекомых. Частицы эпителия, ворсинки, катышки, заполняющие спичечные коробки, пузырьки или другие емкости (симптом «спичечного коробка») больные представляют в лаборатории как личинки, яйца или продукты жизнедеятельности паразитов (рис. 1-1).
  - ◊ «Борьба» с паразитами — обращение в медицинские учреждения к дерматологам и паразитологам [Koo J., 2001], в санэпидстанции, а также в ветеринарные лечебницы с просьбой вылечить от предполагаемых паразитов домашних животных [Nel M., 2001]; разработка способов дезинфекции, «вытравливания» насекомых из организма, разработка методов самолечения, включающих использование едких жидкостей, дихлофоса, керосина, горчицы, куриного помета и др.
  - ◊ «Защита» окружающих от возможного заражения паразитами (ограничение контактов с родственниками, отдельная посуда, кипячение белья, химическая обработка одежды).
  - ◊ Высокая частота индуцированного дерматозойного бреда — от 5 до 25% родственников [Ait-Ameur A., 2000; Musalek M., 1990; Scott A., 1978; Trabert W., 1999] либо убеждены в наличии инвазии у пациента, что сопровождается совместным посещением медицинских учреждений и требованиями про-



Рис. 1-1. Бредовое поведение пациентов с дерматозойным бредом: сбор и презентация несуществующих «паразитов».

ведения повторных диагностических процедур, либо обнаруживают у себя симптомы, схожие с «проявлениями болезни» у индуктора.

В ряду паранойяльных состояний зоопатический бред ближе всего стоит к инволюционной паранойе [Trabert W., 1911] – пресенильный дерматозойный бред Экбома [Ekbom K., 1938]. В этом аспекте достаточно указать на такие совпадающие с клиническими проявлениями инволюционных параноидов особенности психопатологической структуры зоопатического бреда, как «малый размах», обыденность содержания, сочетание с бредовыми иллюзиями. Необходимо подчеркнуть также отсутствие в спектре денотативного комплекса зоопатического бреда идей преследования, преднамеренного причинения вреда. Такого рода экологический характер бреда – одно из типичных проявлений инволюционных психозов [Концевой В.А., 1999; Медведев А.В., 1990].

Истерическая, невротическая и сверхценная ипохондрия, сопровождаемая аутодеструктивными тенденциями

Патомимия (от греч. *pathos* – страдание, болезнь; *mimia* – подражание, изображение) – искусственный (артифициальный) дерматит, возникающий вследствие нанесения самоповреждений кожи и ее придатков [Блейхер В.М., 1984; Kaplan H., 1996].

В психиатрии понятие «патомимия» отождествляют с синдромом Мюнхгаузена, характеризуемым намеренно драматическими и неправдоподобными жалобами на мнимые соматические заболевания и подразумевающим умышленную имитацию симптомов острого хирургического, гематологического, неврологического, кардиологического, а также кожного заболевания путем нанесения самоповреждений [Блейхер В.М., 1984]. В МКБ-10 патомимия включена в рубрику F6 (расстройства личности и поведения в зрелом возрасте), в подрубрику F68.1 – умышленное вызывание или симулирование симптомов или инвалидности физического или психологического характера (поддельное нарушение).

В дерматологии патомимию традиционно трактуют в более широких рамках. Этим понятием объединяют всю группу искусственных повреждений кожи и ее придатков, наносимых самим больным как с умыслом, так и без, вследствие имеющегося у него психического расстройства. Это механические дерматозы, поражения кожи при бредовых расстройствах, дерматофобии/мании и др. – *self-inflicted and delusional dermatoses* [Kalivas J., 2003; Koblenzer C., 1996]. В отечественной дерматологии термином «патомимия» обозначают все кожные аутодеструктивные проявления, маскирующие относимые к различным нозологическим группам первичные психические расстройства [Антоньев А.А., 1989; Горчаков И.А., 1946; Иванов О.Л., 2001; Милич М.В., 1990; Сосновский А.Т., 1990].

Причудливые, геометрически неправильные очертания высыпаний, их линеарный, многоугольный характер, различный размер элементов – наиболее достоверные критерии дерматологической диагностики патомимии. Очаги поражения локализуются в подавляющем большинстве случаев на областях кожного покрова, которые доступны для воздействия самому пациенту (лицо, предплечья, верхняя треть спины и др.). Хотя подобные повреждения носят подчас выраженный характер, пациенты чаще всего отрицают факт аутоагрессии (рис. 1-2).

В рамках психопатологической квалификации расстройств, объединяемых понятием «патомимия», рассматривают психопатические состояния и широкий спектр коморбидной психической патологии: личностные расстройства (психопатии истерического, паранойяльного, шизоидного круга), психогенные диссоциативные расстройства (посттравматические стрессовые расстройства), депрессии, органические заболевания ЦНС, наркомания и токсикомания. Патомимия может быть одним из проявлений шизофренического процесса. В клинической картине



Рис. 1-2. Артифициальный дерматит (патомимия). В рамках ограниченной ипохондрии на завершающем этапе заболевания стремление к уменьшению интенсивности психогенных болей приобретает выраженные формы аутодеструктивного поведения, однако топография язв строго соответствует зоне проекции психалгий.

в этих случаях на первый план выступают тяжелые формы аутоагрессивного поведения, сопровождаемые гротескными и уродующими самоповреждениями.

Ограниченная (*Circumscripta*) **ипохондрия** проявляется идиопатическими болями, сенестопатиями с синдромом сверхценной одержимости [Смулевич А.Б., 1987]. Телесные ощущения возникают в топографически ограниченной зоне, сопровождаются побуждением (на уровне одержимости) к их элиминации — самоповреждению, самоувечью (коэнестезиопатическая паранойя). Патологические телесные сенсации (нестерпимая боль, жжение и др.) локализованы в определенном участке кожи (наружный угол верхнего века, нижняя часть левой щеки). Пытаясь избавиться от мучительных ощущений, пациенты наносят себе серьезные повреждения, зачастую требующие последующей хирургической коррекции.

Обсессивно-компульсивные расстройства с самоповреждениями кожных покровов

Невротические экскориации, психогенные экскориации [Смулевич А.Б., 2001; Jenike M.A., 1998] — компульсивные повторные действия, сопровождаемые самоповреждениями, расчесами, которым нередко предшествуют сенсорные феномены (ощущения дискомфорта, зуда кожных покровов). Стремление к повторному расчесыванию, удалению несуществующих элементов сыпи приводит к образованию на фоне прежде неизмененной кожи лица, верхнего плечевого пояса, разгибательной поверхности плеч и предплечий свежих экскориаций, постепенно эволюционно регрессирующих с образованием поверхностных или более глубоких рубчиков. В отличие от пациентов, обнаруживающих признаки патомимии, страдающие невротическими экскориациями, как правило, эгодистонны в отношении обсессий: они не только рассматривают в качестве причины повреждений собственные действия, но и осознают их патологический характер. По данным многих авторов, среди пациентов с невротическими экскориациями наиболее часто обнаруживают обсессивно-компульсивные расстройства, сверхценные образования (ипохондрия красоты), депрессивные эпизоды, тревожные расстройства [Arnold L., 2002; Calikusu C., 2003; Cullen B., 2001; Cyr P., 2001].

Расчесыванию нередко предшествует визуальный осмотр или прикосновение к коже. Чаще больные наносят самоповреждения в вечернее время, после стрес-

совых ситуаций, в ряде случаев «машинально» в дневное время. Пациенты расчесывают себя ногтями, щипают или сдавливают кожу, некоторые используют для этого булавки, бритвенные лезвия, пинцеты, ножи и другие инструменты (рис. 1-3). Вслед за этапом самоповреждений, когда кожа сильно расчесана и содраны все корки, наступает этап временного облегчения, внутреннего удовлетворения. Затем неизбежно вновь следует нарастание дискомфорта, недовольства состоянием кожи, нарастание чувства отвращения [Phillips K. et al., 2000]. Больные чаще всего предпринимают малоэффективные попытки предотвратить или остановить расчесывание, некоторые из них коротко стригут ногти, надевают перчатки, напальчники.

Экскориированные акне [Broq L., 1898; Koblenzer C., 1996] отличаются от невротических экскориаций тем, что сопровождаемые аутодеструктивными действиями компульсии проявляются не на субстрате здоровой кожи, а формируются на фоне дискомфорта, связанного с реально существующим заболеванием — акне.

Необходимо отметить, что для всех форм экскориаций характерен порочный круг — компульсивный ритуальный цикл «зуд–расчесы». Продолжительные расчесывания ведут к стойким деструктивным изменениям кожного покрова, повышению в этих местах кожной чувствительности к внешним раздражителям. Эрозивные и экскориативные элементы сами по себе могут сопровождаться зудом, жжением, т.е. к психопатологическим стимулам расчесывания присоединяются соматические.

Трихотилломания — компульсивная аутоэкстракция волос, иногда завершаемая тотальным облысением. В единичных или множественных очагах, имеющих неправильные или линейные очертания, с признаками неполного облысения (обнаруживают жесткие обломанные волосы длиной около 2–3 мм) практически отсутствует воспаление, а также признаки фолликулярного гиперкератоза и рубцовой атрофии. Лишь при упорном зуде обнаруживают очаги лихенизации с экскориациями. Гистологически выявляют как здоровые неизмененные, так и пораженные волосяные фолликулы (атрофия фолликула или отделение фолликулярного



Рис. 1-3. Невротические экскориации. Расчесы и рубцы сгруппированы на дорсолатеральной поверхности туловища, доступной для самодеструкции.

эпителия от окружающей соединительной ткани в сочетании с множественными интраэпителиальными и парафолликулярными абсцессами). При исследовании корней волос выявляют лишь небольшое количество (около 5%) телогеновых волос или полное их отсутствие, тогда как при других видах алопеции их число возрастает до 20–30%. Несмотря на наличие этих дерматологических признаков, более чем половине больных при первом обращении ставят диагноз гнездной алопеции, особенно при аутоэкстракции волос бровей и ресниц [Muller S., 1972].

Онихофагия и онихотилломания — компульсивные повторные действия с деструкцией ногтей путем обкусывания, с помощью механических предметов (ножницы, кусачки и др.) либо с помощью ногтей других пальцев, что обусловливает развитие хронической паронихии или микронихии, обычно I пальца кисти. При навязчивом надавливании на середину ногтя скользящими движениями других ногтей той же руки формируются типичные срединные борозды, имитирующие различные ониходистрофии.

Хейлофагия — навязчивое облизывание или прикусывание красной каймы губ, характеризуемое развитием артифициального хейлита с преимущественно прямолинейным расположением трещин, гиперемией, небольшой инфильтрацией.

Дисморфофобия/дисморфомания

Дисморфофобия/дисморфомания — психическое расстройство с доминированием идеи мнимого физического недостатка [Muller S., 2000], в том числе связанной с кожными покровами. Нередко выступает в коморбидности с ипохондрией красоты и носит сверхценный характер.

Термин «дисморфофобия» включает широкий круг психопатологических расстройств, не всегда сводимый к фобиям в традиционном понимании. Термином «дисморфомания» [Коркина М.В., 1984] обозначают идеи мнимой физической неполноценности, достигающие уровня бредового расстройства.

Дисморфофобия/дисморфомания проявляется чрезмерной озабоченностью малозначимыми дерматологическими аномалиями (морщины, избыточное оволосение лица, выпадение волос, шрамы, следы сосудов, бледность или краснота лица). Дисморфофобия нередко сопровождается целым рядом компульсивных («защитных») действий — повторный контроль перед зеркалом, многократное причесывание, удаление и выдергивание волос, выдавливание угрей, ритуализованное наложение макияжа и др. Явления дисморфофобии нередко перекрываются аффективными расстройствами депрессивного круга [Cotterill J., 1981; Koblenzer C., 1987]. В клинической картине подавленность сочетается с суицидальными идеями, денотат депрессии (доминирующие представления) включает кататимный комплекс мнимого дефекта кожи.

ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА, СПРОВОЦИРОВАННЫЕ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Нозогенные реакции

Нозогенные (психогенные) реакции обусловлены психотравмирующим воздействием соматического заболевания, связанным с субъективно тяжелыми проявлениями болезни, распространенными в населении представлениями об опасности диагноза, ограничениями, налагаемыми соматическим страданием на бытовую и профессиональную деятельность.

Нозогенные реакции [Смулевич А.Б., 1992] чаще всего возникают при рецидивирующих, остро зудящих дерматозах (атопический дерматит, экзема). Большое значение приобретает локализация высыпаний [Бройтигам В. и др., 1999]: «интимная» — генитальный герпес, кожа лица и открытых частей тела или волосистая часть головы (псориаз, розацеа, гнездная алопеция, угревая болезнь, витилиго). В исследовании дерматологических больных A. Picardi и соавт. [2001] в 20,6%

случаев выявили психические расстройства, причем наибольшую долю составили женщины с преимущественным поражением кожи открытых участков тела.

Имеет значение острота возникновения высыпаний, их распространенность, тенденция к диссеминации, выраженность гиперемии и др. [Gupta M. et al., 2001]. В соответствии с явлениями психосоматического параллелизма, с тяжелым течением дерматоза сопряжена большая частота и тяжесть нозогений [Лесик Н.В., 1988; Львов А.Н., 2001; Brown D., 1972; Tress W., 1990]. В противоположность многим дерматозам степень выраженности нозогенных реакций при акне зачастую не коррелирует с тяжестью кожного процесса. Нозогенную депрессию у пациентов с вульгарными угрями диагностируют даже чаще, чем у пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями кожи [Gieler U., 1992; Gupta M., 2001]. При этом часто речь идет о стертых формах депрессии, в том числе и маскированных, т.е. о синдромах, не достигающих полной психопатологической завершенности.

Значительная роль в формировании нозогенных реакций принадлежит структуре личности. В ряду конституциональных аномалий, предрасполагающих к манифестации психогений, преобладают патохарактерологические девиации истерического, шизоидного и психастенического круга.

Первостепенную роль играет выступающая в рамках расстройств личности акцентуация на проблемах красоты и совершенства собственного внешнего облика. При дерматитах, поражающих открытые участки кожи, такого рода акцентуация амплифицируется, приобретая характер кататимного комплекса. Значительный вклад в формирование нозогений вносят такие врожденные или нажитые патохарактерологические свойства, как акцентуированная сенситивность, обостренная чувствительность, ранимость в межличностных отношениях. Большое значение приобретают и врожденные невропатические стигмы, проявляющиеся склонностью к кожным реакциям, обнаруживаемым даже при незначительных стрессовых воздействиях.

Наиболее уязвимая в плане нозогенных реакций категория больных – молодые женщины с расстройствами личности драматического круга. Угроза потери внешней привлекательности сопряжена в этих случаях с формированием затяжных гипотимических состояний, нередко осложняемых суицидальными попытками [Кошевенко Ю.Н., 1999]. Болезненно переносят наличие косметического дефекта и пациенты с акцентуацией по нарциссическому типу. Даже субсиндромальные проявления кожного заболевания становятся в этих случаях поводом для обращения к дерматологу, а зачастую и к представителям нетрадиционной медицины (экстрасенсы, народные целители).

Существует ряд исследований, в которых рассматриваются нозогении при различных дерматозах. S. Mattoo и соавт. [2002] установили, что при витилиго чаще встречаются расстройства адаптации (75%), депрессии (18%), а для атопического дерматита, по данным J. Linnet и G. Jemec [1999], типичны тревожные расстройства.

При нозогениях, наблюдаемых в дерматологической клинике (по данным изучения выборки из 33 больных хроническими дерматозами фациальной локализации – розацеа, себорейный дерматит), преобладают депрессивные реакции, а также реакции с выявлением социофобий и сенситивных идей отношения [Смулевич А.Б., Дороженок И.Ю., Белоусова Т.А., Терентьева М.А., Козловская Л.Т.].

При психологическом исследовании [личностный опросник института имени В.М. Бехтерева, опросник атрибуции заболевания/выздоровления, минисотский многофакторный опросник (MMPI), дерматологический индекс качества жизни, Торонтская алекситимическая шкала] у пациентов изученной выборки выявлены доминирующие психологические типы реагирования:

- тревожно-невротический (58% больных) — характеризуется восприятием кожных высыпаний как мешающего в повседневной жизни физического дефекта;
- сенситивный (42%) — характеризуется стремлением избавиться от косметических дефектов.

Тревожно-невротический тип реагирования формируется при наличии у больных алекситимии (69% больных розацеа, 40% больных себорейным дерматитом), психологических защит в виде подавления и регрессии. Сенситивный тип реагирования формируется при наличии алекситимии (у 31% больных розацеа, 60% больных себорейным дерматитом), психологических защит в виде отрицания, компенсации, регрессии и реактивного образования.

Максимально выраженными у больных изученной выборки оказались такие виды психологической защиты, как отрицание (86,4%), подавление (81,8%), регрессия (77,3%), интеллектуализация (77,3%), реактивное образование (90,9%). У пациентов отмечено снижение качества жизни за счет проблем в коммуникативной, профессиональной и сексуальной сферах (средний показатель дерматологического индекса качества жизни составил 16,5 баллов из 30 возможных, больные субъективно оценивали свое состояние как среднетяжелое).

Депрессивные реакции протекают с преобладанием тревожной (соматизированная тревога), ипохондрической и истерической симптоматики. В психологическом исследовании у пациентов с розацеа и себорейным дерматитом выявлены такие механизмы соматизации тревоги, как вытеснение и формирование демонстративных форм поведения.

Аффективная патология чаще всего ограничена депрессиями легкого уровня. Гипотимия (сниженное настроение, плаксивость, раздражительность, плохой сон) сопряжена с идеями физического недостатка, косметического дефекта (обезображенность кожи лица и открытых частей тела). На первом плане тревожные опасения по поводу исхода заболевания, страх пожизненного уродства, сопряженный с чувством безнадежности (тревожная депрессия). Характерна стойкая фиксация на телесных ощущениях (зуд, жжение, стягивание кожи), регистрация малейших изменений в структуре кожных высыпаний, тщательный анализ результатов терапевтических мероприятий, как правило, завершающийся их пессимистической оценкой (ипохондрическая депрессия).

Клинические проявления истерической депрессии отличает склонность к драматизации ситуации, многообразие жалоб, сопровождаемых необычными для дерматологической патологии телесными сенсациями (истероалгии, телесные фантазии) и конверсионными расстройствами. Наблюдается экзацербация психопатических девиаций, реализуемая попытками манипулировать родственниками или медицинским персоналом, а также суицидальным шантажом.

Реакции с явлениями социофобии и сенситивных идей отношения сопровождаются болезненным восприятием косметического дефекта, идеями неполноценности. На первом плане — обостренная стеснительность, связанная с утратой внешней привлекательности, и избегающее поведение. Круг общения ограничен ближайшими родственниками, уже привыкшими, в представлении больных, к обусловленным кожными высыпаниями изменениям внешнего облика. При необходимости появиться на людях возникает выраженный дискомфорт, усиливается социофобия, нарастает тревога, неуверенность в себе. Больные разными путями предпринимают попытки скрыть изъяны кожных покровов (постоянное ношение головного убора в случаях алопеции; темные очки, использование тонального крема или пудры).

В более тяжелых случаях в клинической картине психогении наряду с социофобией наблюдают сенситивные идеи отношения. Распространенные эритематозные высыпания, расчесы, корки, ссыпающиеся с поверхности очагов чешуйки,

участки алопеции больные расценивают не только как собственное «уродство», но и как дефект, неприятный для окружающих. Появляясь на публике, пациенты замечают «изменившееся», «презрительное» отношение к себе. В обществе незнакомых людей ловят на себе «брезгливые» взгляды, на работе обращают внимание на «избегающее поведение» сотрудников («обходят стороной, не подают руки, отворачиваются»).

Патологическое развитие личности

В некоторых случаях, когда кожное заболевание приобретает затяжное или хроническое течение, формируется патологическое развитие личности. Среди дерматологических больных превалируют паранойяльно-ипохондрический [Ганнушкин П.Б., 1964; Kraepelin E., 1912], сенситивный [Иванов С.В., 1993; Смулевич А.Б., 1987; Gaupp R., 1920; Kretschmer E., 1918], а также экспансивно-шизоидный типы развития.

Почвой для патологического развития наряду с перманентным психотравмирующим фактором (кожное заболевание) выступает конституциональная предрасположенность. Среди преморбидных патохарактерологических свойств личности преобладают паранойяльные и шизоидные [Gabbard G., 1989; Kretschmer E., 1930; Stephens D.A., 1975]. На первый план при паранойяльно-ипохондрическом развитии выступают акцентуации нарциссического типа (завышенная самооценка, сверхценное отношение к собственной внешности, особенно состоянию кожи), в случаях сенситивного развития — акцентуации сенситивного типа (робость, стеснительность, комплекс собственной неполноценности). Распространены также акцентуации экспансивного типа с настойчивостью и гиперактивностью при эмоциональной нивелированности.

По мере углубления патохарактерологических свойств (паранойяльно-ипохондрическое развитие) нарастает озабоченность состоянием здоровья, приобретающая характер сверхценных образований. На первый план выходят требования все новых обследований, эффективных методов лечения. Не удовлетворяясь результатами медицинских мероприятий, больные переходят от одного врача к другому, зачастую прибегают к самолечению, еще более усугубляющему течение кожного заболевания: обрабатывают кожу раздражающими жидкостями (спирт, концентрированный раствор марганца), изнуряют себя диетами. Наряду с этим постепенно изменяется весь образ жизни, пациенты выбирают виды деятельности, которые, по их мнению, не осложняют дерматологическую патологию, устанавливают в семье правила, направленные на поддержание щадящего режима.

При сенситивном развитии доминирует пессимистическое восприятие кожного заболевания, гипертрофированная оценка связанного с ним косметического дефекта, идеи отношения в сочетании со стремлением скрыть любой ценой проявления дерматологической патологии. Пациенты становятся постоянными клиентами косметологических кабинетов, перестают носить одежду красных тонов, чтобы не подчеркивать гиперемию кожных покровов, затеняют лицо полями шляпы. Постепенно на первый план выступает избегающее поведения. В далеко зашедших случаях пациенты полностью меняют образ жизни, сужают круг общения, стыдясь появляться на людях, увольняются с работы, некоторые отказываются даже от контактов с близкими родственниками.

Для экспансивно-шизоидного развития характерно стремление (при формальном признании хронического дерматоза) к гиперадаптации, включению связанных с болезнью лечебных мероприятий в круг повседневных бытовых обязанностей.

ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ДЕРМАТОЛОГИИ

К этой группе относят целый ряд часто встречаемых хронических кожных заболеваний, в манифестации/экзацербации которых клинически очевидна роль

психогенных факторов. Это атопический дерматит, псориаз, экзема, розацеа, вульгарные угри, красный плоский лишай, рецидивирующий герпес, хроническая крапивница, гнездная плешивость, витилиго и др. [Лалаева А.М., 2003; Львов А.Н., 2001; Mattoo S., 2002; Picardi A., 2001; Ruiz-Doblado S. et al., 2003].

Традиционно в интерпретации патогенеза такого рода дерматозов доминировали психологические (психоаналитические) концепции, отражающие так называемое психоцентрическое направление, т.е. постулирующие психогенез как линейную модель формирования психосоматических болезней. Такова концепция вегетативного невроза [French T.M., Alexander F., 1941], связывающая манифестацию психосоматических расстройств с актуализацией бессознательных конфликтов, в том числе и семейных, сформировавшихся в результате ретенции подавленных эмоциональных реакций. Аналогичны концепции ре- и десоматизации, психосоциального стресса, воздействие которого также интерпретируется в качестве основной причины возникновения психосоматических заболеваний.

Данные современных исследований свидетельствуют, что большинство кожных заболеваний, традиционно относимых к психосоматическим (атопический дерматит, псориаз и др.), в своем развитии имеют генетическую и иммунологическую основу. Психогенные же воздействия выступают в качестве звена в череде последовательных иммунологических событий и приводят к обострению дерматоза лишь в тесной связи с основными факторами патогенеза.

Вместе с тем детальное изучение патогенеза дерматозов (исследование обмена и функций нейропептидов, во многом предопределяющих течение патофизиологических процессов при атопическом дерматите, псориазе, рецидивирующем простом герпесе и ряде других дерматозов) позволяет объективизировать механизмы психогенного воздействия на кожный процесс и свидетельствует о значимой роли психических травм и неблагоприятных ситуаций в развитии и течении заболеваний, относимых к психосоматическим.

По современным представлениям, при психогенном обострении атопического дерматита в схему иммунного воспалительного ответа включается стресс-индуцированная выработка регуляторных нейротрофинов и нейропептидов. Это приводит к нарушению продукции цитокинов и дисбалансу в системе клеточного иммунитета, провоцирует иммунное воспаление [Misery L., 2001; Panconesi E., 1996].

При рецидивирующем простом герпесе затяжные гипотимические реакции могут приводить к снижению активности клеток-киллеров и ухудшению клеточно-опосредованных ответных реакций. В результате нарушается иммунологический контроль над процессами репликации и разрушения вирусных частиц [Cohen F., 1999].

Ю.К. Скрипкин и соавт. [1999] относят психогенные воздействия на фоне особой «невротической» конституции к основным факторам риска манифестации и экзацербации кожного процесса при атопическом дерматите.

А.Н. Львов [2001] при обследовании 150 пациентов, страдающих атопическим дерматитом, подтвердил роль патогенных воздействий и неблагоприятных ситуаций как факторов, провоцирующих манифестацию (44,0% наблюдений) или экзацербацию (81,3% наблюдений) заболевания. Наблюдалось сочетание нескольких типов психотравмирующих ситуаций. Среди психических травм, обнаруживающих аффинитет к дерматологической патологии, значительное место принадлежит необратимым утратам, «ударам судьбы»: смерть или внезапная инвалидизация близких (33,9%), длительная хроническая болезнь родственников, требующая ухода за ними (42,2%). Существенный вклад в формирование атопического дерматита вносят психогении, возникающие по механизму ключевого переживания: неудачи в общественной жизни или служебной деятельности — снижение доходов семьи, увольнение с работы и т.п. (47,6%), внутрисемейные и межличностные

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI KUTUBXONASI № 39923

TIBBIY ADABIYOTLAR

конфликты, зачастую приводящие к разводам, смене места жительства (58,7%). Таким образом, психогенно спровоцированная манифестация или экзацербация проявлений атопического дерматита, связанная с влиянием социальных и ситуационных факторов, отмечена более чем в половине наблюдений.

Психогенные воздействия при псориазе, приводящие к манифестации или обострению дерматоза, отмечены у 25–60% пациентов [Gupta M. и др., 1998]. Больные псориазом чаще указывают на причинную роль психотравмирующей ситуации, чем пациенты с крапивницей, истинной экземой, гнездной алопецией и др. [Al'Abadie M. et al., 1994].

У 25–70% больных розацеа выявляют психотравмы, предшествующие развитию дерматоза [Лалаева А.М., 2003; Wilkin J., 1990]. В.П. Адаскевич [2000] указывает на стрессогенную провокацию обострений данного заболевания в 67% случаев.

По данным U. Gieler и соавт. [1995], психогении играют важную роль в развитии гнездной алопеции (44,7% наблюдений). В исследованиях K. Czubalski, E. Rudzki [1977] показано, что рецидивы при хронической крапивнице провоцировались стрессогенными факторами у 77% пациентов. При этом латентный период между психогенным воздействием и появлением первых признаков заболевания (зуд, волдыри) может занимать всего лишь несколько минут [Griesemer R., 1978]. Эти наблюдения дают основание некоторым авторам выделять в виде отдельной формы заболевания так называемую психогенную крапивницу [Gupta M., 1996]. Закономерности развития дерматологических заболеваний, относимых к психосоматическим, в значительной части случаев сопряжены с психической травматизацией (табл. 1-1).

Таблица 1-1. Распределение наиболее распространенных психосоматических заболеваний в дерматологии по частоте психогенных манифестаций/экзацербаций

Психосоматические дерматозы	Доля психогенных обострений, %	Авторы
Высокая		
Атопический дерматит	40–80	Gieler U., Stangier T., 1995; Елецкий В.Ю., 1986; Остришко В.В. и др., 1998
Истинная экзема	50–70	Griesemer A., 1978; Cotterill J.A., 1990; Gieler U., Stangier T., 1995
Острая и хроническая рецидивирующая крапивница	50–70	Tress W. и др., 1990; Schaller C. и др., 1995; Иванов О.Л. и др., 1999
Средняя		
Псориаз	25–60	Al'Abadie M.S. и др., 1994; Gupta M., Gupta A.K., 1996
Рецидивирующий простой герпес	20–40	Cohen F. и др., 1999
Гнездная алопеция	40–50	Gieler U., Stangier T., 1995; Horing C.M., 2002
Розацеа	25–70	Лалаева А.М. и др., 2003; Wilkin J.K., 1983
Низкая		
Вульгарные угри	15–20	Koo J., 1995
Периоральный дерматит	15–20	Grisemer R., 1978
Красный плоский лишай	15–20	Gieler U., Stangier T., 1995
Вульгарные бородавки	15–20	Grisemer R., 1978
Витилиго	15–20	Кошевенко Ю.Н., 1999; Grisemer R., 1978

Следует отметить, что, несмотря на явную зависимость, психогенное воздействие – лишь одно из звеньев центральных механизмов классического патогенеза дерматозов.

Терапия психодерматологических расстройств

На современном этапе накоплен достаточно обширный опыт терапии психодерматологических расстройств, подразумевающий дифференцированное, в зависимости от типа представленной патологии, использование дерматотропных и психотропных средств. По данным литературы, приоритетно использование психотропных средств. Их подбирают индивидуально с учетом характера и тяжести сопутствующих дерматологической патологии психопатологических расстройств, а также спектра переносимости препарата. В лечении коморбидных психических расстройств высока эффективность антидепрессантов – доксепина [Harris B., Sherertz E., 1987; Drake L., Millikan L., 1995], флуоксетина [Simeon D., Stein D., 1997; Bloch M., Ellictt M., 2001; Gupta M., Gupta A., 1993; Stout R., 1990], сертралина [Kalivas J., Kalivas L., 1996], флувоксамина [Arnold L., 1999], пароксетина [Biondi M., Arcangeli T., 2000], пирлиндола [Дороженок И.Ю., Белоусова Т.А., 2003]. Успешно используют также антипсихотики – пимозид [Duke E., 1983], трифлуоперазин [Sneddon J., 1983], оланзапин [Garnis-Jones S., Collins S., 2000; Gupta M., 2000], рисперидон [Elmer K.B. и др., 2000; Иванов О.Л., Львов А.Н., Дороженок И.Ю., 2002], сульпирид [Терентьева М.А., 2007].

Показания к применению перечисленных средств целесообразно рассмотреть на основе вышеизложенной классификации психодерматологических расстройств.

Соматопсихоз, протекающий в форме дерматозойного бреда, относят к затяжным психическим расстройствам, не обнаруживающим тенденции к самопроизвольной редукции психопатологической симптоматики. При психофармакотерапии отмечено значительное улучшение состояния. Прекращение же терапии приводит к экзацербации психоза.

Анализ эффективности традиционных антипсихотиков (галоперидол, пимозид, трифлуоперазин) в терапии пациентов с дерматозойным бредом выявил, что наиболее предпочтителен из перечисленных средств пимозид. Данные могут быть в значительной степени пересмотрены в свете последних исследований, посвященных эффективности атипичных антипсихотиков. В результате сравнительного анализа эффективности рисперидона (рисполепт®) и пимозида в лечении дерматозойного бреда, сопровождаемого самоповреждениями, получено убедительное подтверждение преимущества рисперидона.

Предпочтение, отдаваемое атипичным антипсихотикам, все более широко используемым в последние годы при лечении психозов (в том числе дерматозойного бреда), обусловлено широким спектром психотропной активности данных препаратов, минимумом побочных эффектов и хорошей переносимостью. Это особенно важно для пожилых больных, у которых преимущественно и развивается дерматозойный бред. Препараты обеспечивают повышение социальной адаптации больных, их комплаентность и способность участвовать в реабилитационных программах. Этот вывод подтверждают и результаты исследования эффективности оланзапина при терапии бредовой и сверхценной ипохондрии в дерматологической клинике.

Современные подходы к терапии патомимии (т.е. нозологически разнородных психических расстройств ипохондрического круга, сопровождаемых кожными аутодеструктивными проявлениями) предусматривают сочетанное применение дермато- и психотропных средств. В ряде исследований подчеркивается приоритетное использование наряду с антидепрессантами традиционных нейролептиков (трифлуоперазин, пимозид). В то же время появляются публикации, результаты которых свидетельствуют об эффективности современных антипсихотиков и целесообразности их применения при терапии самоповреждений кожи, что подтверждается и результатами нашего исследования. В ходе лечения рисперидоном (по 4–6 мг/сут в течение 8 нед) 25 пациентов с тяжелыми формами патомимии,

выступавшей в качестве одной из составляющих клинической картины вялотекущей шизофрении, суммарный положительный эффект зарегистрирован у $^2/_3$ пациентов изученной выборки. Зарегистрирована дезактуализация собственно психопатологических проявлений (тенденция к аутоагрессивным действиям) и редукция дерматологической симптоматики (начало — со 2–3-й нед терапии; отчетливая редукция — к 6–8 нед), клинически выражавшаяся достоверным снижением числа рецидивов и деструктивных высыпаний. Отмечена хорошая переносимость препарата: лишь у 7 пациентов в первые 2 нед терапии наблюдали незначительно выраженные побочные эффекты (головная боль, седация, тремор).

В лечении состояний круга невротической ипохондрии, протекающих с обсессивно-компульсивными расстройствами и самоповреждениями кожных покровов (невротические экскориации), используют преимущественно антидепрессанты различной химической структуры (как традиционные трициклические — доксепин, так и современные, относящиеся к селективным ингибиторам обратного захвата серотонина, — флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин).

В нашем исследовании больные с невротическими экскориациями получали комбинированную терапию, включающую традиционное дерматологическое лечение и психотропную терапию селективным стимулятором обратного захвата серотонина тианептином (по 37,5 мг/сут) в комбинации каким-либо нейролептиком: хлорпротиксен (по 25–75 мг/сут) или сульпирид (по 100–200 мг/сут). В большинстве наблюдений отмечено улучшение состояния, а в трети случаев — полная редукция невротических экскориаций.

Полученные данные о терапевтической эффективности и побочных эффектах сульпирида при терапии тревожных и обсессивно-компульсивных расстройств в дерматологической практике свидетельствуют о достаточно высокой активности препарата и редкости осложнений психофармакотерапии. В большинстве случаев пациенты переносят сульпирид хорошо. Препарат не вступает в клинически значимые взаимодействия с основными дерматологическими медикаментозными средствами. Результаты исследования подтверждают целесообразность применения сульпирида в лечении тревожно-фобических и тревожно-депрессивных, обсессивно-компульсивных расстройств, проявляющихся невротическими экскориациями.

В терапии депрессий в дерматологической клинике традиционно использовали трициклические антидепрессанты. В настоящее время препараты первого ряда — антидепрессанты, рекомендуемые для применения в общемедицинской практике: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флувоксамин, пароксетин, циталопрам), селективные стимуляторы обратного захвата серотонина (тианептин), обратимые ингибиторы моноаминоксидазы типа А (пирлиндол). Выбор данных препаратов обусловлен прежде всего благоприятным спектром их клинических эффектов.

Данные о применении пирлиндола (пиразидол*) при реактивных депрессиях, коморбидных хроническим дерматозам с преимущественным поражением открытых участков кожи (в исследовании участвовали 30 больных розацеа, экземой, себорейным дерматитом, псориазом), свидетельствуют о достаточно высокой активности препарата и редкости осложнений психофармакотерапии. В большинстве случаев пациенты переносят пирлиндол хорошо. Препарат не вступает в клинически значимые взаимодействия с основными дерматологическими медикаментозными средствами. Результаты исследования подтверждают целесообразность применения пирлиндола в лечении реактивных депрессий, коморбидных хроническим дерматозам с преимущественным поражением открытых участков кожи, что в значительной степени повышает эффективность лечения этой категории дерматологических больных.

В другом нашем исследовании представлен анализ эффективности и безопасности тианептина при лечении непсихотических депрессий у больных хроническими дерматозами. Согласно полученным результатам применение тианептина в $^2/_3$ случаев сопровождается либо полной редукцией депрессивной симптоматики, либо значительным улучшением состояния пациентов.

При наличии в структуре депрессии выраженной тревоги и явлений инсомнии применяют производные бензодиазепина (алпразолам, лоразепам, транксен). При лечении депрессий с субпсихотическими расстройствами (особенно в случае их коморбидности с шизофренией) наряду с традиционными нейролептиками (сульпирид, хлорпротиксен) используют атипичные антипсихотики (кветиапин, рисперидон).

При лечении психосоматических кожных заболеваний целесообразен подход, предусматривающий комплексное использование дермато- и психотропных средств. Подбираемая индивидуально комплексная терапия резко повышает эффективность лечения кожного процесса, уменьшает интенсивность зуда, удлиняет продолжительность ремиссий, приводит к регрессу психопатологической симптоматики (аффективные, невротические, соматизированные расстройства) и улучшает качество жизни пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Иванов О.Л., Львов А.Н., Остришко В.В., Новоселов В.С., Колесников Д.Б. Психодерматология: история, проблемы, перспективы // Рос. журн. кожн. и вен. болезней. – 1999. – № 1. – С. 28–38.

Иванова Н.С. О синдроме тактильного галлюциноза с бредом одержимости кожными паразитами // Журн. невропатол. и психиатр. – 1964. – № 10. – С. 1547–1552.

Каламкарян А.А., Гребенюк В.Н. К вопросу о патомимии // Вестн. дерматол. и венерол. – 1978. – № 11. – С. 3–6.

Остришко В.В., Иванов О.Л., Новоселов В.С., Колесников Д.Б. Диагностика и коррекция пограничных психических расстройств у больных атопическим дерматитом (часть I) // Вестн. дерматол. и венерол. – 1998. – № 2. – С. 34–37.

Arnold L., Auchrnbach M., McElroy S. Psychogenic excoriation: clinical features, proposed diagnostic criteria, epidemiology and approaches to treatment // CNS Drugs. – 2001. – Vol. 15. – N 5. – P. 351–359.

Barton S., Green J. The Psychological Impact of Genital Herpes. – London, 1999. – 24 p.

Bhatia M., Jagawat T., Choudary S. Delusional Parasitosis: a Clinical Profile // Int. J. Psychiatry Med. – 2000. – Vol. 30. – N 1. – P. 83–91.

Braun-Falko O., Plewig G.,Wolff H. et al. Dermatologie und Venerologie (5 Aufl.). – Berlin: Springer, 2004. – P. 1582.

Cohen F., Kemeney M. et al. Persistent stress as a Predictor of Genital Herpes Recurrence // Archives of internal medicine. – 1999. – Vol. 159. – N 8. – P. 2430–2436.

Cotterill J. Dermatologic non-disease: a common and potentially fatal disturbance of cutaneous body image // Br. J. Dermatol. – 1981. – Vol. 104. – P. 611–619.

Cyr P., Dreher G. Neurotic excoriations // Am. Fam. Physician. – 2001. –Vol. 64. – P. 1981–1984.

Freudenmann R. Der „Dermatozoenwahn". Eine aktuelle Übersicht // Fortschr. Neurol. Psychiat. – 2002. – Vol. 70. – P. 531–541.

Gieler U., Stangier U., Brahler E. Hauterkrankungen in psychologischer Sicht. – Gottingen–Bern–Toronto–Seatle. – 1995.

Griesemer R. Emotionally triggered disease in a dermatologic practice // Psychiatr. Ann. – 1978. – N 8. – P. 49–56.

Gupta M., Gupta A. Psychodermatology: An update // J. of the American Academy of Dermatol. – 1996. – Vol. 34. – N 6. – P. 1030–1046.

Gupta M., Gupta A. The psychological comorbidity in acne // Clinics in Dermatol. – 2001. – Vol. 19 – P. 360–363.

Hillert A., Gieler U., Niemeier V., Brosig B. Delusional Parasitosis // Dermatology and Psychosomatics. – 2004. – N 5. – P. 33–35.

Koo J. The psychosocial impact of acne: patients' perceptions // J. Am. Acad. Dermatol. – 1995. – Vol. 32. – P. 26–30.

Linnet J., Jemec G. An assessment of anxiety and dermatology life quality in patients with atopic dermatitis // Br. J. of Dermatol. – 1999. – Vol. 140. – P. 268–272.

Mattoo S., Handa S., Kaur I. et al. Psychiatric morbidity in vitiligo: prevalence and correlates in India // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. – 2002. – N 4. – P. 573–578.

Misery L. Are biochemical mediators the missing link between psychosomatics and dermatology? // Dermatol. Psychosom. – 2001. – N 2. – P. 178–183.

Musalek M., Bach V., Passweg V. et al. The Position of Delusional Parasitosis in Psychiatric Nosology and Classification // Psychopathology. – 1990. – Vol. 23. – P. 115–124.

Panconesi E., Hautmann G. Psychophysiology of stress in dermatology: the psychobiologic pattern of psychosomatics // Dermatol. Clin. – 1996. – Vol. 14. – P. 399–422.

Phillips K., Dufresne R. Jr., Wilkel C. et al. Rate of Body Dysmorphic Disorder in Dermatology Patients // J. Am. Acad. Dermatol. – 2000. – Vol. 42. – P. 436–441.

Picardi A. Epidemiology of psychological and psychiatric conditions in dermatological patients: 11th ICDP. – 2005. – P. 26–27.

Ruiz-Doblado S., Carrizosa A., Garcia-Hernandez M.J. Alopecia areata: psychiatric comorbidity and adjustment to illness // Int. J. of Dermatol. – 2003. – Vol. 42. – N 6. – P. 434–437.

Schaller C., Alberti L., Ruzicka T. et al. Der Bedarf an psychosomatischer Versorgung in der Dermatologie // Zeitschrift fur Dermatologie. – 1995. – Vol. 181. – P. 146–148.

Steinbrecher M., Bofinger F. Cooperation between dermatology and psychosomatic medicine // Z. Hautkr. – 1990. – Vol. 65. – N 5. – P. 454–459.

Tress W., Manz R., Sollors-Mossler B. Epidemiologie in der Psychosomatischen Medizin. / von Uexkull T., Adler R., Herrmann J.M. et al. // Psychosomatische Medizin: 4 Auflage. – Urban & Schwarzenberg, Munchen, Wien, Baltimore. – 1990. – P. 63–74.

Wilkin J. Rosacea // Int. J. Dermatol. – 1983. – Vol. 22 – P. 393–400.

Глава 2

Изменения кожи при авитаминозах

В 1880 г. в Юрьевском (Тартуском) университете Николай Иванович Лунин защитил диссертацию на степень доктора медицины «О значении неорганических солей для питания животных». Им было установлено, что витамины есть биологически активные органические вещества, наряду с белками, жирами и углеводами необходимые для нормальной жизнедеятельности организма человека и животных. С момента этого открытия прошло более века, но витаминология как наука развивается очень медленно.

В настоящее время общепризнано, что в организме человека и животных существенную роль в обменных процессах играют не только витамины, но и антивитамины [Тищенко Л.Д. и др., 2006]. Функцию антивитаминов в организме чаще всего выполняют разнообразные ферменты и антибиотики [Тищенко А.Л. и др., 1999; Тищенко Л.Д., 2002].

При лечении различных заболеваний витаминными препаратами необходимо учитывать весьма сложные взаимоотношения между витаминами, возникающие в организме человека [Мушара С.А. и др., 2004; Шахова А.С. и др., 2006]. Впервые на это обстоятельство обратил внимание Л.Д. Тищенко в 1960 г. при изучении обмена пантотеновой кислоты у больных красной волчанкой и некоторыми другими кожными заболеваниями. В 1969 г. французская исследовательница Тереза Терруан опубликовала монографию «Взаимодействие витаминов», основанную на опытах с животными. В 1974 г. эти исследования продолжили В.В. Малькевич и В.А. Лымин, независимо друг от друга изучавшие межвитаминные взаимоотношения при лечении больных псориазом. Обладая антагонистическими свойствами, витамины B_1 и B_6 в организме человека уравновешивают друг друга. В частности, под влиянием ультрафиолетового облучения в организме человека пиридоксин активно разрушается, возможно развитие недостаточности витамина B_6, регулирующего концентрацию витамина А. В свою очередь, витамин А защищает организм человека от избытка тиамина, снижая содержание соединения в крови. Витамины B_5 и B_6 в организме играют роль естественных синергистов [Тищенко Л.Д., 1963]. Пантотеновая кислота активно стимулирует повышение концентрации витамина B_6 и противодействует накоплению избытка витаминов А и B_1.

Исследователями показано, что в организме человека существует сложная и малоизученная система витаминной саморегуляции, составная часть биохимического гомеостаза [Тищенко А.Л. и др., 1998]. В пищевых продуктах, организмах животных и человека

свободные формы витаминов инертны по отношению друг к другу, а связанные с белками коферментные формы витаминов обладают либо синергическими, либо антагонистическими свойствами по отношению друг к другу. В качестве синергистов выступают аскорбиновая кислота (витамин С) и рутин (витамин Р), фолиевая кислота (витамин B_9) и цианокобаламин (витамин B_{12}), пантотеновая кислота (витамин B_5) и пиридоксин (витамин B_6).

Антагонистические отношения существуют между тиамином и пиридоксином, а также между тиамином и никотиновой кислотой. В эксперименте на тридцати шести здоровых добровольцах было показано, что парентеральное введение 2 мг пиридоксина приводит к полному исчезновению в крови свободной формы тиамина [Силина Л.И., Безуглая А.С., 1963]. Эффекты этих витаминов на уровне коферментных форм направлены противоположно, что обеспечивает эффективность регуляции витаминного обмена. По мнению профессора Л.Д. Тищенко, антагонизм и синергизм межвитаминных взаимоотношений в организме человека обеспечивает равновесие витаминных систем и способствует биохимической регуляции гомеостаза.

ВИТАМИН А

Витамин А (ретинол) относится к группе жирорастворимых витаминов. Ученые Мак Коллум и Дэвис предложили называть соединение «растворимым в жирах фактором А». В 1916 г. исследователь Друммонд первым предложил «А-фактор» назвать витамином А.

Витамин А содержится только в продуктах животного происхождения, больше всего в печени трески и палтуса, рыбьем жире, говяжьей и свиной печени. В небольших количествах витамин А содержится в яйцах, некоторых молочных продуктах (сыр, сливочное масло, сливки, сухое порошковое молоко).

В организме человека предшественник (провитамин) каротин способен превращаться в витамин А. Среди продуктов, богатых каротином, первое место занимает морковь, далее следуют красный и сладкий перец, зелень петрушки, лука, щавеля, шпината и салата. Много каротина в плодах облепихи, шиповника, рябины, а также в свежих и сушеных абрикосах.

К сожалению, витамин А разрушается ультрафиолетовыми лучами и легко окисляется кислородом воздуха. Аскорбиновая кислота, напротив, предохраняет его от разрушения. Каротин, содержащийся в вареных овощах, усваивается организмом человека лучше [Шилов П.И., Яковлев Т.Н., 1974].

По многообразию биологических реакций ретинол занимает первое место среди витаминов [Студницин А.А., Тищенко Л.Д., 1969; Тищенко Л.Д., 1987]. Витамин А необходим для роста ребенка; неслучайно этот витамин некоторое время называли фактором роста. Витамин А необходим также для нормального функционирования кожи, слизистых оболочек и нервной ткани.

При недостаточном содержании витамина А кожа и слизистые оболочки теряют влажность, что повышает риск их повреждения и облегчает внедрение инфекции. Снижение барьерной функции приводит к возникновению дерматитов, а сухость слизистых оболочек дыхательных путей способствует развитию бронхитов и катаров дыхательных путей, сопровождающихся упорным лающим кашлем.

Дефицит витамина А приводит также к изменению слизистых оболочек мочевого пузыря, почечных лоханок и желчного пузыря, что провоцирует отторжение клеточных слоев в виде крупных пластов эпителия. Длительно существующий недостаток витамина А, особенно в сочетании с неблагоприятной наследственностью (болезни печени, желчного пузыря, почечнокаменная болезнь), нарушает способность организма к удержанию солей в коллоидном состоянии, что провоцирует переход солей в кристаллическую форму и образование песка и камней.

Недостаток витамина А приводит также к возникновению ночной слепоты (гемералопии), выражающейся в ухудшении зрения с наступлением сумерек и ночью при нормальном зрении днем. При недостатке витамина А чаще всего возникает сухость кожи, раздражительность, вспыльчивость, утомляемость, сухость конъюнктивы и склеры глаза, трещины губ, снижение слуха; возможно снижение аппетита, уменьшение массы тела и повышение восприимчивости к простудным заболеваниям, ухудшение зрения и снижение вкусовых ощущений. У детей может начаться отставание в росте и общем развитии.

Наиболее интересны исследования, посвященные изучению роли витамина А в механизмах патогенеза ряда хронически рецидивирующих дерматозов. В частности, изучение содержания витамина А в сыворотке крови больных псориазом на фоне лечения пирогеналом*, метотрексатом и витаминами группы В впервые продемонстрировало статистически достоверное снижение показателя, зависящее от формы и стадии заболевания [Малькевич В.В., 1974]. Наибольшее снижение содержания ретинола в сыворотке крови соответствовало прогрессирующей стадии псориаза (37,6±2,0 мкг%), псориатической эритродермии (38,6±4,6 мкг%) и артропатической форме псориаза (44,9±1,1 мкг%) при норме 47,1±5,6 мкг%.

У больных распространенным псориазом в стационарной стадии содержание витамина А в сыворотке крови составляло 53,8±1,5 мкг%, в регрессивной стадии — 52,0±4,0 мкг%; значительно реже определялось снижение концентрации ретинола. Кроме того, снижение содержания витамина А в сыворотке крови было также обнаружено у больных псориазом, злоупотребляющих алкоголем (в 1,4 раза) и при наличии сопутствующих хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (в 1,7 раза). У больных ограниченной формой псориаза концентрация ретинола в крови была близка к норме.

При лечении больных псориазом с применением пирогенала*, рибофлавина и никотиновой кислоты было отмечено статистически достоверное увеличение содержания витамина А в сыворотке крови. При назначении метотрексата в комплексе с витаминами B_1, B_5, B_6, B_9, B_{12} и B_{15} концентрация ретинола в сыворотке крови прогрессивно снижалась; применение витамина А в разных суточных дозах (6600–150 000 МЕ) не влияло на динамику содержания этого витамина в сыворотке крови. При этом у всех больных, независимо от суточной дозы витамина А, после прекращения лечения происходила полная нормализация содержания соединения в сыворотке крови, что ставит под сомнение обоснованность традиционно используемых больших суточных дозировок этого витамина [Малькевич В.В., 1974].

Интересно также, что при назначении витамина А в суточной дозе 6600 МЕ концентрация ретинола в сыворотке крови у больных псориазом возрастала так же интенсивно, как и при назначении 26 400 МЕ. Дальнейшее увеличение суточной дозы витамина А до 150 000 МЕ не способствовало более выраженному повышению концентрации ретинола в сыворотке крови к концу лечения.

Позднее, на основании изучения оптимальных лечебных доз витамина А у больных экземой и псориазом, было показано, что существующая практика назначения больших доз препарата недостаточно оправданна [Тищенко Л.Д., 1998]. В частности, при обследовании 225 африканских детей в возрасте от 6 мес до 7 лет, больных дерматитом, экземой, пиодермией и кожным лейшманиозом, был установлен значительный дефицит витамина А [Тищенко А.Л. и др., 1995; Тищенко Л.Д., Хадаад С.М. и др., 1996]. Установлено, что в комплекс лечения следует включать ежедневные инъекции ретинола пальмитата* в соответствующих возрасту дозах. Наилучший результат был получен у детей, получавших витамин А постоянным курсом. Однократное введение массивной дозы витамина А (300 000 МЕ) не эффективно.

Стремление применить большие дозы витамина А чаще всего связано с желанием усилить терапевтическую активность препарата, что нефизиологично и чревато

развитием побочных реакций, например гипервитаминоза А. Малые дозы витамина А (6600–13 200 МЕ, в среднем 10 000 МЕ) весьма эффективно нормализуют концентрацию витамина А в сыворотке крови у больных экземой и псориазом, их вполне достаточно.

При отсутствии ретинола пальмитата* можно использовать в соответствующих дозах и другие препараты из группы витамина А: аевит*, аровит®, абивит-А®, изотретиноин (роаккутан*) или тигазон®.

Изучение патогенеза и разработка новых методов лечения распространенных в тропических странах дерматозов (например, дерматит и экзема у детей) — весьма актуальная проблема современной дерматологии. В некоторых тропических странах (Маврикий, Сирия, Ливия, Ливан и Танзания) было обследовано 549 детей в возрасте от 5 до 13 лет, страдающих дерматитом и экземой [Пурнимасинг Р. и др., 2002]. Развитию дерматитов и экземы у этих детей часто способствовали стресс, простудные заболевания, травмы, отравления препаратами бытовой химии и т.д. У 341 ребенка (62,1%) было обнаружено снижение концентрации витамина А в сыворотке крови в 1,6 раза. Как оказалось, наиболее чувствительны к недостатку витамина А дети младшего возраста (5–8 лет). У более старших детей (9–13 лет) преобладали следующие симптомы: ночная слепота (гемералопия), ксерофтальмия, помутнение роговицы, частые простудные заболевания, сухость и шелушение кожи, фринодерма (жабья кожа).

Желчнокаменная и почечнокаменная болезнь была зарегистрирована у 35 детей (10,2%) с дефицитом витамина А. Вследствие понижения секреции слезных желез при гиповитаминозе А у 29 детей (8,5%) наблюдали сухость конъюнктивы глазного яблока и гиперкератоз эпителия. В пределах глазной щели с обеих сторон роговицы отмечали беловатые бляшки, имеющие вид нежных чешуек, похожих на пену (бляшки Бито).

При лечении детей, имеющих признаки дефицита витамина А, также предпочтительно длительное введение витамина в суточной дозе не более 10 000 МЕ.

Как показали наблюдения, в Йемене значительно возросло число детей школьного возраста с наследственными заболеваниями кожи [Мушара А.Х. и др., 2002]. Среди генодерматозов у детей города Аден чаще наблюдают ихтиоз, нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена), туберозный склероз кожи, витилиго, болезнь Девержи, пигментный невус и др. Изменения липидного обмена, обусловленные разнообразной патологией желудочно-кишечного тракта и печени, часто приводят к снижению концентрации общего холестерина сыворотки крови, артериальной гипертензии, сахарному диабету, калькулезным холециститам и мочекаменной болезни, умственной отсталости. Получены данные о том, что отцы больных генодерматозами детей в прошлом часто употребляли алкогольные напитки, в том числе пиво.

К числу симптомов, указывающих на дефицит витамина А у детей с генодерматозами, следует отнести гиперкератоз и истончение кожи, раннее образование морщин, перхоть, дефекты роста, формирования зубов и ногтей, усиленное отложение зубного камня, ранний кариес зубов, болезненные трещины языка, недоразвитие вторичных половых признаков, инфантилизм, частое образование пузырей на слизистой оболочке полости рта после употребления горячей пищи, нарушения памяти и отставание в развитии. Содержание витамина А в сыворотке крови у 124 детей, страдающих генодерматозами, было снижено в 3 раза.

Известно, что в организме здорового человека алкоголь окисляет преимущественно фермент алкогольдегидрогеназа, не имеющий строгой специфичности к этанолу. С помощью алкогольдегидрогеназы происходит также окисление других веществ (первичных и вторичных спиртов, витамина А, некоторых жирных кислот и др.). В обычных условиях алкогольдегидрогеназа в сыворотке крови отсутствует, но при поражениях печени выходит из гепатоцитов в кровяное русло,

вызывая активное разрушение витамина А и развитие клинических признаков гиповитаминоза.

При недостатке витамина А алкоголь снижает объем метилированных фосфолипидов в микросомах печени в 2 раза. Доказана взаимосвязь между недостаточностью витамина А и устойчивостью организма к образованию опухолей. Дефицит витамина А потенцирует процессы канцерогенеза и создает благоприятные условия для развития цирроза печени и алкогольного синдрома плода. У больных с алкогольным циррозом печени также значительно снижено содержание β-каротина и витамина Е. У большинства больных алкоголизмом концентрации витамина D_3 и кальция в сыворотке крови снижены (58% обследованных), что повышает риск остеомаляции и переломов костей, особенно у лиц пожилого возраста [Тищенко А.Л. и др., 2000; Тищенко Л.Д., Минас С.К. и др., 2002].

У 412 школьников (8–14 лет) из числа коренных жителей Ливии изучали основные показатели физического развития и состояние здоровья, включая определение содержания витамина А в сыворотке крови [Хаддад С.М., 1997]. Удалось установить выраженную зависимость данного показателя от климатических факторов. В наиболее неблагоприятный период суховеев (с ноября по апрель) дети чаще жаловались на ухудшение зрения, плохой аппетит, повышенную утомляемость и сухость кожи. Концентрация витамина А в сыворотке крови исследуемых была снижена в 2 раза и составляла 18,5±0,4 мкг% при норме 35,8±0,3 мкг%. Среди школьников выявлено 122 ребенка (40,4%) с резистентной к лечению формой кожного лейшманиоза, содержание витамина А у которых было в 3 раза ниже нормы. У детей наблюдали также расстройство сна, ухудшение памяти, истончение и ломкость ногтей, перхоть, гиперестезию зубной эмали, кариес, болезненные трещины языка, покраснение век, скопление слизи и корок в углах глаз, ощущение «песка» в глазах и образование пузырей и эрозий на слизистой оболочке полости рта после употребления горячей пищи. Эффективен был длительный прием внутрь ретинола пальмитата* по 13 000 МЕ ежедневно.

В настоящее время витамин А применяют при лечении дерматозов, для которых характерны нарушения процессов кератинизации (псориаз и др.), секреторной функции сальных желез (себорея, себорейное облысение, обыкновенные угри), при поражении слизистых оболочек (лейкоплакии), особенно полости рта, нарушении роста волос (сухость и повышенная ломкость, монилетрикс), дистрофии ногтей.

В комплексе с другими средствами ретинол применяют при лечении больных экземой, парапсориазом, хронической язвенной пиодермией, с трофическими язвами, болезнью Рейно и др. [Яговдик Н.З. и др., 1978; Островский Ю.М. и др., 1995]. С учетом установленных в последние годы выраженных антиоксидантных свойств ретинола успешно используют комбинацию с токоферола ацетатом* и 0,5% селеновой мазью при псориазе и круговидном облысении [Гусейнов М.М. и др., 1981].

В Йемене разработан новый патогенетически обоснованный метод комплексного лечения больных опоясывающим герпесом на фоне значительного дефицита витамина А с использованием аевита*, изотретиноина (роаккутана*) и тигазона* [Нооман С.М., 1995].

Случаи острого отравления в результате алиментарного поступления в организм большого количества ретинола регистрируют среди китобоев, некоренных жителей полярных областей, употребляющих в пищу большое количество печени кита, полярных птиц или белого медведя. Употребление взрослым человеком 50–100 г печени белого медведя вызывает легкое отравление, а 500 г — тяжелое, остро протекающее отравление. Развивается выраженная интоксикация с сильными головными болями, головокружением, тошнотой и рвотой, возможны нарушения психики (резкая раздражительность, агрессивность либо, напротив, заторможен-

ность и сонливость), отмечают шелушение кожи и т.д. У детей при острых отравлениях ретинолом наблюдают выраженную гипертермию, сонливость, сильную рвоту, выпячивание родничка, в тяжелых случаях — нарушение дыхания. Кожные симптомы: экзантемы и петехии [Максимович Я.Б., 1979; Студницин А.А. и др., 1983]. При острых отравлениях больным следует назначать левотироксин натрия в качестве антагониста ретинола, а также аскорбиновую кислоту.

Клинические симптомы А-гипервитаминоза чаще всего возникают в результате длительного назначения высоких доз ретинола (у детей — рыбьего жира). Употребление больших доз каротина интоксикацией, как правило, не сопровождается. Хроническое отравление ретинолом вызывает продолжительные поносы, потерю аппетита, увеличение печени. Отмечают также головную боль, головокружение, сыпь, зуд, пигментацию, желтое окрашивание кожи ладоней и стоп. Описаны случаи помутнения роговицы, гиперестезии и парестезии, внутренние и наружные кровоизлияния вследствие гипопротромбинемии, замедление заживления ран. Хроническое отравление ретинолом у детей проявляется раздражительностью, потерей аппетита, выпадением волос. Характерно нарушение походки вследствие того, что нижние конечности отекают и болезненны (рентгенологически — продуктивный периостит). Возможны себорейные высыпания на коже, кровоточивость слизистых оболочек полости рта [Смирнов М.И., 1974]. Как отмечают П.И. Шилов и Т.Н. Яковлев [1974], явления А-гипервитаминоза исчезают вскоре после отмены препарата.

При обследовании в Султанате Оман 143 школьников в возрасте от 8 до 16 лет, страдающих хронической экземой, у 67,8% также были обнаружены симптомы недостаточности витамина А [Аль Амри М.С., Тищенко Л.Д., 2004]. У больных наблюдали сухость кожи (60,1%), раздражительность, вспыльчивость, утомляемость (46,1%), снижение аппетита и потерю массы тела (27,9%), фолликулярный гиперкератоз — фринодерму (19,6%), повышенную восприимчивость к простудным заболеваниям (12,5%), гемералопию (12,5%), бронхиты (11,8%), сухость конъюнктивы и склеры глаза (10,4%), сухость и трещины губ (8,4%), снижение слуха и вкусовых ощущений (6,3%), бляшки Бито, отек и помутнение роговицы (3,5%).

При дефиците витамина А у обследованных школьников, страдающих хронической экземой, удалось также обнаружить весьма характерные для этого вида гиповитаминоза признаки: недоразвитие вторичных половых признаков, инфантилизм, нарушения менструального цикла, симптом «выдавливания слезы» на холодном ветре, отставание в росте и развитии, плохая переносимость жары, очаговое облысение, образование лейконихии и заусенцев. В крови у школьников, страдающих хронической экземой, установлено значительное (в 3,2 раза) снижение содержания витамина, что указывает на необходимость включения в комплекс лечения таких детей витамина А. Лечение должно быть длительным (не менее 2–3 мес); необходимо ограничивать пребывание таких детей на солнце.

Как показали исследования [Халаф Ф.С., Тищенко Л.Д. и др., 2002], в Сирии возрастает количество детей с наследственными заболеваниями кожи. Анализируя полученные данные, исследователи пришли к выводу о том, что одной из причин учащения заболеваний данной группы в стране следует считать алкоголизм отцов. Дефицит витамина А — серьезная проблема в Сирии.

При лечении больных очень важно своевременно определить ранние симптомы дефицита витамина А в организме. Суммируя вышеизложенное, на дефицит витамина А указывают головная боль, бессонница, ухудшение памяти, перхоть, запоры или поносы, дефекты роста и формирования ногтей и зубов, повышенное отложение зубного камня, ранний кариес зубов, повышенная чувствительность зубной эмали, болезненные трещины языка, частое образование пузырей на слизистой оболочке полости рта после употребления горячей пищи, симптом «выдавлива-

ния слезы» на морозе или холодном ветре, плохая переносимость жары, очаговое облысение, образование лейконихии (белые пятна на ногтевых пластинках) и заусенцы.

Ретиноиды, будучи синтетическими производными витамина А, значительно расширили терапевтические возможности при ряде дерматозов, в том числе тяжелых и резистентных к другим медикаментозным средствам. Синтетические производные ретинола — ароматические ретиноиды — в сотни раз менее токсичны, чем их естественный предшественник, поэтому их можно назначать в значительных дозах в течение длительного времени [Лидак М.Ю., Плецитый К.Д., 1984]. Из числа синтезированных к настоящему времени ретиноидов (более 1500) применение в клинической практике нашли только два — этретинат® (тигазон®) и изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота•) [Нажмутдинова Д.К., 1996]. Влияние ретиноидов характеризуется удивительным многообразием биологических эффектов. В практическом отношении наиболее значимо их противоопухолевое и иммуностимулирующее действие. Для ретиноидов характерны выраженные иммуностимулирующие свойства; при назначении этих препаратов у больных существенно возрастает общее количество лимфоцитов в крови и число Т-клеток. Клинические наблюдения позволяют отметить действие ретиноидов в основном на кожу и ее придатки [Каламкарян А.А. и др., 1985]. По мнению Ю.К. Скрипкина и др. [1994], синтетические ретиноиды роаккутан• и тигазон® по своему действию весьма сходны, но имеют некоторые различия в области применения и особенностях фармакодинамики [Тищенко Л.Д., Тищенко А.Л., 1998; 2002].

Известно, что роаккутан• активно влияет на функцию сальных желез: тормозит выработку кожного сала и изменяет его состав, уменьшает размеры сальных желез и количество липофильных пропионбактерий. Его широко применяют при лечении больных с тяжелыми формами угрей на коже туловища, резистентными к другим видам лечения, а также для профилактики у молодых людей с начинающейся угревой сыпью.

Терапевтический эффект тигазона® более широк — препарат активно влияет на процессы кератинизации, противовоспалительное действие направлено на торможение миграции нейтрофильных гранулоцитов. Тигазон® повышает гуморальный и клеточный иммунитет, влияет на синтез интерферона, модулирует функциональное состояние гранулоцитов и медиаторов воспаления. Препарат эффективен для лечения ихтиоза, ихтиозиформной эритродермии, фолликулярного дискератоза Дарье, ладонно-подошвенной кератодермии, красного волосяного лишая Девержи и псориаза, склеродермии [Скрипкин Ю.К. и др., 1994; Шахтмейстер И.Я. и др., 1985]. По мнению Ю.К. Скрипкина и др. [1994], наиболее частые побочные эффекты от применения синтетических ретиноидов — сухость губ, хейлиты и трещины в углах рта. Реже возникает конъюнктивит, изъязвление роговицы. Возможно раздражение слизистой оболочки кишечника, жажда и потливость. Возможны случаи обратимого очагового или полного выпадения волос; шелушение кожи, наиболее выраженное на ладонях и подошвах. Иногда развиваются паронихии, нарушение роста ногтей, боли в мышцах и суставах без оссификации. Изредка наблюдают симптомы повышения внутриглазного давления (головная боль, нарушение зрения); поддерживающее лечение синтетическими ретиноидами может приводить к гиперостозу, кальцинозу мягких тканей, истончению костей, остеопорозу и преждевременному закрытию эпифизов.

ВИТАМИН B_1 (ТИАМИН)

Изучение витамина B_1 связано с поисками средств, имеющих профилактическое и лечебное значение при бери-бери — заболевании, в прошлом широко распространенном на территории Японии и других стран Востока. Строение тиамина установлено в 1936 г. Наличие в витамине B_1 серы позволило присвоить ему назва-

ние «тиамин». Витаминными свойствами обладают тиамина хлорид*, тиамина бромид*, тиамина мононитрит*, тиамина пропилдисульфид*, тиамина сульфид* (продукт окисления тиамина), кокарбоксилаза и аллитиамин*.

Известно, что тиамин синтезируется зелеными растениями и многими видами микроорганизмов. Полагают, что животные и человек витамин B_1 не синтезируют, поэтому полностью зависят от поступления его извне. Тиамин содержится в дрожжах, зародышах и оболочках злаков, следовательно, витамина больше в хлебе из муки простого помола. В отличие от других витаминов тиамин содержится в пищевых продуктах как растительного, так и животного происхождения, больше всего в сухих пивных дрожжах, ветчине и арахисе. Много тиамина в пшенице, ржи, овсяной, гречневой и манной крупе, горохе, фасоли, пшеничной и ржаной муке, хлебобулочных изделиях и грецких орехах.

Тиамин устойчив к влиянию многих факторов внешней среды. В отличие от витамина С тиамин не разрушается и не окисляется под влиянием света и кислорода воздуха. Витамин B_1 хорошо сохраняется в кислой среде желудочного сока и в щелочной среде, но высокие температуры, применяемые для кулинарной обработки, могут привести к разрушению соединения.

Поступающий с пищей в организм человека витамин B_1 всасывается в тонкой кишке, в печени превращается в кокарбоксилазу. Всасывание и распределение по тканям отдельных органов происходит довольно быстро [Смирнов М.И., 1974]. Как оказалось, витамин B_1 дольше всего задерживается в печени, надпочечниках, почках и яичках.

Физиологическое значение витамина B_1 состоит в мощном регулирующем влиянии на отдельные функции организма. Тиамин участвует в обмене веществ в качестве кофермента. Биологически активным тиамин становится в печени, почках, других паренхиматозных органах, где в результате биотрансформации витамин приобретает активное, коферментное состояние. Важную роль витамин B_1 играет в углеводном обмене: фосфорное производное тиамина (тиаминдифосфат, кокарбоксилаза) входит в состав фермента, осуществляющего декарбоксилирование с липоевой кислотой. Если в организме мало тиамина, дальнейший распад пировиноградной кислоты затруднен, возрастает содержание пировиноградной кислоты в крови. Концентрация пировиноградной кислоты может быть повышена и при других патологических процессах, сопровождающихся нарушением углеводного обмена, например при болезни Боткина, сахарном диабете и т.д.

Особого внимания заслуживает роль витамина B_1 в поддержании функционального состояния ЦНС и мышечной деятельности. ЦНС почти всю необходимую энергию черпает из углеводов. Нарушение статуса витамина B_1 лишает ЦНС возможности эффективно использовать глюкозу при одновременном накоплении промежуточных продуктов обмена (пировиноградная, молочная кислота и др.), оказывающих токсическое влияние на мозг, что тормозит образование и инактивирует холинэстеразу, необходимую для гидролиза ацетилхолина. Таким образом, тиамин косвенно усиливает активность ацетилхолина как передатчика нервного возбуждения.

Установлено также, что дефицит тиамина сопровождается глубокими нарушениями белкового обмена вследствие снижения активности некоторых ферментов. Известно, что тиамин принимает участие в синтезе нуклеиновых кислот, дефицит витамина приводит также к нарушению гемопоэза. Таким образом, витамин B_1, мощный регулятор углеводного обмена, также важен для обмена белков. Есть данные о связи этого витамина с жировым, минеральным и водным обменом. Связанные с гипо- и авитаминозом нарушения в ЦНС, в свою очередь, ведут к расстройству сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы, секреторной и эвакуаторной функций желудочно-кишечного тракта.

Поступающий с пищей витамин B_1 всасывается преимущественно в двенадцатиперстной и тонкой кишке, выделяется из организма почками. Увеличение диуреза ведет к повышению потери витамина, что следует учитывать при расчете потребности организма в тиамине.

Кроме витаминной недостаточности, витамин B_1 назначают при лечении полиневритов, сердечно-сосудистых заболеваний, болезней желудочно-кишечного тракта, печени и других патологических состояний. Клиническими параметрами для применения тиамина следует считать значительную потерю массы тела, аритмию, тахикардию, утомляемость, мышечную слабость, снижение аппетита, полиневриты, не поддающиеся лечению вследствие тяжелого дисбаланса углеводного обмена [Шилов П.И., Яковлев Т.Н., 1974; Стефанова А.Н., 2004; 2005]. Известно, что тиамин и инсулин взаимодействуют синергически, поэтому при дефиците витамина B_1 больные часто жалуются на жажду — один из ранних симптомов сахарного диабета.

Известно, что во многих странах Африки наиболее серьезную угрозу для здоровья населения представляют инфекционные болезни, в том числе инфекции, передающиеся половым путем (ИППП). У беременных чаще всего диагностируют сифилис и гонорею. В больницах и родильных домах Замбии 20–30% случаев перинатальной смерти обусловлено сифилитической инфекцией, обнаруживаемой у 12,8% беременных. В гинекологических отделениях гонорею диагностируют у 30% больных; у 4,3% новорожденных развивается гонорейный конъюнктивит.

В странах Африки также актуальна проблема борьбы с наиболее распространенными дерматозами (экзема, дерматиты), часто протекающими на фоне витаминной недостаточности. Так, в 1988 г. в Гамбии произошла вспышка болезни бери-бери, обусловленная недостатком витамина B_1. Одномоментно заболели 140 человек, из которых 22 умерли [Тищенко А.Л., Чаламила Ч.Г. и др., 1999]. Помимо типичных для бери-бери симптомов (невриты, нарушения регуляции нервной системы и сердечной деятельности), у этих больных наблюдали дерматиты по типу токсикодермии и разнообразные экзематозные реакции. Во многих странах Азии и Африки (Йемен, Ливия, Танзания, Ливан, Ирак, Сирия, Шри-Ланка, Кипр и др.) врачи недостаточно ориентированы в вопросах клинической витаминологии, вследствие чего часто испытывают трудности в выборе витаминов, необходимых для лечения дерматологических больных.

Структура дерматологической заболеваемости в Танзании была изучена путем анализа данных первичной обращаемости в поликлиническое отделение городского госпиталя имени Илала в городе Дар-эс-Саляма [Чаламила Г.Ч., 1996; Тищенко А.Л. и др., 1998]. Из 782 обратившихся в дерматологический кабинет 19,7% страдали истинной экземой, а 12,4% — аллергическим дерматитом. Кроме того, 4,3% пациентов страдали псориазом. Всего больных с перечисленными заболеваниями было 285 (36,4% всех обследованных), в основном обратившиеся — коренные жители городов Дар-эс-Салама, Танга, Мусома и Сонгея.

К числу особенностей истинной экземы в Танзании относят сравнительно слабую экссудацию, наблюдавшуюся у 72,7% больных, выраженную тенденцию к очаговости высыпаний на коже (66,8%), сильный зуд (80,5%). Высыпания были сгруппированы на открытых участках кожи по типу фотодерматита (54,5%), часто сопровождались вторичной пиодермией по типу поверхностной стрептодермии (77,9%). Развитию или обострению истинной экземы способствовали нервно-психические потрясения, прием алкоголя, охлаждение, контакт с цементом, красками, бензином, клеем и другими химическими веществами.

Аллергический дерматит у коренных жителей Танзании характеризовался значительной распространенностью высыпаний не только на участках кожи, подвергшихся воздействию того или иного аллергического фактора, но и на соседних участках (60,8%). Другая особенность — сравнительно острый невоспалительный

характер заболевания (85,5%). Часто присоединялась вторичная инфекция по типу импетиго (51,5%), приводившая к замедлению регресса высыпаний даже при устранении причинного фактора аллергического дерматита (67%). Среди причин, способствовавших возникновению аллергического дерматита, установлено влияние бытовой химии (стиральные порошки, лаки, краски, моющие средства, спрей для защиты от кровососущих насекомых, косметические средства, шампуни, дезодоранты, пластмассы, нефтепродукты и т.д.).

Псориаз у обследованных больных отличался значительной распространенностью, преимущественной локализацией высыпаний на открытых участках кожи по типу фотодерматита, незначительностью зуда и шелушения, значительными трудностями в лечении. Среди больных псориазом 64,7% злоупотребляли алкоголем.

Исследования, проведенные в 1993–1995 гг. с целью изучения содержания тиамина в крови больных истинной экземой и аллергическим дерматитом на территории Танзании, не выявили отклонений. Позднее было проведено дополнительное изучение статуса тиамина у данных больных, причем обследовали только больных, ранее не принимавших каких-либо витаминных препаратов. Содержание связанной с белками формы тиамина в крови больных истинной экземой и аллергическим дерматитом танзанийцев соответствовало норме, но у больных истинной экземой было установлено повышение содержания в крови свободной формы витамина в 2,9 раза, а общей формы – в 2 раза. У больных аллергическим дерматитом содержание свободной формы было повышено в 3,2 раза, а общей формы – в 2,1 раза. Содержание свободной формы тиамина было снижено в 1,5–2 раза, при распространенной форме псориаза составляло 7,5±0,1 мкг% у злоупотребляющих алкоголем и 5,7±0,1 мкг% у больных, не употреблявших алкоголь. У пациентов с распространенным псориазом, злоупотребляющих алкоголем, содержание связанной с белками формы тиамина было в 4 раза ниже нормы (3,2±0,1 мкг%), а у больных, не употреблявших алкоголь, содержание связанной с белками формы тиамина было нормальным (11,2±0,8 мкг%).

Из приведенных выше данных видно, что у больных псориазом танзанийцев, не употребляющих алкоголь, содержание связанной с белками формы тиамина в крови в норме. Значительное (в 1,5–2 раза) снижение концентрации в крови свободной и общей формы тиамина – основание для назначения препаратов витамина B_1 (тиамина хлорид и тиамина бромид) при лечении данных больных. У больных псориазом, злоупотреблявших алкоголем, наряду со снижением свободной и общей форм тиамина в крови наблюдали значительное (в 4 раза) снижение содержания связанной с белками формы тиамина, что указывает на целесообразность назначения коферментных форм тиамина (бенфотиамин, фосфотиамин и кокарбоксилаза).

Таким образом, у больных истинной экземой и аллергическим дерматитом в Танзании впервые был обнаружен относительно сбалансированный гипервитаминоз тиамина, что указывает на целесообразность исключения из комплекса лечения этих больных препаратов витамина B_1. Для лечения больных псориазом в Танзании наиболее перспективны коферментные формы тиамина.

Известно, что витамины играют большую роль в патогенезе красной волчанки [Тищенко Л.Д., 1962; 1987]. Интерес к применению этих лекарственных средств заметно возрос в связи с выходом на фармацевтический рынок коферментных форм витаминов нового поколения. Нарушения статуса тиамина сопутствуют многим дерматозам, в том числе и красной волчанке. Причиной дефицита тиамина считают перестройку иммунной системы. В этой ситуации тиамин следует применять с большой осторожностью в связи с риском развития анафилактического шока. Причина непереносимости тиамина больными красной волчанкой до сих пор окончательно не установлена; в связи с этим было обследовано 46 больных красной волчанкой, в том числе 29 с дискоидной и 17 с системной формой красной

волчанки с целью изучения статуса витамина B_1 и обоснования целесообразности применения коферментных препаратов тиамина [Тищенко Л.Д., Бак В.В., 2002]. Активность кокарбоксилазы определяли по общепринятой биохимической методике [Асатиани В.С., 1969]. Содержание кокарбоксилазы в крови здоровых людей (N=22) составляет 15,5±1,9 мкг%.

Концентрация свободной и общей формы тиамина у больных красной волчанкой не выходит за пределы нормы. Свободная форма витамина B_1 у этих больных составляет 13,9±2,2 мкг%, т.е. повышена в 1,2 раза, а содержание общей формы снижено в 1,2 раза. При исследовании концентрации свободной и общей формы тиамина в крови у больных системной красной волчанкой содержание свободной и общей формы тиамина в крови оказалось повышенным (в 4 раза для свободной формы и в 2 раза для общей формы).

При анализе содержания коферментной (связанной с белками) формы тиамина обнаружена несколько иная картина. Концентрация данной формы тиамина в крови у больных красной волчанкой было значительно снижено (при дискоидной форме в 3 раза, при системной красной волчанке в 5,7 раза).

При лечении больных красной волчанкой нецелесообразно использовать обычные (некоферментные) препараты витамина B_1 (тиамина бромид или тиамина хлорид), необходимы коферментные формы тиамина (кокарбоксилаза, бенфотиамин или фосфотиамин), минующие стадию биотрансформации и сразу после введения включающиеся в регуляцию обменных процессов больного.

Установлено, что у больных красной волчанкой имеет место смешанная форма недостаточности тиамина вследствие нарушения биотрансформации витамина.

У больных опоясывающим герпесом также обнаружен дефицит тиамина [Медведева О.В., 2001]. Один из главных симптомов гиповитаминоза B_1 у этих больных – отсутствие аппетита, что значительно затрудняет восстановление витаминного статуса тиамина путем коррекции питания. В остром периоде заболевания в крови можно обнаружить сравнительно небольшое (в 1,3 раза) снижение содержания свободной формы тиамина и значительный недостаток (в 4,7 раза) связанной с белками (коферментной) формы витамина B_1. Полученные данные также указывают на целесообразность назначения коферментных препаратов тиамина (кокарбоксилаза, бенфотиамин или фосфотиамин) в остром периоде опоясывающего герпеса.

Клинические признаки дефицита тиамина, в том числе наиболее трудные для диагностики ранние симптомы, были изучены у 69 школьников старших классов, при обследовании имевших низкое содержание связанной с белками (коферментной) формы витамина B_1 в крови [Тищенко А.Л. и др., 2001]. Школьники жаловались на утомляемость (75,3%), мышечную слабость (65,2%), плохой аппетит (62,3%), сухость во рту (55,0%), жажду (47,8%), раздражительность (40,5%), плохое настроение (30,4%), рассеянность (28,9%), нарушения сна (24,6%), головные боли (21,7%), запоры (15,9%). При обследовании у некоторых была обнаружена тахикардия (13,0%) и экстрасистолия (10,1%).

К ранним симптомам дефицита витамина B_1 следует отнести отсутствие сновидений, кандидоз половых органов, светобоязнь, повышенную чувствительность к холоду, тремор кистей, не связанный с гипертиреозом, гиперестезию кожных покровов, необычно резкий запах пота, запоры.

Снижение содержания тиамина, возникшее вследствие стресса, было обнаружено у студентов-иностранцев в первые несколько недель после приезда в Москву [Тищенко А.Л., Тищенко Е.Л., 2001; Тищенко А.Л., Мушара А.Х. и др., 2001]. Дефицит витамина B_1 наблюдался у всех обследованных из данной группы, но в большей степени был выражен у студентов из малообеспеченных семей, при отягощенности семейного аллергологического анамнеза, а также у молодых

людей, часто употребляющих алкогольные напитки. В этой группе концентрация свободного тиамина в крови была снижена в 3,5 раза.

Определенный интерес представляют и другие исследования, изучающие динамику содержания тиамина в крови в зависимости от воздействия факторов, способствующих развитию гиповитаминозов: стресс, острые респираторные заболевания, алкоголь, ультрафиолетовое излучение, гельминтозы и злоупотребление медикаментозными препаратами [Тищенко А.Л., Стефанова А.Н. и др., 2003; Тищенко Л.Д., Леонова Л.А., 2006].

В настоящее время для лечения псориаза часто используют ультрафиолетовое излучение. Известно, что под влиянием ультрафиолетовых лучей пиридоксин активно разрушается как *in vitro*, так и *in vivo* (в коже). При псориазе значительно усилена циркуляция периферической крови, подвергающейся воздействию ультрафиолетового облучения.

Было обследовано 142 больных распространенным псориазом, 97 мужчин и 45 женщин [Шахова А.С. и др., 2006]. До начала лечения содержание свободной формы пиридоксина в крови было снижено в 1,6 раза, а концентрация свободной формы тиамина соответствовала нормальным значениям.

При облучении кожи больных псориазом ультрафиолетовыми лучами содержание свободной формы пиридоксина в крови прогрессивно снижалось (в 4,4 раза). Комплексное лечение витамином B_1 в комплексе с ультрафиолетовым облучением привело к значительному повышению концентрации свободной формы тиамина в крови (с 11,2±0,8 мкг% до 32,9±1,2 мкг%, что в 3 раза превышает нормальную концентрацию). При этом содержание свободной формы пиридоксина в крови оставалось на низком уровне (2,8±0,3 мкг%). В результате проведенного лечения тиамина хлоридом и облучением ультрафиолетовыми лучами у больных псориазом сформировался гипервитаминоз тиамина на фоне недостаточности витамина B_6. Применение пиридоксальфосфата или пиридитола в комплексе с облучением ультрафиолетовыми лучами обеспечило полное восстановление содержания в крови свободной формы пиридоксина у всех больных. Следовательно, при использовании ультрафиолетового облучения для лечения псориаза целесообразно применять препараты пиридоксина и ограничивать применение тиамина. При наличии показаний к применению тиамина необходимо использовать коферментные препараты (кокарбоксилаза, бенфотиамин или фосфотиамин), обеспечивающие восстановление статуса связанных с белками, коферментных форм витамина B_1.

В результате наблюдения за 93 студентами 22–25 лет были сформулированы следующие симптомы дефицита витамина B_6: снижение аппетита, депрессия, сонливость, кариес зубов, стоматит, глоссит, тошнота, себорейный дерматит, конъюнктивит и невриты [Тищенко А.Л. и др., 2006].

Также на снижение содержания пиридоксина указывают судороги икроножных мышц; головные боли, головокружения, общая слабость; перхоть, зуд волосистой части головы; ксантелазмы; выпадение волос; периорбикулярная эритема по типу очков; непереносимость яичного белка; мучительные кошмарные сновидения; ослабление загара кожи; снижение полового влечения, половая слабость, преждевременное семяизвержение. При одновременном дефиците тиамина (снижение концентрации в 2 раза и более) возникает утомляемость, мышечная слабость, нарушение аппетита, сухость во рту, жажда, снижение массы тела, раздражительность, плохое настроение, рассеянность, бессонница, головные боли, запоры, тахикардия, экстрасистолия, пароксизмальная мерцательная аритмия, мышечные судороги, одышка и невриты.

У студентов, страдающих хронической экземой, под влиянием стресса содержание свободной формы тиамина в крови снижается в 3,1 раза. На фоне хронической экземы или распространенного псориаза у арабских студентов во время острого респираторного заболевания или вирусной инфекции в крови также наблюдали

снижение содержания свободной формы витамина B_1 в 2,2 и 2,7 раза соответственно. Применение некоферментных препаратов витамина B_1 (тиамина бромида или тиамина хлорида) не привело к нормализации содержания связанной с белками формы тиамина в крови. У алкогользависимых студентов, страдающих теми же дерматозами, коферментные формы витамина B_1 в комплексе с биотином® и пирацетамом (ноотропилом*) полностью восстанавливали содержание витаминов B_1 и B_6 в крови [Стефанова А.Н. и др., 2002; 2004].

По мнению некоторых исследователей, дефицит тиамина у детей может быть спровоцирован алкоголизмом родителей [Стефанова А.Н. и др., 2004]. Было изучено состояние здоровья 33 детей в возрасте от 7 до 10 лет, родители которых злоупотребляли алкоголем. В детстве у 63,6% обследованных были зарегистрированы признаки, относящиеся к алкогольному синдрому плода.

У этих детей отмечали задержку умственного развития, замедленное развитие речи, логопедические проблемы, отставание в росте, черепно-лицевые аномалии и дефекты роста зубов. В отличие от олигофренов дети часто обнаруживали большие способности к имитации («попугай-синдром») и импровизации, стремились к лидерству в классе. Одновременно у них наблюдали повышенную психическую ранимость, обидчивость, плаксивость, депрессии, ночные страхи, конфликты с педагогами, беспричинную и скоро проходящую враждебность к окружающим. Были зарегистрированы эктодермальные дисплазии, включающие неправильное формирование ногтей, зубов и костей, сухость кожи, недоразвитость потовых желез и волосяного покрова. Содержание свободной формы витамина B_1 в крови описываемых детей было снижено в 3,7 раза.

Пациентов лечили бенфотиамином или монофостиамином внутрь в соответствующих возрасту дозах; произошла нормализация содержания витамина B_1 в крови.

При обследовании 24 школьников старших классов (12–17 лет), длительное время страдающих псориазом и злоупотребляющих пивом, было обнаружено, что содержание кокарбоксилазы в крови у обследованных снижен в 2,5 раза [Савастенко А.Л. и др., 2006]. Сделан вывод о том, что школьникам, злоупотребляющим пивом, следует запрещать употреблять алкоголь и рекомендовать лечение коферментными препаратами тиамина: кокарбоксилаза по 0,05–0,2 г в сутки, до 15–30 инъекций на курс лечения, или монофостиамин внутрь по 0,05 г 2–3 раза в день, что обеспечивает восстановление статуса тиамина. При лечении псориаза у больных, злоупотребляющих алкоголем, предложено использовать исключительно коферментные препараты тиамина.

С целью изучения изменений статуса витамина B_1 и B_6 при дерматозах в условиях жаркого климата было установлено наблюдение за 67 больными (дерматитом, экземой и красной волчанкой), коренными жителями Сирии, Ливана и Маврикия [Халаф Ф.С. и др., 2001]. Было доказано, что в лечении таких больных в тропических странах целесообразно использовать коферментные препараты тиамина (кокарбоксилазу, бенфотиамин или фосфотиамин) и пиридоксина (пиридоксальфосфат и пиридитол), эффективно нормализующие содержание связанной формы тиамина в крови.

Определенный интерес представляет также сообщение об эффективности силденафил (виагры*) относительно статуса тиамина [Тищенко А.Л. и др., 2000]. Применение виагры* в группе из 99 мужчин среднего и пожилого возраста, имеющих разнообразные расстройства эректильной функции, оказалось эффективным только у 84 человек. Эффективность препарата у мужчин среднего возраста была в 2 раза выше, чем у мужчин пожилого возраста. У 8 мужчин, злоупотреблявших алкоголем, применение виагры* оказалось не эффективным. Виагра* не оказывала существенного влияния на содержание кокарбоксилазы в крови при приеме внутрь 2 раза в неделю по 100 мг. Содержание кокарбоксилазы в крови наблюдае-

мых соответствовало таковому у мужчин из группы сравнения, не применявших препарат. В то же время при ежедневном однократном использовании виагры* на протяжении 1–1,5 мес нормализация содержания кокарбоксилазы в крови была либо замедлена, либо не происходила вообще. С учетом вышесказанного целесообразно сочетать применение виагры* с введением витамина B_1 или комплексных поливитаминных препаратов, содержащих тиамин.

О недостаточности коферментных форм тиамина как одной из возможных причин обострения псориаза у алкогользависимых больных сообщают А.Н. Стефанова [2004], Н.С. Сергеева [2005], А.Л. Тищенко, А.Н. Стефанова [2007]. Опубликованы данные о положительном опыте лечения алкогользависимых форм псориаза кокарбоксилазой в комплексе с иммуномодулятором меглумина акридонацетатом (циклофероном*) [Сергеева Н.С., 2005].

ВИТАМИН B_2 (РИБОФЛАВИН)

В 1912 г. Казимир Функ выделил из отрубей вещество, излечивающее полиневрит у голубей. Им оказалось термостабильное соединение желтого цвета, первоначально названное фактором роста. В 1925 г. подобное вещество было выделено учеными Блейром и Кальманом из молока и названо лактофлавином. Позднее, в 1933 г., биохимик Кюн с группой коллег получили из яичного желтка желтый водорастворимый флюоресцирующий пигмент (овофлавин), способный поддерживать процесс роста у животных. Было установлено, что желтого цвета пигменты (флавоны), полученные из разных источников, идентичны друг другу. Вещество назвали витамином B_2, или рибофлавином [Смирнов М.И., 1974; Тищенко Л.Д., Леонова Л.А., 2006]. Рекордсменами по содержанию рибофлавина считают дрожжи, говяжью печень и почки. Витамина много в яичном порошке, желтке куриного яйца, бычьем сердце, миндальных орехах, сырах, твороге и в сгущенном молоке. В остальных продуктах (овощи, мясные продукты, колбасные изделия, птица и фрукты) витамин B_2 также содержится, но в меньших количествах.

Этот витамин обладает выраженными окислительно-восстановительными свойствами. Дефицит рибофлавина вызывает различные нарушения углеводного и белкового обмена веществ. Некоторые аминокислоты не могут включиться в обмен и выводятся с мочой в неизмененном виде, возможно развитие белкового голодания. Кроме того, рибофлавин играет важную роль в работе ЦНС, построении зрительного пурпура, защищающего сетчатку глаза от воздействия ультрафиолетовых лучей.

При низком содержании белка в крови потребность в витамине B_2 снижается. При безбелковой диете рибофлавин оказывает токсическое влияние на организм даже в дозах, соответствующих суточной потребности; включение в диету 2,3% белка снимает токсические эффекты препарата. Таким образом, витамин B_2 необходим для использования белка, в свою очередь, необходимого для усвоения рибофлавина [Масленникова Е.М., 1966; Буровик Е.П., 2001; Бак В.В., 2003]. Есть данные о положительном влиянии рибофлавина на усвоение и синтез жиров. При недостаточности витамина B_2 активность костного мозга снижается [Тищенко Л.Д., 2002].

При недостатке рибофлавина снижается функциональная активность коры надпочечников, что сопровождается утомляемостью, сонливостью, мышечной слабостью, ухудшением памяти и снижением аппетита. В уголках рта образуются трещины, покрытые желтой, легко снимающейся корочкой. После отпадения корочек образуются язвочки, так называемые заеды; кровотечения при этом не бывает. Губы шелушатся, покрываются вертикальными трещинами; слизистая оболочка губ ярко-красная, легко кровоточащая. Язык приобретает пурпурную с синеватым оттенком окраску, сосочки сглаживаются. Изменения в состоянии глаз сопровождаются светобоязнью, слезотечением и чувством жжения.

При дефиците витамина B_2 возможно развитие анемии. Опубликованы сообщения о связи рибофлавиновой недостаточности с понижением остроты зрения при слабом освещении (гемералопия). Иногда больных беспокоит подергивание отдельных мышц или мышечных групп, нистагм.

Ранние признаки недостаточности витамина B_2: утомляемость, одышка, приступы тахикардии, непереносимость духоты, вспыльчивость, потливость, сухость и трещины губ, обострение герпетической инфекции, замедленное заживление повреждений кожи, напоминающие крапивницу высыпания в области комариных укусов, истончение и ломкость ногтей, очаговое выпадение волос, снижение сухожильных рефлексов.

При обследовании 458 взрослых коренных жителей Маврикия, Сирии, Ливии, Ливана и Танзании, страдающих дерматитом и экземой, часто обнаруживали сопутствующие заболевания (хроническая диарея небактериального характера, сахарный диабет, кишечные гельминтозы и гиповитаминозы). У 73,3% больных был обнаружен дефицит свободной (в 1,7 раза) и связанной с белками формы витамина B_2 (в 2 раза). Наиболее чувствительными к недостатку рибофлавина оказались люди с сопутствующими хроническими заболеваниями (трахеит, тонзиллит, хронический гепатит, хронический колит, энтероколит, диспепсия, хронический гастрит, атония желудка и кишечника, хронический цистит, калькулезный холецистит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, аденома простаты, цирроз печени, сахарный диабет и др.). При недостатке витамина B_2 снижался аппетит, возникала утомляемость и одышка, уменьшалась масса тела [Пурнимасинг Р., Халаф Ф.С., 2002]. Для лечения были использованы коферментные препараты витамина B_2 (рибофлавин-мононуклеотид*, флавинат* или бензафлавин*), обеспечившие, в отличие от некоферментных препаратов, нормализацию как свободной, так и связанной с белками (коферментной) формы рибофлавина в крови больных.

Роль дефицита рибофлавина в обострении экземы и нейродермита была изучена у 18 студентов различных вузов Москвы, имевших нерезко выраженные симптомы вялотекущих дерматозов [Буровик Е.П., 1999]. Во время обострения было установлено резкое снижение (в 2,7 раза) содержания рибофлавина в сыворотке крови. Наблюдаемые жаловались на утомляемость и головокружения, напоминавшие гипогликемию и быстро проходившие от употребления горячего сладкого чая. У пациентов наблюдалась васкуляризация роговой оболочки глаза («красные глаза»), гипертрофический глоссит (грубые складки и трещины языка, гипертрофия сосочков), ухудшение зрения, зябкость, очаговое выпадение волос, временное ухудшение зрения. Имели место характерные признаки гиповитаминоза B_2 (ухудшение памяти, сонливость, плохое заживление ссадин и царапин, жжение языка, себорейный дерматит, заеды в углах рта, светобоязнь, нистагм, гипотермия). С целью лечения и профилактики подобных состояний целесообразно назначать поливитаминные комплексы глутамевит* и декамевит* по 1 драже ежедневно в течение 1–2 мес.

Эти данные были подтверждены дальнейшими исследованиями [Халаф Ф.С. и др., 2002]. Для изучения ранних симптомов дефицита рибофлавина наблюдали 56 больных истинной экземой сирийцев (коренных жителей городов Дамаск, Эль Камышль, Хасен, Халеб и Хам). К числу особенностей экземы у представителей данной этнической группы следует отнести сравнительно слабую экссудацию и сухость кожи (71,4%), выраженную очаговость высыпаний на коже (35,7%), значительный зуд (30,3%). Характеристика высыпаний — на открытых участках кожи по типу фотодерматита (48,2%), вторичная пиодермия по типу поверхностной стафилодермии и стрептодермии (32,1%). При лабораторном обследовании у 76,7% больных были диагностированы различные кишечные паразитарные заболевания (стронгилоидоз, аскаридоз и др.).

У описываемых больных имело место значительное (в 5,5 раза) снижение связанной с белками (коферментной) формы рибофлавина (4,7±0,4 мкг% при норме 25,9±0,7 мкг%). Содержание свободной формы рибофлавина нарушено не было (26,4±0,2 мкг%). Ранних симптомов недостатка рибофлавина у обследованных больных хронической истинной экземой обнаружено не было, но разнообразные признаки дефицита связанной с белками формы витамина B_2 имели место. Такие изменения указывают на длительно существующий дефицит рибофлавина. При лечении истинной экземы коферментными препаратами рибофлавина произошла полная регрессия клинических симптомов у 82,2% пациентов, значительное уменьшение интенсивности – у 17,8% пациентов основной группы в отличие от группы сравнения (11 человек, получавших некоферментные препараты рибофлавина).

Дефицит рибофлавина может провоцировать обострение не только у больных дерматитом и экземой, но и другими дерматозами: атопическим дерматитом [Долгов Н.А., 2001; Ефанова Н.В., 2004; Маркина Н.В., Тищенко А.Л., 2006; 2007], красной волчанкой [Тищенко Л.Д., Бак В.В. и др., 2003], герпетическим поражением наружных половых органов [Тищенко Е.Л., 2001; 2002; 2003] и др.

В исследование, выполненное Н.В. Ефановой [2004], было включено 40 больных от 27 до 49 лет, длительное время страдавших атопическим дерматитом и имевших практически все признаки длительно существующего дефицита витамина B_2. Было установлено, что в период значительных нервно-психических нагрузок, наиболее часто провоцировавших обострение атопического дерматита, происходило значительное снижение содержания свободной (в 2,3 раза) и коферментной (в 3,3 раза) формы рибофлавина в сыворотке крови. Был разработан новый, патогенетически обоснованный метод комплексного лечения атопического дерматита у больных, подвергающихся стрессам. Метод предусматривает назначение коферментных витаминных препаратов в комплексе с пикамилоном*, пиридоксальфосфатом, бензафлавином* и декспантенолом. Установлена высокая терапевтическая эффективность предложенного метода: клиническое выздоровление произошло у 17,5%, а значительное улучшение – у 65% пациентов (в 1,5 раза больше, чем в группе сравнения, где пациенты получали некоферментные препараты витаминов группы В).

При ремиссии дискоидной красной волчанки содержание коферментной формы рибофлавина в крови у 41 студентки также оказалось сниженным в 1,5 раза. При обострении красной волчанки концентрация этой формы витамина значительно падала – в 4,5 раза [Бучина О.В., 2001]. Как известно, комплексное лечение красной волчанки предусматривает использование резохина* или хлорохина фосфата*, ограничиваемое выраженностью и частотой возникновения побочных эффектов (головные боли, тошнота, рвота, резь в глазах, слабость и разбитость, лейкопения и т.д.). В исследовании было доказано, что бензафлавин* способен устранить эти нарушения. Препарат, назначенный внутрь по 60 мг 2 раза в день после еды, улучшает переносимость глюкокортикоидов и позволяет снизить курсовую дозу гормонов в 2,8 раза. Средняя курсовая доза глюкокортикоидов (в пересчете на преднизолон) у больных красной волчанкой, получавших комплексное лечение с бензафлавином, составляла 443 мг, а в группе сравнения, где больные получали только глюкокортикоиды – 1240 мг.

О дефиците рибофлавина у больных рецидивирующей герпетической инфекцией наружных половых органов в 2001 г. впервые сообщил Е.Л. Тищенко. Был обследован 31 больной с рецидивирующим герпесом наружных половых органов с типичной клинической картиной (болезненные герпетические высыпания в области половых органов, в том числе простатит и везикулит у мужчин, множественные мелкие эрозивно-язвенные образования в области вульвы и шейки матки

у женщин). У всех больных периодически (3–4 раза в год) возникали обострения, несмотря на проводимое лечение ацикловиром (зовираксом*).

Во время обострения заболевания в крови больных было обнаружено значительное (в 5 раз) снижение содержания коферментной формы рибофлавина (5,2±0,3 мкг% при норме 25±0,7 мкг%). Комплексное лечение азоксимером (полиоксидонием*) в сочетании с бензафлавином* по 60 мг 2 раза в день после еды, антигерпетическими наружными средствами (зовиракс*, валтрекс*, фамвир*) было проведено 19 больным. Положительный результат лечения (включая годичное наблюдение) был отмечен у 94,7% больных. Нормализация содержания рибофлавина в крови произошла лишь у больных, получавших бензафлавин*. Применение полиоксидония* в комплексе с бензафлавином* для лечения больных рецидивирующим герпесом наружных половых органов следует считать оптимальным вариантом патогенетически обоснованного лечения.

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке представлено множество новых медицинских препаратов, улучшающих половую функцию у мужчин. Среди них особое место занимает американский комплексный препарат веромакс* (*Irwin Naturals*). Лекарственное средство повышает общий тонус и приток крови к половым органам. Фирма-производитель рекомендует применять веромакс* в качестве общеукрепляющего и тонизирующего средства с целью сохранения или восстановления половой функции. В исследовании препарат применяли 38 мужчин в возрасте от 37 до 52 лет, злоупотребляющих спиртными напитками и страдающих рецидивирующим герпесом наружных половых органов [Тищенко Е.Л., 2002].

При обострении заболевания в крови пациентов было обнаружено значительное снижение содержания коферментов рибофлавина флавинмононуклеотида (в 4,5 раза) и флавинадениндинуклеотида (в 4,2 раза). Концентрация белков, соответственно составила 6,1±0,3 мкг% при норме 27,6±1,9 мкг% и 4,4±0,6 мкг% при норме 18,5±1,3 мкг%. Одновременно были зафиксированы клинические симптомы, указывающие на недостаток рибофлавина. Всем больным было проведено комплексное лечение полиоксидонием* (внутримышечно по 6 мг через день до 15 инъекций) и рибофлавин-мононуклеотидом* [внутримышечно по 1 мл 1% раствора (0,01 г) ежедневно в течение 3–4 нед]. Положительные результаты лечения (включая двухлетнее наблюдение) были отмечены у 84,2% больных.

Нервно-психическое перенапряжение, в том числе экзаменационные стрессы, серьезно влияют на статус рибофлавина в крови, повышая суточную потребность школьников, страдающих хронической экземой, в этом витамине [Буровик Е.П., 1999].

Развитие дефицита рибофлавина могут провоцировать простудные заболевания. Существует некоторое сходство между симптомами острого респираторного заболевания и клинической картиной дефицита витамина B_2 у детей. При обследовании группы школьников в возрасте от 8 до 14 лет (N=107), страдающих острым респираторным заболеванием, у 58,8% было обнаружено резкое снижение концентрации рибофлавина в сыворотке крови (в 2 раза). Пациенты жаловались на утомляемость (95,2%), имело место кратковременное повышение температуры тела до 37,9 °С, преимущественно в первые 2 дня болезни. В дальнейшем, несмотря на неудовлетворительное общее самочувствие (головная боль, насморк, кашель и др.), наблюдалась гипертермия (39,6 °С), что также характерно для гипорибофлавиноза.

У больных псориазом, экземой или аллергическим дерматитом, кроме дефицита рибофлавина, возможен недостаток витамина B_{12} [Буровик Е.П. и др., 2000]. При обследовании 77 пациентов, на фоне хронического заболевания перенесших острую респираторную инфекцию, было установлено значительное снижение содержания рибофлавина и витамина B_{12} в сыворотке крови (в 3,7 раза).

С целью изучения механизмов адаптации школьников к условиям жаркого климата было изучено состояние здоровья (в том числе содержание рибофлавина и биотина в сыворотке крови) 42 детей в возрасте 8–14 лет, прибывших в Йемен из стран умеренного климата [Тищенко А.Л., Буровик Е.П., 1999]. Как известно, для Йемена характерен тропический континентальный климат круглый год с высокой температурой воздуха и интенсивной инсоляцией (более 350 дней). Образование в атмосфере озоновых дыр увеличивает опасность воздействия ультрафиолетовых лучей на человека и способствует развитию многих заболеваний. В частности, влияние ультрафиолета активно разрушает витамин B_6. Даже применение пиридитола (препарата витамина B_6) в возрастных дозах не всегда устраняет симптомы гиповитаминоза. У обследованных детей в период адаптации к условиям жаркого климата одновременно развился дефицит рибофлавина и биотина, отразившийся в значительном (в 2 раза) снижении содержания этих витаминов в сыворотке крови. Клинически имели место дерматиты окологлазничной и околоротовой области, ангулярный стоматит, атрофия сосочков языка, конъюнктивит, слезотечение и светобоязнь, замедленное заживление повреждений кожи, сухость и бледность кожных покровов, сонливость, тошнота, потеря аппетита, мышечные боли и др.

Оптимальным методом лечения и профилактики гиповитаминоза у детей в период адаптации к тропическому климату следует считать использование стандартных молочных смесей «Энфамил», «Симилак» и «НАН-2», содержащих достаточно полный набор витаминов и микроэлементов. О дефиците витаминов группы В, возникающем в условиях жаркого климата у детей школьного возраста, сообщают также другие авторы [Тищенко А.Л., Мушара А.Х. и др., 2001; Тищенко А.Л. и др., 2003].

Среди факторов, влияющих на статус витаминов в организме, следует выделить злоупотребление алкоголем. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) считают, что потребление алкоголя более 8 л на 1 человека в год указывает на вырождение нации. В РФ средний уровень потребления алкоголя в год на человека составляет 14 л [Ефанова Н.В., Тищенко А.Л., 2005]. Установлено, что алкоголем злоупотребляют 3,7% больных хронической экземой и 10,3% больных псориазом.

Для алкогользависимых форм дерматологических заболеваний характерна значительная распространенность высыпаний, выраженность основных клинических симптомов (зуд, мокнутие, шелушение, инфильтрация), низкая эффективность лечения и большой удельный вес сопутствующей внутренней патологии, достигающий 57,3% (у больных, не употребляющих спиртных напитков, – 14,2%).

Статус рибофлавина у студентов московских вузов при обострении герпеса наружных половых органов, вызванном злоупотреблением алкоголя, хорошо изучен. Наблюдение за 32 студентами в возрасте от 18 до 23 лет, страдающими рецидивирующим герпесом наружных половых органов и злоупотребляющих алкоголем, позволило обнаружить в период обострения заболевания значительное (в 5,2 раза) снижение связанной с белками формы рибофлавина. Имела место типичная клиническая картина авитаминоза B_2: мышечная слабость, васкуляризация роговицы и светобоязнь, конъюнктивит, хейлит, ангулярный стоматит, глоссит, утомляемость, сухость губ, болезненные трещины языка и другие симптомы, ошибочно расцениваемые больными как признаки острого респираторного заболевания.

Было также изучено состояние здоровья 35 детей в возрасте от 7 до 12 лет, родители которых злоупотребляли алкоголем [Ефанова Н.В., Тищенко А.Л., 2005]. У 45,7% обследованных в прошлом были зарегистрированы признаки, относящиеся к алкогольному синдрому плода. Доказано существование наследственной формы дефицита рибофлавина у детей, родители которых злоупотребляют алкоголем [Ефанова Н.В. и др., 2004; Тищенко Л.Д., Шишкина Г.И. и др., 2005].

У больных истинной экземой и аллергическим дерматитом, злоупотребляющих алкоголем, возникает значительный дефицит коферментной формы рибофлавина в крови (в 4,3 раза при экземе и в 4,1 раза при дерматите). Применение рибофлавина (некоферментной формы витамина B_2) не привело к нормализации показателя, в то время как рибофлавин-мононуклеотид* и другие коферментные формы рибофлавина полностью восстановили содержание связанной с белками формы рибофлавина в крови больных [Минас С.К., Тищенко Л.Д. и др., 2006].

Интересен опыт Н.А. Долгова [2001; 2002] по применению бензафлавина* и пикамилона* в лечении больных атопическим дерматитом. Было обследовано 34 пациента атопическим дерматитом, диагностировано снижение содержания коферментных форм никотиновой кислоты (в 3,5 раза) и рибофлавина (в 4,8 раза) в крови. Концентрация исследуемых веществ значительно варьировала в зависимости от наличия отрицательных факторов окружающей среды (стресс, простудные заболевания, злоупотребление алкоголем, лекарственными препаратами, неправильное питание и т.д.).

Исследования, проведенные Г.В. Малаховым, Н.А. Долговым и др. [2003], доказали, что у больных атопическим дерматитом содержание никотиновой кислоты и рибофлавина в крови зависит от воздействия отрицательных факторов окружающей среды и остроты процесса. Содержание свободной формы никотиновой кислоты в крови при обострении заболевания было снижено в 3,5 раза, а коферментной формы — в 5 раз, что указывает на целесообразность применения коферментных препаратов рибофлавина и никотиновой кислоты для лечения этого заболевания.

В основной группе исследуемых проводили лечение цитофлавином* внутривенно по 5,0 мл, всего 25 инъекций. Одновременно внутрь был назначен пикамилон* по 0,02–0,05 г 3 раза в день. В группе сравнения проводили общепринятое лечение. В основной группе клиническое выздоровление и нормализация содержания коферментных форм рибофлавина и никотиновой кислоты в крови произошло у 56,5%, в контрольной группе — у 9,0% (в 4,3 раза меньше).

Содержание свободной и коферментной форм витаминов B_2 и B_5 в крови было изучено у 64 больных дискоидной красной волчанкой [Бучина О.В., 2001; Бак В.В., 2003]. У больных красной волчанкой установлено статистически достоверное (в 1,6 раза) снижение содержания свободной формы рибофлавина и пантотеновой кислоты в крови при обострении заболевания, обусловленном стрессом, острыми респираторными заболеваниями или инсоляцией. Также было установлено снижение концентрации коферментной формы рибофлавина в 1,3–1,7 раза, коферментов рибофлавина и пантотеновой кислоты флавинмононуклеотида в 2,1 раза, флавинадениндинуклеотида в 2,5 раза и кофермента пантотеновой кислоты в 2,5 раза.

Оптимальная суточная доза рибофлавина составляет 10 мг, кальция пантотената — 200 мг. При назначении препаратов в указанных дозах наблюдалась статистически достоверная ($P < 0,001$) нормализация содержания как свободной, так и коферментной формы рибофлавина и пантотеновой кислоты у обследуемых. При лечении красной волчанки у алкогользависимых больных рибофлавин и кальция пантотенат не привели к нормализации концентрации свободной и коферментной форм этих витаминов в крови. В то же время коферментные препараты этих витаминов (бензафлавин* и декспантенол) у больных красной волчанкой обеспечили полную нормализацию статуса перечисленных витаминов.

На фоне красной волчанки удалось зарегистрировать новые ранние симптомы дефицита рибофлавина: высыпания на слизистой оболочке полости рта, очаговая алопеция, выпадение бровей и ресниц, замедленное заживление повреждений кожи, уртикарные высыпания вокруг укусов кровососущих насекомых, непереносимость запахов парфюмерных и моющих средств, ломкость и истончение ногтей. Ранние симптомы дефицита пантотеновой кислоты: головные боли, снижение

памяти, раздражительность, непереносимость громких звуков, ослабление слуха и зрения, повышенная потливость, зябкость, неустойчивый стул, отвращение к некоторым видам пищи, перхоть, сухость кожи, раннее поседение, недержание мочи, снижение либидо, ослабление эрекции и преждевременное семяизвержение у мужчин.

Разработан новый, патогенетически обоснованный метод лечения бензафлавином* и декспантенолом в комплексе с хлорохином или плаквенилом* (при дискоидной красной волчанке) либо бензафлавином* и декспантенолом в комплексе с глюкокортикоидами (при системной красной волчанке). Доказана высокая эффективность предложенного комплексного метода, включая отдаленные результаты. Клиническое выздоровление произошло у 68,9% больных дискоидной красной волчанкой и 77,0% больных системной красной волчанки, что в 1,9 и 2,0 раза выше, чем в контрольной группе.

При комплексном лечении хинолиновыми препаратами с коферментами бензафлавином* и декспантенолом ни у одного больного не было отмечено лейкопенической реакции. По данным лейкограммы, выполненной до и после лечения, в основной группе произошло увеличение числа лейкоцитов в среднем с 4730 до 6380, а в контрольной группе — уменьшение показателя с 5810 до 4950. Кроме того, при лечении больных СКВ по предложенному методу средняя курсовая доза глюкокортикоидов в пересчете на преднизолон у больных основной группы составила 590 мг, а у больных контрольной группы — 1330 мг (в 2,2 раза больше).

Опубликованы данные о комплексном лечении ограниченной (очаговой) склеродермии с использованием коферментов бензафлавина* и декспантенола [Л.Д. Тищенко, Г.И. Шишкина и др., 2002]. При обострении заболевания, спровоцированном алкоголем, содержание свободной формы этих витаминов падает в 3,2 раза. У больных красной волчанкой и склеродермией зафиксировано статистически достоверное снижение концентрации коферментной формы рибофлавина в 1,3–1,7 раза, связанной с белками формы пантотеновой кислоты, коферментов флавинмононуклеотида (в 2,1 раза), флавинадениндинуклеотида (в 2,5 раза) и кофермента А (в 2,5 раза).

Коферментная форма рибофлавина в крови больных красной волчанкой при обострении заболевания была статистически достоверно снижена в 1,3 раза, так же как и концентрация флавинмононуклеотида и флавинадениндинуклеотида (в 2,1 и в 2,5 раза соответственно).

У больных красной волчанкой впервые зарегистрированы новые ранние симптомы, указывающие на недостаточность рибофлавина: высыпания на слизистой оболочке полости рта, очаговая алопеция пушковых волос, бровей и ресниц, замедленное заживление повреждений кожи, уртикарные высыпания в области укусов кровососущих насекомых, непереносимость запахов парфюмерных и моющих средств, ломкость и истончение ногтей.

Разработан новый, патогенетически обоснованный метод лечения бензафлавином* и декспантенолом в комплексе с хлорохином или плаквенилом* (при дискоидной красной волчанке), а также бензафлавином* и декспантенолом в комплексе с глюкокортикоидами (при СКВ). Хлорохин применяют внутрь по 0,25 г 2–3 раза в день после еды; плаквенил* по 0,2 г 2 раза в день во время еды циклами по 7–10 дней с трехдневными перерывами между циклами. Одновременно внутрь назначают бензафлавин* по 60 мг 2 раза в день после еды, декспантенол по 500 мг в сутки. При необходимости преднизолон принимают внутрь по 10 мг 4–6 раз в день.

Клиническое выздоровление в результате лечения произошло у 68,9% больных дискоидной красной волчанкой и 77,0% больных СКВ, что в 1,9 и в 2 раза больше, чем в группе сравнения.

Таким образом, при лечении больных красной волчанкой и ограниченной склеродермией следует учитывать нарушения витаминного статуса. Обнаружение ранних симптомов недостаточности рибофлавина и пантотеновой кислоты позволяет прогнозировать течение болезни и открывает новые перспективы для проведения активного профилактического лечения.

Опубликованы отдельные сообщения о перспективах использования коферментных форм рибофлавина при лечении опоясывающего герпеса [Медведева О.В., Тищенко Л.Д., 2001]. Комплексное лечение опоясывающего герпеса циклофероном* и бензафлавином* — один из наиболее эффективных и перспективных методов лечения [Медведева О.В., Стефанова А.Н. и др., 2002]. Весьма эффективны также методики лечения больных с использованием иммуномодуляторов — циклоферон* в комплексе с рибофлавин-мононуклеотидом*, полиоксидоний* в комплексе с флавинатом* [Тищенко Е.Л., 2001; Халиль И.С., Тищенко Е.Л. и др., 2002; Тищенко А.Л., Хаддад С.М. и др., 2005; Тищенко Е.Л., Кралин М.Ю. и др., 2006].

Было обследовано 82 человека (72 мужчины и 10 женщин), на протяжении 2–3 лет имевших типичные для рецидивирующего герпеса наружных половых органов клинические симптомы.

Применение флавината* или рибофлавин-мононуклеотида* в комплексе с иммуномодуляторами (циклоферон*, полиоксидоний*) и антигерпетическими препаратами (зовиракс*, валтрекс* или фамвир*) привело к нормализации содержания коферментной формы рибофлавина в крови. Положительные результаты лечения, учитывая двухлетний период наблюдения, были отмечены у 83,3% больных. Включение коферментов рибофлавина в лечение рецидивирующего герпеса наружных половых органов обосновано патогенетически, позволяет значительно снизить частоту рецидивов и приемлемо для лечения в амбулаторных условиях.

Создан новый отечественный комбинированный иммуномодулятор цитофлавин*, состоящий из циклоферона* и рибофлавина. Применение цитофлавина* в комбинации с ацикловиром эффективно в комплексном лечении рецидивирующего герпеса наружных половых органов.

ВИТАМИН B_3, ИЛИ PP (НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА)

Данное химическое соединение, в дальнейшем отнесенное к группе витаминов, было получено ученым Губером в 1867 г. В 1879 г. биохимики А.Н. Вышнеградский и Вейдель предложили назвать это вещество никотиновой кислотой. В 1937 г. никотиновую кислоту впервые с успехом применили при лечении пеллагры. В МКБ-10 никотиновая кислота занимает третье место среди витаминов группы В, обозначается «витамин B_3» (или «витамин PP» — от англ. *pellagra prevented*, т.е. «предохраняющий от пеллагры»).

Из растительных пищевых продуктов никотиновой кислотой богаче всего сухие пивные дрожжи и пекарские прессованные дрожжи, гречневая, пшенная, ячневая, овсяная, перловая и манная крупы, бобовые (зеленый горошек, чечевица, фасоль, соя). Никотиновая кислота содержится в кофейных зернах, арахисе, шпинате, томате, капусте, брюкве и баклажанах. Очень богаты этим витамином мясо домашней птицы, баранина, говяжья печень, почки и сердце. Молочные продукты богаты триптофаном, из которого никотиновая кислота может быть синтезирована в организме человека.

Поступая с пищей, никотиновая кислота всасывается в желудке и тонкой кишке. Вместе с другими витаминами соединение принимает участие в окислительно-восстановительных процессах в качестве переносчика водорода. Установлено нормализующее влияние витамина на содержание холестерина, водно-солевой обмен, функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (вызывает расширение периферических сосудов). После введения лечебной дозы никотиновой кислоты

возможна гиперемия лица, сопровождающаяся чувством жара в области лица, языка и глотки, быстро распространяющаяся на другие участки тела, температура кожи при этом повышается. Отмечено нормализующее влияние никотиновой кислоты на артериальное давление.

Наиболее тяжелую форму дефицита никотиновой кислоты в организме называют пеллагрой. Причиной развития заболевания чаще всего бывает скудное, однообразное питание с преобладанием в рационе продуктов, не содержащих триптофана (кукуруза и др.). Кроме пеллагры дефицит никотиновой кислоты может спровоцировать заболевания кишечника с нарушением всасывания, инфекционные заболевания. Состояние усугубляют стресс и злоупотребление некоторыми лекарственными средствами.

Симптомы недостатка никотиновой кислоты: снижение памяти, утомляемость, ухудшение аппетита, раздражительность, артериальная гипотензия, головные боли, снижение аппетита и потеря массы тела, неустойчивый стул, тошнота и рвота, тяжесть в эпигастральной области, метеоризм, отечность и жжение языка, нарушение вкуса, одышка, бессонница, ухудшение памяти, поносы, тахикардия, акроцианоз, сухость кожи, снижение трудоспособности и иммунитета. Возможна заторможенность, маскообразность лица, медлительность движений. Изменения кожи сильнее выражены на пояснице, животе и разгибательных поверхностях конечностей.

Легкие формы дефицита никотиновой кислоты сопровождаются снижением памяти, утомляемостью, раздражительностью, ухудшением аппетита, снижением артериального давления, головными болями, шумом или звоном в ушах, расстройством стула, тошнотой и рвотой, отечностью языка, нарушением вкуса и одышкой.

К числу недавно зарегистрированных признаков гиповитаминоза РР относят ускоренное образование загара, зябкость, непереносимость молока, повышенную саливацию.

Ранние признаки снижения содержания никотиновой кислоты в крови: плохое настроение, вспыльчивость и раздражительность, головные боли, непереносимость громких звуков, утомляемость, сонливость, потливость, снижение аппетита и тошнота в утренние часы, неопределенные боли в мышцах и суставах, судороги при физическом напряжении и во время сна, обострение хронических и скрытых инфекций. Ощущения пациента на данном этапе недостатка никотиновой кислоты сравнимы с состоянием при простудных заболеваниях.

Среди больных псориазом в Москве каждый десятый злоупотребляет алкоголем. Заболевание у этих пациентов протекает более тяжело, сопровождается значительным зудом, шелушением и развитием подногтевого гиперкератоза, характеризуется значительной распространенностью поражения и тенденцией к образованию крупных бляшек с инфильтратом в основании, часто рецидивирует и труднее поддается лечению [Стецюк С.Н., 1997]. Содержания коферментной формы никотиновой кислоты в крови данной группы больных снижено в 4,2 раза (87±1,0 мкг%), свободной формы — в 1,4 раза (183±1,6 мкг%), а общей формы — в 2,2 раза (270±3,2 мкг%), чего нет у больных псориазом, не употребляющих спиртных напитков.

Предложен новый комплексный метод лечения псориаза у больных, злоупотребляющих алкоголем, включающий применение пикамилона*, пиридоксальфосфата и пирацетама, обеспечивающий клиническое выздоровление и значительное улучшение состояния 91,1% больных, что в 2,3 раза больше, чем в группе сравнения, где больных лечили некоферментными препаратами витаминов РР, B_1 и B_6. В основной группе клиническое выздоровление наступило в среднем через 21,9 дня, в группе сравнения — через 29,3 дня. Отдаленные результаты числа обо-

стрений в течение одного года наблюдения в основной группе были в 4 раза лучше, чем в группе сравнения.

Клиническая картина дефицита никотиновой и пантотеновой кислоты была исследована в группе из 37 больных, страдающих очаговой (ограниченной) формой склеродермии [Шишкина Г.И., 2004]. Снижение концентрации свободной формы никотиновой кислоты в крови достигало 2,8 раза, а свободной формы пантотеновой кислоты — в 3,5 раза. Концентрация коферментной формы этих витаминов была снижена в 3,3 и в 3,6 раза соответственно. Жалобы больных очаговой формой склеродермии соответствовали изменениям, характерным для дефицита никотиновой кислоты; имели место обострения хронических заболеваний внутренних органов (холецистита, бронхита, тонзиллита и др.).

Предложен новый, патогенетически обоснованный метод комплексного лечения больных очаговой формой склеродермии с использованием гиалуронидазы (лидазы*) по 64 ЕД парентерально, на курс 12–14 инъекций, всего 4–5 курсов с месячным интервалом. Одновременно следует назначить пикамилон* [внутримышечно по 2 мл 10% раствора (200 мг) ежедневно или через день, курс состоит из 15–25 инъекций] и декспантенол (по 500 мг в сутки). Доказана высокая терапевтическая эффективность предложенного комплексного метода лечения. Клиническое выздоровление произошло у 75,6% больных очаговой формой склеродермии, что в 2,5 раза больше, чем в контрольной группе.

У больных атопическим дерматитом также обнаружен значительный дефицит связанных коферментных форм никотиновой кислоты и рибофлавина в крови [Ефанова Н.В., 2004]. Под наблюдением находилось 17 больных атопическим дерматитом, наряду с классическими симптомами заболевания имевших признаки атрофии зрительного нерва (симптом Андокского). При обострении атопического дерматита содержание свободной формы витамина РР в крови больных было снижено в 3,5 раза, а коферментной формы — в 5 раз. Для лечения был применен новый отечественный препарат витамина РР — пикамилон*, производное γ-аминомасляной и никотиновой кислот. Кроме того, были назначены коферментные препараты: пиридоксальфосфат (по 10 мг внутримышечно через день, на курс лечения до 15 инъекций) и кобамамид (по 0,001 г внутримышечно через день, на курс лечения до 15 инъекций). Положительные результаты (купирование процесса, стойкая клиническая ремиссия или значительное улучшение состояния) были отмечены у 94,1% пациентов. Отдаленные результаты двухлетнего наблюдения подтвердили положительный результат лечения у 82,3% больных.

Пикамилон* с успехом был применен для лечения алкогользависимых форм псориаза [Тищенко Л.Д., Тищенко А.Л., 1998]. Позднее при обследовании 55 больных атопическим дерматитом было обнаружено значительное (в 3,5 раза) снижение концентрации свободной формы никотиновой кислоты в крови [Долгов Н.А., 2000; 2001]. Сообщено также о положительных результатах комплексного лечения больных атопическим дерматитом с использованием пикамилона*, бензафлавина* и циклоферона* [Малахов Г.В. и др., 2003].

Пикамилон* весьма эффективен при лечении больных ограниченной (очаговой) склеродермией [Шишкина Г.И., 2003–2007; Шишкина Г.И., Тищенко Л.Д., 2005; 2006]. У 62 больных очаговой склеродермией было зафиксировано снижение содержания свободной формы никотиновой кислоты в 2,6 раза, пантотеновой кислоты в 1,5 раза, а коферментной формы никотиновой кислоты — в 3,7 раза. Был предложен метод комплексного лечения больных очаговой склеродермией с использованием лидазы*, пикамилона* и декспантенола. Клиническое выздоровление произошло у 68,0% пациентов, что в 2 раза больше, чем в группе сравнения, где больным была назначена только лидаза* в комплексе с некоферментными витаминами группы В. Отдаленные результаты наблюдения за пациентами основной группы (в течение года) были в 4 раза лучше, чем в группе сравнения.

ВИТАМИН B_5 (ПАНТОТЕНОВАЯ КИСЛОТА)

Пантотеновая кислота была открыта ученым Вильямсом в 1933 г. В связи с чрезвычайно широким распространением соединения в природе было предложено назвать кислоту «пантотеновой» («вездесущая» — греч.). В международной классификации пантотеновая кислота занимает пятое место среди витаминов группы В и называется витамином B_5.

К основным признакам дефицита пантотеновой кислоты относят замедление роста и потерю массы тела, возможно нарушение функции желудочно-кишечного тракта и половых органов. Часто возникают снижение аппетита, депрессия, апатия, сонливость, мышечная слабость, ощущение жжения в стопах, частые простуды, нарушение сна, «мурашки» по коже и гиперестезия, очаговое выпадение волос. Перечисленные симптомы наиболее типичны; также встречаются сухость кожи, тошнота, отечность и атрофия сосочков языка [Маркина Н.В., 2001; 2005].

Среди причин, способствующих развитию дефицита пантотеновой кислоты у дерматологических больных, следует отметить простудные заболевания [Бучина О.В., Халаф Ф.С. и др., 2001; Бучина О.В., Тищенко Е.Л., 2002], избыточную инсоляцию [Тищенко А.Л., Мушара С.А. и др., 2007], неблагоприятные климатические условия [Хаддад С.М., Юсупов И.А., 1999], злоупотребление алкоголем [Юсупов И.А., 1999], стресс [Тищенко А.Л., 1999] и др. Применение пантотеновой кислоты в лечении дерматозов вполне оправданно. Например, использование кальция пантотената при лечении больных красной волчанкой в комплексе с глюкокортикоидами, резохином® или хлорохином позволяет существенно повысить эффективность лечения, улучшить переносимость хинолиновых препаратов и в 2 раза уменьшить курсовую дозу глюкокортикоидов [Тищенко А.Л., Юсупов И.А. и др., 1998; Бучина О.В., 2001]. Установлено, что гопантеновая кислота (гопантам*) внутрь по 1 г 3 раза в сутки через 30 мин после еды улучшает переносимость глюкокортикоидов и позволяет снизить курсовую дозу в 2,6 раза [Бучина О.В., 2001; Тищенко Л.Д., Бак В.В., 2002].

Дефицит пантотеновой кислоты был обнаружен также у больных ограниченной склеродермией [Шишкина Г.И., 2004]. Предложен новый эффективный метод лечения с использованием лидазы*, пикамилона* и декспантенола. Применение бензафлавина* в комплексе с декспантенолом повышает эффективность лечения как при красной волчанке, так и при ограниченной склеродермии [Бучина О.В., 2001; Тищенко Л.Д., Шишкина Г.И., 2002]. Метод комплексного лечения ограниченной склеродермии лидазой*, пантогамом* и пикамилоном* был предложен Г.И. Шишкиной и Л.Д. Тищенко [2001]. Доказана целесообразность применения препаратов пантотеновой кислоты в лечении очаговой алопеции.

Опубликованы данные о дефиците пантотеновой кислоты у больных, страдающих простым герпесом [Медведева О.В., Юсупов И.А., 2001] и генитальным герпесом [Тищенко Е.Л., 2001]. В лечении больных рецидивирующим герпесом наружных половых органов с успехом был применен циклоферон* в комплексе с пантогамом*, либо полиоксидоний* в комплексе с декспантенолом.

В Йемене разработан новый, патогенетически обоснованный метод комплексного лечения резистентной формы кожного лейшманиоза, включающий применение глюкантима®, левамизола, вибрамицина® в сочетании с пиридоксальфосфатом, пантогамом* и биотином® у взрослых, либо пиридитола, бенфотиамина, тигазона® и молочной смеси «Энфамил» у детей. Клиническое выздоровление наступило у 92,5% больных [Мушара А.Х., 2000].

А.А. Студницин, Л.Д. Тищенко [1969] изучали содержание связанной и свободной форм пантотеновой кислоты у 264 больных различными заболеваниями кожи. Было обнаружено, что больным недостает пантотеновой кислоты, особенно при пузырчатке и СКВ. Резко снижено содержание связанной формы пантотеновой кислоты (68 мкг% при нормальном содержании 104 мкг%) при пузыр-

чатке. Интересен опыт применения препаратов пантотеновой и гопантеновой кислоты при лечении больных экземой [Аль Амри М.С. и др., 2003] и псориазом [Юсупов И.А. и др., 2000; Шахова А.С., 2004; Тищенко А.Л. и др., 2006], атопическим дерматитом [Маркина Н.В. и др., 2006].

В настоящее время наиболее эффективными коферментными препаратами пантотеновой кислоты в лечении хронических дерматозов следует считать декспантенол и пантогам*. Эффективность лечения атопического дерматита при этом повышается при сочетании пантогама* с биотином® [Маркина Н.В., 2006] или циклофероном*.

В провокации обострения атопического дерматита велика роль нарушения статуса пантотеновой кислоты и биотина [Маркина Н.В. и др., 2006]. Установлено, что эти витамины обладают выраженными окислительно-восстановительными свойствами, участвуют в энергетическом обеспечении нервной ткани, жировом, углеводном и белковом обменах. У человека эти витамины синтезируются бактериями кишечника, но этот процесс часто бывает нарушен приемом антибиотиков.

Есть данные об эффективности пантотеновой кислоты и биотина у больных дисгидрозом, псориазом, фотодерматитом, экземой, пеллагроидным и атопическим дерматитом, красной волчанкой, кожным лейшманиозом, склеродермией и пузырчаткой. При недостатке этих витаминов у человека возможны нарушения биотрансформации и дефицит коферментов витаминов группы В. Были обследованы 29 человек в возрасте от 18 до 46 лет, с рождения страдающих атопическим дерматитом, находящихся в периоде обострения, вызванного простудными заболеваниями [Маркина Н.В. и др., 2006]. Содержание коферментной формы биотина было значительно ниже нормы (в 2,9 раза), падение концентрации свободной формы пантотеновой кислоты достигло 36,3±1,8 мкг% (при норме 104±1,6 мкг%). Одновременно было установлено значительное снижение содержания коферментной формы пантотеновой кислоты (в 3,7 раза). Обследованные пациенты жаловались на головную боль, запоры, раннее поседение, неприятный запах изо рта, жажду, мышечные судороги (преимущественно в ночное время), ухудшение памяти. У некоторых были отмечены эмоциональная лабильность, обидчивость, плаксивость, повышенная психическая ранимость, пониженное половое влечение, импотенция, нарушения эрекции.

Для лечения был использован комплексный метод, предусматривающий назначение пантогама* по 1 г 3 раза в день через 15 мин после еды, биотина по 1 мг (1,0 мл 0,1% раствора) внутримышечно через день, до 15 инъекций. В дальнейшем был предусмотрен прием биотина внутрь по 20 мг 2 раза в день перед едой. Клиническое выздоровление и значительное улучшение состояния наблюдалось у 89,6% больных, что в 2,4 раза выше, чем в группе сравнения, где пациенты получали десенсибилизирующие и антигистаминные препараты в комплексе с коферментными витаминами группы В.

ВИТАМИН B_6 (ПИРИДОКСИН)

Витамин B_6 в качестве самостоятельного незаменимого пищевого фактора впервые был обнаружен в 1934 г. венгерским ученым Гьерги. Больше всего пиридоксина содержится в рыбьей печени, говядине, мясе птицы, дрожжах, горохе, бобах и картофеле. Из фруктов витамином B_6 богаты бананы. Много пиридоксина в свежих овощах, отрубях и рисе.

Пиридоксин, как и другие витамины, весьма важен для обмена веществ. При недостатке пиридоксина у человека возникают следующие симптомы: кариес зубов, выпадение волос, перхоть, снижение аппетита и массы тела, головные боли, головокружения, общая слабость, сонливость, снижение памяти, депрессия, плохое настроение, раздражительность, непереносимость жары, повышенная чувствительность к холоду и непереносимость яичного белка. Среди других при-

знаков недостаточности пиридоксина отмечают слабое образование пигмента кожи при загаре, тошноту по утрам, расстройство пищеварения, поносы, дерматит лица (преимущественно в носогубных складках, вокруг глаз и за ушными раковинами).

Если у больных атопическим дерматитом содержание свободной формы витамина B_6 снижается не слишком сильно (в 1,5 раза), а концентрация коферментной формы этого витамина снижена в 3,1 раза [Ефанова Н.В., 2004]. При обследовании больных значительное снижение содержания пиридоксальфосфата в крови было обнаружено у больных хламидийной инфекцией [Тищенко Е.Л. и др., 2001], красной волчанкой [Бучина О.В., Тищенко Л.Д. и др., 2002], рецидивирующим дерматитом наружных половых органов [Тищенко Е.Л., 2001–2003; Минас С.К. и др., 2002; Малахов Г.В. и др., 2005].

Зафиксированы новые клинические признаки, указывающие на раннюю стадию дефицита пиридоксина: судороги икроножных мышц (преимущественно в ночное время), зуд волосистой части головы, ксантелазмы (небольшие узелки желтоватого цвета на нижнем веке), периорбикулярная эритема по типу очков, кошмарные сновидения, солнечные дерматиты. Симптомы дефицита витамина B_6 могут быть спровоцированы неблагоприятными факторами окружающей среды: ультрафиолетовым облучением [Аль Амри М.С. и др., 2006], злоупотреблением алкоголем [Тищенко А.Л., 1999; 2006; Шахова А.С., 2004; 2005].

Обследована группа из 143 школьников, страдающих наследственными заболеваниями кожи [Аль Амри М.С., Тищенко А.Л., 2004; 2005]. В крови детей, страдающих наследственной формой экземы с симптомами дефицита пиридоксина, было обнаружено значительное снижение содержания коферментной формы пиридоксина, что указывает на необходимость включения в комплекс лечения витамина B_6 или коферментных форм (пиридитол или пиридоксальфосфат). И.Я. Шахтмейстер и др. [1958] с успехом применяли пиридоксин при лечении псориаза и себорейной экземы.

При исследовании статуса пиридоксина у больных атопическим дерматитом также были диагностированы значительные нарушения. Концентрация свободной формы витамина B_6 была снижена незначительно (в 1,5 раза) и составляла 8,6±0,5 мкг% при норме 13,0±0,6 мкг%, а снижение содержания коферментной формы было выражено сильнее (в 3,1 раза) и составляло 4,2±1,1 мкг% при норме 13,0±0,6 мкг% [Ефанова Н.В., 2004].

ВИТАМИН B_y, ИЛИ H_1 (ПАРААМИНОБЕНЗОЙНАЯ КИСЛОТА)

Парааминобензойная кислота выделена в 1963 г., а к витаминам отнесена в 1940 г. Физиологическое значение парааминобензойной кислоты состоит в ускорении биохимических реакций путем введения в синтезируемую молекулу одноуглеродного соединения типа муравьиной кислоты. Витамин B_y необходим для биосинтеза фолиевой кислоты. В составе фолиновой или фолиевой кислот, а также в чистом виде витамин H_1 образует коферменты, участвующие в синтезе нуклеиновых оснований, некоторых аминокислот (метионин) и других соединений.

Парааминобензойная кислота взаимодействует с отдельными гормонами: при аменорее способствует восстановлению менструального цикла, тормозит действие адреналина и тироксина, уменьшая экспериментальный гипертиреоз. Парааминобензойная кислота уменьшает расход фолиевой кислоты, кроме того, играет роль фактора роста для многих микроорганизмов, стимулируя синтез витаминов микрофлорой кишечника.

Есть данные о том, что витамин H_1 предупреждает смертельные исходы при отравлении мышьяком и сурьмой. По данным Берсани [1959], парааминобензойная кислота стимулирует выделение панкреатического сока.

Источниками парааминобензойной кислоты считают дрожжи, печень, пшеницу, рис и другие пищевые продукты. Суточная потребность человека в витамине неизвестна; лечебная доза составляет 2–4 г в сутки. Парааминобензойная кислота малотоксична. Противопоказано назначение в период лечения сульфаниламидами или антибиотиками.

ВИТАМИН B_8 (БИОТИН)

Данный витамин выделен в 1913 г. Изначально был назван фактором роста, «биосом». В 1928 г. соединение выделили из чая, назвав «биос-II», или «биотин». В 1935 г. Кегль и Тонни впервые выделили кристалический биотин из желтка яиц, назвав соединение «коэнзим Р». Витамин оказывал значительное влияние на состояние кожи, поэтому в 1931 г. Джорджи предложил назвать его витамином Н (по первой букве немецкого слова «haut» — кожа). В 1941 г. Дю Винод выделил биотин из печени, а в 1965 г. была установлена химическая структура витамина. В 1969 г. проф. А.А. Студницин предложил обозначить биотин как витамин B_8. Это предложение было принято на I научной конференции по клиническим аспектам применения витаминов в дерматологии [1976].

К сожалению, об обмене биотина известно немного. Биотин поступает с пищей в связанном состоянии, отщепляется от белка под действием протеолитических ферментов и всасывается в кровь в тонкой кишке. В организме биотин связывается с альбумином сыворотки крови. Известно, что через 6 ч после введения массивной дозы биотина витамин почти полностью выводится из организма с мочой. Значительная часть биотина присутствует в клеточных структурах в связанной с белком форме.

Установлено, что при дефиците биотина происходит нарушение карбоксилирования и дезаминирования, а также синтеза жирных кислот, вследствие чего содержание липидов в печени животных снижается на 30%. При недостаточности биотина происходит нарушение утилизации фолиевой кислоты и ее превращения в активные коферментные формы. Биотин облегчает симптомы пантотеновой недостаточности и, наоборот, пантотеновая кислота смягчает признаки гиповитаминоза B_8. Для клинической картины дефицита биотина характерны преимущественно изменения кожи (гиперкератоз, акантоз и спонгиоз). Происходит расширение волосяных сумок вследствие закупорки их отверстий гиперкератозным материалом. В последней фазе развития авитаминоза биотина происходит атрофия сальных желез, гиперкератотические изменения в мальпигиевом слое эпидермиса.

Человек полностью удовлетворяет потребность в биотине за счет синтеза его микрофлорой кишечника. В эксперименте недостаточность биотина у человека наблюдали при включении в диету ежедневно 200 г сырого яичного белка. Через 3 нед у испытуемых появилось шелушение кожи без зуда. На 7–8-й день возникла пепельная бледность кожи, началась атрофия вкусовых сосочков языка. Позднее появились мышечные боли, гиперестезия, вялость, сонливость, тошнота и потеря аппетита. В крови уменьшилось содержание эритроцитов и холестерина. Выделение биотина с мочой снизилось в 7–8 раз. Введение 150 мкг биотина уже на 3–4-й день устранило депрессию, мышечные боли и восстанавило аппетит.

Роль биотина в обмене веществ при различных заболеваниях недостаточно изучена. Известно, что при сахарном диабете усилено выделение биотина с мочой; лечение инсулином нормализует углеводный обмен и содержание биотина. Аналогичные данные получены при острых и хронических заболеваниях печени, желудочно-кишечного тракта, почек, при себорейном дерматите и десквамативной эритродермии. Г.И. Бежанов [1966] сообщил о применении биотина в комплексной терапии псориаза.

Биотин содержится в тех же продуктах, что и другие витамины группы В; больше всего — в печени, почках, коровьем молоке, дрожжах, яичном белке, томатах, сое и горохе.

При истинной экземе и аллергическом дерматите имеет место выраженный дефицит биотина. Прием алкоголя такими больными приводил к значительному (в 4,2 и 3,2 раза соответственно) уменьшению содержания коферментной формы витамина B_8 в крови [Тищенко А.Л., 1999]. Установлено, что у больных с наследственной формой истинной экземы недостаток биотина выражен сильнее, чем у больных, не имеющих в анамнезе указаний на наследственный характер заболевания [Минас С.К., 2001; 2005; 2006; Малахов Г.В. и др., 2001; 2002]. Аналогичные данные получены также у больных псориазом [Тищенко А.Л. и др., 2004]. Дефицит биотина может быть одной из причин развития артропатической формы псориаза [Малахов Г.В., 2001].

Есть данные о дефиците биотина у больных псориазом, злоупотребляющих алкоголем, а также у школьников, родители которых злоупотребляют алкоголем. Нарушения статуса биотина возможно у больных, длительное время бесконтрольно принимающих резерпин, раунатин®, триоксазин®, оксазепам, диазепам или хлордиазепоксид, а также препараты хинолинового ряда (резохин®, хлорохина фосфат, делагил®), ацетилсалициловую кислоту и антидепрессантный препарат флуоксетин [Тищенко А.Л., 2000; Минас С.К. и др., 2005].

Известно, что у детей в период адаптации к жаркому климату, у иностранных учащихся при адаптации к условиям средней полосы может возникнуть дефицит рибофлавина и биотина, выражающийся в значительном (в 2 раза) снижении содержания этих витаминов в сыворотке крови [Тищенко А.Л. и др., 1999–2001]. Аналогичное состояние возможно при обострении атопического дерматита [Маркина Н.В., 2001; 2005; 2006; Минас С.К. и др., 2005], фурункулеза [Малахов Г.В. и др., 2003], резистентных к лечению формах кожного лейшманиоза [Мушара С.А. и др., 2000; 2005; 2006].

ВИТАМИН B_9, ИЛИ Н (ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА, ФОЛАЦИН)

Впервые изменения соотношения форменных элементов крови при мегалобластической анемии были описаны в 1824 г. В.В. Ефремов при наблюдении за больными с макроцитарной анемией высказал предположение об авитаминозном характере этого заболевания. В 1941 г. Митчелл выделил из листьев шпината витамин, названный им фолиевой кислотой. Синтез фолиевой кислоты в России был впервые осуществлен в 1948 г. В.А. Кирсановой и А.В. Труфановым.

Фолиевая кислота представляет собой сложное химическое соединение — птероилглутаминовую кислоту. Активной формой фолиевой кислоты в организме человека считают цитроворум-фактор (фолиновая кислота). Принято считать, что превращение фолиевой кислоты в фолиновую происходит в печени и костном мозге под влиянием витаминов B_{12} и С. Для участия фолиевой кислоты в обмене веществ также необходимы витамины B_1, B_5, B_6 и достаточное количество белка. Фолиновая кислота в 100 раз активнее фолиевой.

Фолиевая кислота — катализатор синтеза аминокислот, вместе с витамином B_{12} участвует в переносе метильных групп, способствуя эндогенному синтезу холина и метионина. Недостаток фолиевой кислоты в организме человека развивается при подавлении активности кишечной микрофлоры антибиотиками, а также при нарушении всасывания этого витамина.

Дефицит фолиевой кислоты оказывает тормозящее влияние на кроветворение, возможны кишечные расстройства и изменения слизистой оболочки полости рта (стоматит, гингивит и глоссит). Дефицит кобаламина и аскорбиновой кислоты провоцирует и усугубляет недостаток фолиевой кислоты [Ефремов В.В. и др., 1976;

Спиричев В.Б. и др., 1985]. Роль источников фолиевой кислоты играют дрожжи, печень, грибы, шпинат, цветная капуста, зеленые листья овощей.

Фолиевая кислота — предшественница коферментов метаболизма. Тетрагидрофолиевая кислота — биологически активная форма фолатов. Острая форма дефицита фолиевой кислоты сопровождается алейкией, агранулоцитозом, тромбопенией с наклонностью к кровотечениям. Спру, выражающаяся стоматитом, хейлитом, глосситом, диареей, анемией, также рассматривают в качестве авитаминоза B_9.

Согласно данным В.А. Лымина [1974] у больных псориазом зарегистрировано снижение содержания фолиевой кислоты в сыворотке крови. Это наиболее заметно в прогрессирующей стадии заболевания, при псориатической эритродермии, артропатической форме, а также у больных, злоупотребляющих алкоголем или имеющих сопутствующие хронические заболевания желудочно-кишечного тракта. В меньшей степени снижение фолиевой кислоты происходит у больных стационарной стадией псориаза. Монотерапия метотрексатом обусловливает статистически достоверное снижение содержания фолиевой кислоты в крови.

Пирогенал*, метотрексат в комплексе с витамином B_{12}, тиамин, никотиновая кислота, пиридоксин, пантотеновая кислота и кобаламин обладают, помимо определенной терапевтической эффективности в отношении псориаза, способностью обеспечивать нормализацию содержания фолиевой кислоты в крови. Комбинированное применение пантокрина* с витамином B_{15} повышает эффективность лечения и обеспечивает восстановление нормального количества фолиевой кислоты в крови.

Прием фолиевой кислоты эффективен при псориазе, солнечной крапивнице, почесухе, поздней кожной порфирии, розацеа, хейлите, гиперкератозе, герпетиформном дерматите Дюринга, пиодермите, лучевых поражениях кожи, а также при продолжительном применении цитостатиков, антибиотиков, сульфаниламидов.

ВИТАМИН B_{10} (ИНОЗИТ)

Как и пантотеновая кислота, инозит стимулирует рост дрожжей. Витаминными свойствами обладает лишь циклогексан, выделенный из мышечной ткани и называемый мезоинозитом. Мезоинозит известен с 1850 г., а в чистом виде получен лишь в 1928 г.

Влияние инозита на организм связано со всеми витаминами группы В, но особенно тесны взаимоотношения между инозитом и пантотеновой кислотой. Большие дозы последней предупреждают развитие дефицита инозита, в то время как дополнительное введение парааминобензойной кислоты ускоряет развитие авитаминоза B_{10}.

Инозит участвует в обеспечении питания нервной ткани, регуляции моторики желудка и кишечника, способствует синтезу витаминов микрофлорой кишечника. При участии в жировом обмене инозит демонстрирует липотропные свойства.

Инозит содержится во всех животных и растительных тканях, в последних — в виде гексафосфорного эфира фитина. В промышленности фитин получают из кукурузы, затем путем гидролиза муравьиной кислотой или минеральными кислотами синтезируют мезоинозит.

Суточная потребность в инозите предположительно составляет 1–2 г; лечебную дозу считают условно равной суточной потребности. Прием 3,0 г препарата в сутки не вызывает токсических явлений, но лучше назначать препарат дробно дозами по 1 г 3–4 раза в сутки, можно вместе с метионином (при соответствующих показаниях).

ВИТАМИН B_{11} (ХОЛИН)

Витаминные свойства холина установлены лишь в 1935 г. Впоследствии холин был отнесен к витаминам группы В. По химическому строению холин – метилированное производное коламина. Витамин B_{11} изучен мало, тем не менее в лечебных целях применяют хлористо-водородную соль холина. Известно, что при недостатке холина возникает жировая инфильтрация печени, но устранение или предупреждение накопления жира в печени мультифакторно и связано не только с холином. Данная группа веществ получила название липотропных факторов; кроме холина, к ним относят метионин, бетаин, казеин и некоторые другие белки.

Холин входит в состав фосфолипидов лецитина и сфингомиелина, принимающих активное участие в обмене и транспорте жира. Лецитин входит в состав всех клеточных структур организма. Кроме того, холин – исходное вещество для синтеза ацетилхолина, одного из основных медиаторов нервного возбуждения.

Экспериментальные и клинические наблюдения доказали значение холина для физиологического кроветворения (наряду с витамином B_{12} и фолиевой кислотой), окислительных реакций и всасывания жира в кишечнике. Регулируя отложение жира в печени, холин выступает в роли антагониста тиамина: витамин B_1 способствует переходу углеводов в жиры, а холин способствует удалению жира из печени.

Роль источников холина играют печень, мозг, поджелудочная железа, белая мука. Есть холин также в яйцах, мясе, злаках и овощах. В организме человека данный витамин синтезируется из метионина. В качестве лекарственного средства холин назначают при гиповитаминозе, заболеваниях печени, атеросклерозе, диабете, анемиях и других заболеваниях. Препарат можно применять как внутрь, так и внутривенно.

Суточная потребность организма в холине связана с составом пищевого рациона и составляет 1,5–3,0 г. При обычном питании человек с пищей получает от 1,5 до 4,0 г холина. В опытах на животных высокая температура окружающей среды повышает потребность в холине в 4–5 раз. Лечебная доза холина составляет 1,0–1,5 г внутрь 3–4 раза в день либо 30–100 мг парентерально.

Токсичность солянокислого холина невелика. Данные, полученные в опытах на животных, свидетельствуют, что введение 15–70 г холина в день может вызвать минимальный токсический эффект. Выпускают холин в виде 20% раствора холина хлорида в ампулах по 10 мл, флаконах по 100 мл. Для внутривенного введения готовят 1% раствор *ex tempore*.

Внутрь назначают 20% раствор по 1 чайной ложке 3–5 раз в день, при этом возможны симптомы диспепсии. Внутривенно вводят 1% раствор на 0,9% натрия хлорида или на 5% растворе глюкозы*. Во избежание побочных действий внутривенно холин вводят только капельно, не более 30 капель в минуту. На одно вливание назначают 200–300 мл, на курс всего 80–100 г препарата. Холин желательно применять только в условиях стационара.

ВИТАМИН B_{12} (ЦИАНОКОБАЛАМИН)

В 1948 г. независимыми исследователями из Англии и Соединенных Штатов Америки Риксом и Смитом из сырой печени был выделен новый витамин, эффективный в лечении злокачественной анемии. Его назвали витамином B_{12}, или цианокобаламином, так как в его составе есть кобальт.

Самый богатый источник витамина B_{12} – говяжья печень и почки, витамин содержится также в печени трески, яичном желтке, рыбе (сельдь, камбала, пикша, треска и др.).

С влиянием цианокобаламина связано в первую очередь повышение неспецифической резистентности организма в отношении бактериальных инфекций. Дефицит витамина может возникать при ограниченном потреблении мяса и

молочных продуктов, а также у лиц, придерживающихся вегетарианской диеты. Причиной гиповитаминоза эндогенного происхождения может быть отсутствие в желудочно-кишечном тракте особого белкового вещества – гастромукопротеина, обеспечивающего преобразование витамина B_{12} в активное состояние и всасывание его в тонкой кишке.

Установлено, что цианокобаламин необходим для нормального роста человека, участвует во всех видах обмена. Витамин положительно влияет на состояние сердечной мышцы и щитовидной железы (при тиреотоксикозе). Введение витамина B_{12} нормализует содержание сахара в крови. Количества витамина, синтезируемого микрофлорой в толстой кишке, как правило, бывает недостаточно, в связи с чем необходимо постоянное поступление цианокобаламина извне. Дефицит витамина B_{12} может развиться как при недостатке витамина в пище, так и при нарушении всасывания; возникает слабость, подавленность, утомляемость, головокружения, раздражительность, снижается работоспособность и аппетит, возможны расстройства сна, ухудшение памяти, сердцебиения и одышка, систолический шум, ощущение ползания мурашек и онемения кожи, похолодание конечностей, покалывание и жжение языка, пастозность лица, желтушность склер, отеки голеней.

К ранним признакам дефицита витамина B_{12} относят головные боли, непереносимость табачного дыма, запаха жареной рыбы, громких звуков, высокой температуры и влажности окружающей среды, мучительные сновидения, рассеянность внимания, неприятные ощущения при нахождении в замкнутых пространствах, снижение вкусовых ощущений, ночные судороги икроножных мышц, артериальную гипотензию, неустойчивость стула, потливость ладоней и гиперестезию кожи. Эти симптомы носят временный характер [Белкина Е.А. и др., 2004; 2006].

При обследовании больных истинной экземой и распространенным псориазом было обнаружено снижение содержания витамина B_{12} в крови в 1,7 и 2,6 раза соответственно, сопровождающееся упомянутыми выше симптомами дефицита цианокобаламина [Мещерина И.В. и др., 2000; Белкина Е.А., 2003; 2005].

Одной из причин развития наследственной формы псориаза считают семейную форму дефицита витамина B_{12} [Белкина Е.А., 2004, 2005; Сидельникова Н.Ю. и др., 2007]. Недостаток цианокобаламина может сформироваться под влиянием неблагоприятных факторов окружающей среды, например стресса [Мещерина И.В., 1999; Тищенко Е.Л. и др., 2001; Спорышева Е.В., 2005; Белкина Е.А. и др., 2005], простуды [Буровик Е.П. и др., 2000; Мещерина И.В. и др., 2002; Ефанова Н.В. и др., 2005; Сидельникова Н.Ю. и др., 2007], злоупотребления алкоголем [Тищенко А.Л. и др., 1999; 2004; 2006].

К коферментным формам кобаламина относятся кобамамид и гидроксокобаламин [Кругликова-Львова Р.П. и др., 1983; Тищенко Л.Д. и др., 2003; 2006].

ВИТАМИН B_{13} (ДИОРОН)

Диорон – близкий предшественник пиримидиновых соединений, входящих в состав нуклеиновых кислот. В России данный витамин был синтезирован в 1959 г. В 1967 г. В.В. Ефремов опубликовал данные о том, что оротовая кислота стимулирует созревание нейтрофилов, эритроцитов и тромбоцитов костного мозга.

Чаще всего витамин B_{13} применяют для лечения заболеваний печени. М.М. Желтаков в 1966 г. сообщил, что в результате применения витамина B_{13} при лечении 51 пациента с заболеваниями печени был получен хороший терапевтический эффект (снижение содержания холестерина в крови и нормализация функционального состояния печени). Витамин применяли внутрь по 0,5 г 2 раза в день в течение 20–30 дней. При данном способе дозирования побочных эффектов зафиксировано не было.

ВИТАМИН B_{15} (ПАНГАМОВАЯ КИСЛОТА)

Пангамовая кислота была выделена в 1951 г. исследователем Кребсом из ядер абрикосовых косточек. По химическому составу витамин B_{15} — эфирное соединение глюконовой кислоты с метилированным глицином. Пангамовая кислота улучшает использование кислорода тканями, защищает клетки от гипоксии, обладает липотропными свойствами, повышает количество креатина в мышцах, в том числе в миокарде. При патологических процессах, сопровождающихся задержкой жидкости, препарат повышает диурез, кроме того, ускоряет окисление этилового спирта и усиливает регенерацию печеночной ткани. Этот витамин используют при лечении атеросклероза, коронаросклероза, других заболеваний сердца (ревматические поражения миокарда, стенокардия и др.). В этом случае пангамовая кислота ослабляет побочное действие салицилатов и усиливает положительное действие кортизона. Витамин B_{15} с успехом применяют при хронических гепатитах, в том числе вызванных хронической интоксикацией алкоголем.

Дефицит витамина B_{15} в организме приводит к ускорению процессов старения в организме, астении, депрессивных состояний и психозов, развитию атеросклероза, стенокардии, поражений печени (цирроз, жировая дистрофия, нарушения пигментного обмена) и др. [О.В. Бучина и Л.Д. Тищенко, 2000]. К ранним симптомам дефицита витамина B_{15} у больных хронической экземой (N=69) и распространенным псориазом (N=97) относят следующие признаки: головную боль, плохое настроение, ослабление памяти, бессонницу, снижение полового влечения, одышку при физической нагрузке, расстройства сердечного ритма, изжогу, отрыжку, нарушение аппетита, слабость, боли в мышцах, судороги, запоры, метеоризм, отвращение к соленой пище, сахару и алкоголю. Всем наблюдаемым больным была назначена кальциевая соль пангамовой кислоты по 150–200 мг в день. Положительный результат лечения (клиническое выздоровление и значительное улучшение) был зарегистрирован у 81,1% больных хронической экземой и 77,3% больных распространенным псориазом.

Кальция пангамат успешно применяют при псориазе, почесухе, кожном зуде, токсикодермии, сифилитическом аортите, табетической атрофии зрительного нерва, а также для улучшения переносимости глюкокортикоидных и сульфаниламидных препаратов.

ВИТАМИН B_{17}, ИЛИ N (ЛИПОЕВАЯ ИЛИ ТИОКТАНОВАЯ КИСЛОТА)

Липоевая кислота — кофермент, участвующий в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и α-кетокислот. Витамин принимает участие в регуляции жирового и углеводного обмена (обладает липотропным эффектом, влияет на обмен холестерина), улучшает функциональное состояние печени, выводит токсины при отравлении солями тяжелых металлов и других интоксикациях. Липоевую кислоту и липамид (амид липоевой кислоты) применяют при лечении заболеваний печени (болезнь Боткина, хронический гепатит, цирроз печени), коронарном атеросклерозе, диабетическом полиневрите и псориазе у больных, злоупотребляющих алкоголем [Малахов Г.В., 2001]. Эффективность липоевой кислоты выше при раннем назначении препарата (в прогрессирующей стадии псориаза).

ВИТАМИН С (АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА)

Витамин С — биологически активное соединение, производное гулоновой кислоты, оказывающее противоцинготное действие. Дефицит аскорбиновой кислоты зафиксирован среди населения всех климатических районов земного шара. Крайняя степень авитаминоза — цинга — регистрируется редко, преимущественно в форме осложнения других заболеваний [Ефремов В.В. и др., 1976].

Аскорбиновая кислота участвует в синтезе компонентов соединительной ткани, обмене белков, углеводов, липидов, синтезе гормонов коры надпочечников, нуклеиновых кислот, а также благоприятно влияет на регенерацию, регулирует пигментный обмен в коже, стимулирует антитоксическую функцию печени, эритропоэз, деятельность желез внутренней секреции, усиливает адаптационные способности организма, повышает резистентность к неблагоприятным воздействиям факторов внешней среды. Препараты аскорбиновой кислоты обладают антитоксическим, гипосенсибилизирующим, противовоспалительным, антигиалуронидазным свойствами. Дефицит витамина С приводит к нарушению Т-системы иммунитета и менее значительным отклонениям показателей гуморального иммунитета.

При назначении высоких доз аскорбиновой кислоты необходимо проверить функциональное состояние поджелудочной железы, почек (возможно угнетение инсулярного аппарата поджелудочной железы, развитие почечного диабета), артериальное давление [Черкасский Л.П., 1975]. Длительное введение аскорбиновой кислоты может вызвать снижение проницаемости капилляров и гистогематических барьеров, как следствие — нарушение питания тканей, ухудшение зрения и нарушение развития эмбриона при беременности. Назначение различных доз аскорбиновой кислоты с целью профилактики в течение продолжительного времени не привело к повышению иммунитета у лиц с С-гипервитаминозом [Максимович Я.Б., 1979].

ВИТАМИН Р (РУТИН)

К группе витамина Р относят ряд веществ (биофлавоноидов), уменьшающих проницаемость и ломкость капилляров. Физиологическое действие витамина реализуется через эндокринные железы путем воздействия на ферментные системы, участвующие в тканевом дыхании. Кроме основного свойства (способность уменьшать проницаемость и ломкость капилляров), витамин Р оказывает противогистаминное, гипотензивное, диуретическое и желчегонное действие. Для биофлавоноидов характерны антиоксидантные свойства (способность тормозить перекисное окисление липидов). При дефиците витамина Р в организме отмечают характерные изменения в виде мелких внутрикожных кровоизлияний (петехий), возникающих спонтанно, особенно на участках давления, и исчезающих после назначения биофлавоноидов [Спиричев В.Б., Авакумов В.М., 1976; Яговдик Н.З., Детинкин О.Н., 1978].

Применение витамина Р целесообразно при повышенной проницаемости и ломкости кровеносных сосудов (геморрагический диатез, капилляротоксикоз), для профилактики и лечения поражений сосудистой стенки, вызванных антикоагулянтами (дикумарин®, фениндион и их аналоги), салицилатами, мышьяковистыми соединениями, свинцом, хлороформом и т.п. Эффективность витамина Р доказана при токсикодермиях, аллергических дерматитах, экземе, крапивнице, васкулитах, экссудативной форме псориаза, эритродермиях, каплевидном парапсориазе, дерматозе Дюринга, врожденном эпидермолизе, лучевых дерматитах. Одновременно с витамином Р целесообразно назначать аскорбиновую кислоту (аскорутин•).

ВИТАМИН D_2 (ЭРГОКАЛЬЦИФЕРОЛ)

Кальциферолы (витамины группы D) — группа химических соединений, обладающих антирахитической активностью [Спиричев В.Б. и др., 1979].

Эффект витамина реализуется путем стимуляции всасывания кальция из кишечника, регуляции фосфорно-кальциевого обмена, процессов окостенения, реабсорбции фосфора и аминокислот в почках; эргокальциферол также регулирует состояние вегетативной нервной и сосудистой систем, усиливает пото- и салоотделение, улучшает рост волос, нормализует водный обмен в коже [Спиричев В.Б., Блажевич Н.В., 1983]. Дефицит этого витамина не оказывает существенного влия-

ния на состояние иммунологической реактивности [Плецитый К.Д. и др., 1983], способствует развитию рахита у детей, остеомаляции у беременных и кормящих матерей, остеопороза у пожилых пациентов. Витамин D_2 целесообразно назначать в комплексе с ретинолом, тиамином и аскорбиновой кислотой. Развитию эндогенного дефицита этого витамина способствует нарушение всасывания жиров при заболеваниях желчных путей [Ефремов В.В., 1976].

Благодаря широкому спектру биохимической активности кальциферолов их используют при лечении туберкулезной волчанки и хромомикоза. Установлена целесообразность применения этих препаратов в сочетании с ограниченным употреблением фосфора для профилактики нарушений всасывания и развития остеопороза при продолжительном приеме глюкокортикоидов [Спиричев В.Б. и др., 1979]. Потребление кальциферола, учитывая все источники поступления, не должно превышать 400–1200 МЕ в сутки. Витамин D_2 противопоказан при активных формах туберкулеза легких, крупных суставов и позвоночника, при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, заболеваниях печени, почек, органических поражениях сердца с риском декомпенсации, выраженном атеросклерозе и артериальной гипертензии [Спиричев В.Б. и др., 1979].

Кальциферол может вызывать острое отравление с симптомами геморрагического васкулита, менингеальным и диэнцефальным синдромами, острым нефритом и токсической гипохромной анемией. Хронический D-гипервитаминоз у детей сопровождается повышением температуры тела [Максимович Я.Б., 1979]. У пожилых лиц кальциферол может способствовать развитию атеросклероза [Спиричев В.Б. и др., 1979]. При продолжительном приеме высоких доз витамина могут возникать слабость, головная боль, тошнота, бессонница, потеря аппетита, обострение хронических очагов инфекции, гнойничковая и угревидная сыпь, общая потливость, судороги, повышение концентрации кальция и холестерина в крови [Яговдик Н.З., Детинкин О.Н., 1978]. Нежелательные эффекты уменьшаются при комплексном использовании кальциферола с ретинолом, тиамином и аскорбиновой кислотой.

ВИТАМИН U (ПРОТИВОЯЗВЕННЫЙ ФАКТОР)

Начало изучения витамина U положил исследователь Ченей в 1949 г. Были опубликованы экспериментальные работы, показавшие, что сок свежих овощей быстро излечивает язву желудка, вызванную гистамином или возникшую у птиц при специальной диете. Последующие наблюдения за пациентами показали высокую лечебную ценность капустного сока при язвенной болезни. Таким образом, антиэрозивный фактор содержится в овощах, что и послужило основанием для отнесения его к витаминам. Химическая природа противоязвенного фактора установлена — это S-метилметионин.

Считают, что витамин U необходим для сохранения целостности слизистой оболочки. Он интенсивно влияет на обмен витамина B_1 и холина, участвующих в восстановлении слизистой оболочки желудка и кишечника, а также на процесс инактивации гистамина, способствующего возникновению язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. По данным Е.М. Вермеля [1960], важный кофактор витамина U — метионин, в избытке имеющийся в соке капусты. Противоязвенный фактор улучшает моторику кишечника и желчного пузыря, повышает их тонус; в результате стимуляции функции кишечника нормализуется стул.

Витамин U применяют в виде капустного сока (по 200–250 мл 3–4 раза в день перед едой в течение месяца) или в виде концентратов. Применяют также высушенный капустный сок.

ВИТАМИН Е (ТОКОФЕРОЛА АЦЕТАТ)

Открытие витамина Е связано с изучением бесплодия у крыс, выращенных на специальной диете. Как фактор размножения витамин Е известен с 1922 г., его трофические эффекты установлены в 1931 г. Витамин Е в виде кристаллических эфиров токоферола выделен из масла зародышей пшеницы (1936), а синтетически получен Каррером и др. в 1938 г.

Витамин Е в химическом отношении представлен рядом токоферолов с различным строением и неодинаковой витаминной активностью. Наиболее активен α-токоферол.

Физиологическое действие витамина Е сводится к торможению процессов окисления. Токоферолы способствуют накоплению в организме витамина А и других жирорастворимых витаминов, предохраняют ненасыщенные жирные кислоты от окисления, участвуют в фосфорилировании, в том числе других витаминов. Недостаток токоферолов приводит к множеству патологических процессов; наиболее чувствительны половые органы вследствие повреждения соответствующих ганглиозных клеток. При этом у самок возникает бесплодие или патология беременности. У самцов нарушается способность сперматозоидов к оплодотворению. Длительный недостаток витамина Е вызывает развитие мышечной дистрофии и выпадение волос. Токоферол может предупреждать тромбоэмболию путем связывания протромбина в присутствии кальция. Витамин Е способствует нормализации содержания гликогена в печени, улучшает жировой, белковый и минеральный обмен. Отмечено положительное действие витамина Е при гипертонической болезни, общем атеросклерозе, коронаросклерозе, ревматических и других сердечно-сосудистых заболеваниях.

Токоферолы образуются только в зеленых частях растений, особенно в молодых ростках злаков. Богаты витамином Е листья салата и зародыши пшеницы. Животные не синтезируют токоферолы, но витамин Е содержится в мясе, печени, яичном желтке, масле и молоке. Для усвоения организмом витамина необходимо наличие желчи в кишечном содержимом.

Суточная потребность человека в витамине Е предположительно составляет 10–25 мг. С лечебной целью препарат применяют при бесплодии, самопроизвольном выкидыше. Лечебные дозы достигают 1,0 г.

Есть опыт применения витамина Е при некоторых дерматозах (псориаз, язвенные процессы). Препарат назначают в виде концентрата (в 1 мл 3 мг токоферола) по 1 чайной ложке за 30 мин до еды 2 раза в день, через 5–7 дней дозу увеличивают до 5 чайных ложек в день. Доказана эффективность данной схемы терапии.

ВИТАМИН К (ФИЛЛОХИНОНЫ)

Термином «филлохиноны» обозначают группу соединений, обладающих активностью витамина К. Синтетический аналог витамина К — викасол*.

Витамин К участвует в свертывании крови, играет существенную роль в энергообеспечении кожи, влияет на синтез биологически активных веществ, существенно усиливает противовоспалительное действие глюкокортикоидов, стимулирует регенерацию тканей, повышает иммунитет, оказывает болеутоляющее действие [Яговдик Н.З. и др., 1978; Матусис Л.И. и др., 1981; Богданов Н.Г., 1984; Спиричев В.Б., 1985]. Дефицит витамина К приводит к замедлению свертывания крови и развитию геморрагического синдрома. Развитию эндогенного гиповитаминоза способствуют заболевания кишечника (хронический энтерит, энтероколит), дефицит желчи при инфекционном или токсическом гепатите, цирроз печени, желчнокаменная болезнь, опухоли поджелудочной железы, дискинезия желчевыводящих путей, оперативное удаление части кишки, длительный прием антибиотиков, сульфаниламидов, салицилатов, антикоагулянтов типа дикумарина®, фениндион. Назначение витамина К показано при ожогах и отморожениях,

лучевых поражениях, дерматозах с геморрагическим компонентом, при пониженной свертываемости крови, язвенных стоматитах, гингивитах, каплевидном парапсориазе, дерматомиозите. Препарат противопоказан при повышенной свертываемости крови.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Аль Амри М.С., Тищенко А.Л. Наследственная форма экземы и статус витамина B_6 у школьников в султанате Оман // Материалы XV научно-практической конференции. – Коломна. – 2005. – С. 6.

Аль Амри М.С., Тищенко Л.Д. О перспективах применения гопантеновой кислоты при лечении хронической экземы в Омане // Материалы конференции. – М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2003. – С. 8.

Аль Амри М.С., Тищенко Л.Д. Симптомы недостаточности витамина А при экземе у школьников в султанате Оман // Тезисы доклада. – Коломна. – 2004. – С. 7.

Аль-Амри М.С., Тищенко Л.Д., Кралин М.Ю., Бенеславская О.А., Шишкина Г.И. Комплексное лечение РГГ ацикловиром, полиоксидонием и пиридоксальфосфатом // Материалы I Российского конгресса дерматовенерологов. – СПб., 2003. – С. 151.

Аль-Амри М.С., Хаддад С.М., Тищенко А.Л. Новый метод лечения ограниченной склеродермии лидазой в комплексе с пикамилоном и декспантенолом. – М., 2004. – С. 29–30.

Амозов М.Л., Дьяченко А.И. Клинические аспекты иммунотерапии в лечении хронической урогенитальной инфекции. Опыт применения препарата циклоферон // Актуальные вопросы дерматологии и венерологии. – Благовещенск, 1998. – С. 11–14.

Анисова А.А. Микрометод определения витамина А и каротина в сыворотке крови // Материалы III научной сессии НИИ витаминологии. – М., 1960. – С. 23–25.

Асатиани В.С. Ферментативные методы анализа. – М.: Наука, 1969. – 740 с.

Аспель Ю.В., Богоявленский Г.А., Чижов Н.П., Коваленко А.Л. Клиническая эффективность циклоферона у больных ВИЧ-инфекцией. – СПб., 1997. – С. 70–73.

Бак В.В. Комплексный метод лечения красной волчанки с использованием бензафлавина и декспантенола: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2003.

Бак В.В., Тищенко Л.Д. Обоснование к использованию коферментов тиамина при лечении больных красной волчанкой. – М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2002. – С. 9–11.

Белкина Е.А. Влияние фактора простуды на уровень содержания витамина B_{12} у больных псориазом в период зимней эпидемии ОРЗ // Материалы Международного симпозиума. – М.: РМАПО, 2005. – С. 22–23.

Белкина Е.А. Дефицит цианокобаламина как фактор, способствующий развитию наследственных форм псориаза. – М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2004. – С. 19–20.

Белкина Е.А. Кобамамид – новое эффективное средство лечения псориаза. – М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2003. – С. 15.

Белкина Е.А. О дефиците витамина B_{12} у больных с наследственной формой псориаза // Материалы IX Сибирской международной конференции НГМА. – Новосибирск, 2005. – С. 56.

Белкина Е.А. О симптомах недостаточности витамина B_{12} у больных с наследственной формой псориаза // Материалы Международного симпозиума. – М.: РМАПО, 2004. – С. 47.

Белкина Е.А. О целесообразности применения витамина B_{12} и его коферментов при лечении алкогользависимых форм псориаза // Материалы Всероссийской конференции дерматовенерологов. – Нижний Новгород, 2004. – С. 6.

Белкина Е.А., Спорышева Е.В. Оксикобаламин – новое эффективное средство лечения псориаза. – М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2005. – С. 7–8.

Белкина Е.А., Спорышева Е.В. Симптомы недостаточности витамина B_{12} у школьников, страдающих псориазом и экземой, в период стрессов // Тезисы доклада. – Коломна, 2005. – С. 8–9.

Белкина Е.А., Тищенко А.Л., Савастенко А.Л., Сергеева Н.С. Симптомы недостаточности витамина B_{12} у больных экземой и аллергическим дерматитом на ранних этапах // Материалы III ежегодной конференции. – М.: РГМУ, 2006. – С. 34–35.

Белкина Е.А., Тищенко А.Л., Сергеева Н.С., Маркина Н.В. О дефиците цианокобаламина у алкогользависимых больных псориазом и опыт их комплексного лечения с использованием оксикобаламина // Материалы юбилейной конференции. – Тверь, ТГМА, 2006. – С. 39–41.

Буровик Е.П. Клиника недостаточности рибофлавина у школьников при ОРЗ // Тезисы доклада 37-й Международной конференции РАО РФ. – Мурманск, 1999. – С. 7–8.

Буровик Е.П. Комплексный метод лечения экземы и псориаза с использованием рибофлавина-мононуклеотида у алкогользависимых больных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001.

Буровик Е.П. Экзаменационные стрессы и уровень рибофлавина в крови у школьников, страдающих хронической экземой // Тезисы доклада на X конференции. – Коломна, 1999. – С. 9–10.

Буровик Е.П., Тищенко Е.Л. Роль рибофлавина в патогенезе и лечении экземы и псориаза у больных, злоупотребляющих алкоголем // Сборник научных работ. – М., РГМУ, 2000. – С. 27–28.

Бучина О.В. и др. Статус рибофлавина у больных красной волчанкой // Материалы конференции «Новые лекарственные препараты в практике дерматовенеролога». – М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2001. – С. 20–21.

Бучина О.В. Недостаточность рибофлавина у студентов, страдающих красной волчанкой // Тезисы доклада на XI конференции. – Коломна, 2001. – С. 8.

Бучина О.В. Применение гопантеновой кислоты при лечении красной волчанки // Материалы VIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2001. – С. 277–278.

Бучина О.В. Роль бензафлавина и декспантенола в комплексном лечении красной волчанки // Материалы VIII Всероссийского съезда дерматовенерологов. – М., 2001. – С. 126–127.

Бучина О.В. Роль коферментов – витаминов нового поколения в терапии больных красной волчанкой // Вестник постдипломного образования. – 2001. – № 1. – С. 41–42.

Бучина О.В., Тищенко Е.Л. О дефиците пантотеновой кислоты у студентов во время зимней эпидемии ОРЗ // Тезисы доклада на XII конференции. – Коломна, 2001. – С. 12.

Бучина О.В., Тищенко Л.Д. Дефицит витамина B_{15} и опыт его применения при лечении экземы и псориаза // Материалы Всероссийской конференции. – М.: РМАПО, 2000. – С. 42–43.

Бучина О.В., Тищенко Л.Д., Долгов Н.А., Тищенко А.Л. Статус тиамина и пиридоксина у больных красной волчанкой // Материалы Всероссийской конференции. – М.: РМАПО, 2002. – С. 39.

Бучина О.В., Халаф Ф.С., Пурнимасинг Р., Бармина М.А. О недостаточности пантотеновой кислоты у студентов во время зимней эпидемии ОРЗ // Материалы

X Международного симпозиума по проблемам адаптации. — М.: РУДН, 2001. — С. 96–97.

Долгов Н.А. Комплексное лечение больных атопическим дерматитом пикамилоном и бензафлавином // Материалы Всероссийской конференции. — М.: РМАПО, 2001. — С. 13–14.

Долгов Н.А. Опыт лечения пикамилоном школьников, страдающих атопическим дерматитом // Тезисы доклада на XII конференции. — Коломна, 2002. — С. 17–18.

Долгов Н.А. Опыт применения пикамилона при лечении атопического дерматита // Материалы Всероссийской конференции. — М.: РМАПО, 2000. — С. 45–46.

Долгов Н.А., Пурнимасинг Р., Халаф Ф.С., Эль-Маула А.М. Пикамилон — новое эффективное средство лечения атопического дерматита. — М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2001. — С. 40–42.

Долгов Н.А., Тищенко Л.Д., Эль-Маула А.М., Тищенко А.Л. Эффективность цитофлавина в комплексе с пикамилоном при лечении атопического дерматита // Материалы IX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». — М., 2002. — С. 134–135.

Ефанова Н.В. Недостаточность рибофлавина как одна из причин обострения атопического дерматита // Тезисы доклада на XIV конференции. — Коломна, 2004. — С. 16–17.

Ефанова Н.В., Тищенко А.Л. Злоупотребление алкоголем родителей и дефицит рибофлавина у их детей // Тезисы доклада на XV конференции. — Коломна, 2005. — С. 67–68.

Малахов Г.В. О дефиците биотина у студентов, страдающих псориазом // Тезисы доклада на XI конференции. — Коломна. — 2001. — С. 18–19.

Малахов Г.В., Мурашова Н.Н., Бармина М.А., Горбачук Н.В. Опыт применения полиоксидония и пиридоксальфосфата при лечении РГГ у студентов // Тезисы доклада на XV конференции. — Коломна. — 2005. — С. 58–59.

Малахов Г.В., Тищенко Е.Л., Кралин М.Ю., Тищенко А.Л. Пантотеновая кислота и ее роль в патогенезе и лечении генитального герпеса. — М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2002. — С. 67–68.

Малькевич В.В. Изучение содержания витамина А в сыворотке крови больных псориазом при лечении пирогеналом, метотрексатом и витаминами группы В: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1974.

Маркина Н.В. Недостаточность биотина как фактор, способствующий обострению атопического дерматита у студентов // Тезисы доклада на XVI конференции. — Коломна. — 2006. — С. 39–40.

Маркина Н.В., Ефанова Н.В., Тищенко Л.Д. Простуда как фактор, вызывающий обострение атопического дерматита // Тезисы доклада. — Саратов, 2006. — С. 45–46.

Маркина Н.В., Тищенко А.Л., Березов Т.Т., Ефанова Н.В. Особенности патогенеза, статус пантотеновой кислоты и биотина у больных атопическим дерматитом: опыт их лечения // Материалы V Съезда врачей-дерматовенерологов Беларуси. — Минск, 2006. — С. 404–407.

Маркина Н.В., Тищенко А.Л., Ефанова Н.В., Тищенко Л.Д. О дефиците пантотеновой кислоты и биотина у больных атопическим дерматитом // Материалы I Форума национального альянса дерматологов и косметологов. — Ростов-на-Дону, 2007. — С. 109–110.

Медведева О.В. О дефиците тиамина у больных при опоясывающем герпесе // Материалы VIII Всероссийского съезда дерматовенерологов. — М., 2001. — С. 128–129.

Медведева О.В., Стефанова А.Н., Ефанова Н.В., Савастенко А.Л. Комплексное лечение опоясывающего герпеса бензафлавином и циклофероном. — М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2002. — С. 76–78.

Медведева О.В., Тищенко Л.Д. Отдаленные результаты лечения опоясывающего герпеса циклофероном и бензафлавином. — М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2001. — С. 73–74.

Мещерина И.В., Тищенко А.Л. О недостаточности витамина B_{12} у школьников во время зимней эпидемии ОРЗ // Материалы Всероссийской конференции. — М.: РМАПО, 2000. — С. 19–20.

Мещерина И.В., Тищенко Е.Л., Мушара А.Х., Хаши А.М. О симптомах недостаточности витамина B_{12} у больных экземой и псориазом // Материалы конференции. — Тверь: ТГМА, 2000. — С. 97–100.

Минас С.К. Дефицит биотина и его роль в патогенезе и лечении наследственных форм экземы у студентов // Сборник научных работ. — М.: РГМУ, 2001. — С. 33–34.

Минас С.К. Недостаточность биотина как одна из причин развития наследственных форм истинной экземы // Материалы юбилейной конференции. — Тверь: ТГМА, 2006. — С. 55–58.

Минас С.К., Тищенко А.Л. Дефицит биотина как одна из возможных причин развития наследственной формы истинной экземы // Тезисы доклада на XVI конференции. — Коломна, 2006. — С. 40–41.

Минас С.К., Тищенко Л.Д., Ефанова Н.В. Опыт лечения экземы и дерматита рибофлавина мононуклеотидом во время зимней эпидемии ОРЗ // Материалы юбилейной конференции. — Тверь: ТГМА, 2006. — С. 169–171.

Мушара А.Х. Недостаточность пантотеновой кислоты и биотина при резистентном кожном лейшманиозе в Йемене // Сборник научных работ. — М.: РГМУ, 2000. — С. 77–78.

Мушара С.А., Тищенко Л.Д. Недостаточность биотина как одна из причин повторного заболевания детей кожным лейшманиозом в Йемене // Материалы юбилейной конференции. — Тверь: ТГМА, 2006. — С. 58–60.

Пурнимасинг Р., Халаф Ф.С., Стефанова А.Н., Ефанова Н.В. О ранних симптомах недостаточности рибофлавина у школьников во время зимней эпидемии ОРЗ // Тезисы доклада на XII конференции. — Коломна, 2003. — С. 41–43.

Пурнимасинг Р., Халаф Ф.С., Хаддад С.М., Тищенко Л.Д. Роль витамина А в патогенезе и лечении дерматита и экземы у детей в некоторых тропических странах — Томск, 2002. — С. 100–101.

Рахмалевич Е.М., Тищенко Л.Д. Микробиологический метод определения свободной и общей формы пантотеновой кислоты и пиридоксина в крови // Сборник научных работ ЦКВИ МЗ СССР. — М., 1963. — С. 132–137.

Савастенко А.Л., Сергеева Н.С., Шахова А.С., Бдайциев Р.В. О нарушениях статуса тиамина у школьников, больных псориазом и часто употребляющих пиво // Тезисы доклада на XVI конференции. — Коломна, 2006. — С. 59–60.

Сидельникова Н.Ю., Тищенко А.Л., Лысенков И.А. Фактор «простуды» и статус витамина B_{12} у школьников, страдающих псориазом и экземой // Материалы I Форума национального альянса дерматологов и косметологов. — Ростов-на-Дону, 2007. — С. 171–172.

Смирнов М.И. Витамины. — М.: Медицина, 1974.

Спорышева Е.В. Дефицит витамина B_{12} у школьников, страдающих экземой в период стрессов. — М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2005. — С. 156–157.

Стефанова А.Н. О дефиците тиамина у больных псориазом, злоупотребляющих алкоголем. — М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2004. — С. 183.

Стефанова А.Н., Белкина Е.А., Ефанова Н.В., Шишкина Г.И. Алкоголизм родителей и недостаточность тиамина у их детей – Вестник постдипломного медицинского образования. – 2004. – № 3–4. – С. 86.

Стефанова А.Н., Тищенко Л.Д., Малахов Г.В. Статус тиамина у алкогользависимых больных псориазом // Вестник постдипломного медицинского образования. – 2002. – № 2. – С. 65.

Стецюк С.Н. Роль никотиновой кислоты в патогенезе и лечении псориаза у больных, злоупотребляющих алкоголем: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1997.

Студницин А.А. Поражения кожи при болезнях соединительной ткани. В кн.: Дифференциальная диагностика кожных болезней. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1989. – С. 464–474.

Студницин А.А., Тищенко Л.Д. Витамины в дерматологии. – М.: Медицина, 1969. – 167 с.

Терруан Т. Взаимодействие витаминов. – М.: Мир, 1969 – 372 с.

Тищенко А.Л. Влияние ультрафиолетового облучения на взаимодействие тиамина и пиридоксина у больных псориазом // Вестник дерматологии и венерологии. – 1997. – № 6. – С. 38–40.

Тищенко А.Л. Нарушения витаминного статуса и факторы риска развития гиповитаминозных состояний у больных при некоторых дерматозах: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1999.

Тищенко А.Л. О дефиците биотина у иностранных учащихся в период их адаптации к условиям российской школы // Тезисы доклада 37-й Международной конференции РАО РФ. – Мурманск, 1999. – С. 30–31.

Тищенко А.Л. О дефиците биотина у школьников, родители которых злоупотребляли алкоголем // Тезисы доклада на X конференции. – Коломна, 1999. – С. 30.

Тищенко А.Л. О медикаментозном влиянии на содержание пиридоксина и биотина в крови у больных некоторыми дерматозами // Вестник дерматологии и венерологии. – 2000. – № 2. – С. 22–24.

Тищенко А.Л. Патогенетическое значение авитаминоза А, B_1 и B_6 у больных псориазом в условиях хронического употребления алкоголя: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1997.

Тищенко А.Л. Содержание биотина в сыворотке крови у больных экземой и псориазом // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – № 5. – С. 37–40.

Тищенко А.Л. Статус биотина у больных экземой и дерматитом при острых респираторных заболеваниях // Вестник дерматологии и венерологии. – 1999. – № 6. – С. 26–28.

Тищенко А.Л., Белкина Е.А., Савастенко А.Л., Сергеева Н.С. Роль витамина B_{12} и его коферментов в патогенезе и лечении экземы и псориаза // Материалы III ежегодной конференции. – М.: РГМУ, 2006. – С. 45–46.

Тищенко А.Л., Малахов Г.В., Мурашова Н.Н., Бармина М.А. Дефицит биотина как фактор, способствующий развитию наследственной формы псориаза у студентов // Тезисы доклада на XIII конференции. – Коломна, 2004. – С. 34–35.

Тищенко А.Л., Малахов Г.В., Тищенко Л.Д., Мушара С.А. О дефиците биотина при некоторых алкогользависимых дерматозах // Тезисы доклада на XV конференции. – Коломна, 2005. – С. 40–41.

Тищенко А.Л., Минас С.К., Мушара С.А., Лысенков И.А. Алкоголизм родителей как экстремальный фактор, способствующий развитию недостаточности тиамина у их детей // Материалы XII Международного симпозиума по проблемам адаптации. – М.: РУДН, 2007. – С. 439–440.

Тищенко А.Л., Мушара А.Х., Малахов Г.В., Бучина О.В. Клинические симптомы недостаточности тиамина у студентов // Материалы X Международного симпозиума по проблемам адаптации. — М.: РУДН, 2001. — С. 525–526.

Тищенко А.Л., Мушара А.Х., Малахов Г.В., Тищенко Е.Л. Содержание рибофлавина и биотина в крови у школьников в период их адаптации к условиям жаркого климата // Материалы X Международного симпозиума по проблемам адаптации. — М.: РУДН, 2001. — С. 526–527.

Тищенко А.Л., Мушара А.Х., Сергеева Н.С., Савастенко А.Л. О ранних симптомах недостаточности тиамина у школьников // Материалы конференции «Современный подросток». — Минздрав РФ, РАМН РФ, НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков. — М., 2001. — С. 322–324.

Тищенко А.Л., Мушара С.А., Шахова А.С., Тищенко Л.Д. Статус витаминов B_1 и B_6 и симптоматика их недостаточности у арабских студентов, страдающих экземой и псориазом // Материалы Юбилейной конференции, посвященной 70-летию кафедры дерматовенерологии ИГМА. — Ижевск, 2006. — С. 168–175.

Тищенко А.Л. Нарушения витаминного статуса и факторы риска развития гиповитаминозных состояний у больных при некоторых дерматозах: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1999.

Тищенко А.Л. Оптимальные лечебные дозы витамина А у больных экземой и псориазом // Вестник дерматологии и венерологии. — 1998. — № 4. — С. 36–39.

Тищенко А.Л., Савастенко А.Л., Сергеева Н.С., Ершов Ф.И. Опыт применения циклоферона в комплексе с пиридоксальфосфатом и пантогамом у больных псориазом, злоупотребляющих алкоголем. — М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2004. — С. 169–170.

Тищенко А.Л., Стефанова А.Н. Недостаточность коферментных форм тиамина как одна из причин обострения псориаза у алкогользависимых больных // Материалы I Форума национального альянса дерматологов и косметологов. — Ростов-на-Дону, 2007. — С. 201–202.

Тищенко А.Л., Стефанова А.Н., Малахов Г.В., Минас С.К. Экзаменационный стресс и симптоматика недостаточности тиамина у студентов // XI Международный симпозиум «Эколого-физиологические проблемы адаптации». — М.: РУДН, 2003. — С. 535–536.

Тищенко А.Л., Траоре С.М., Юсупов И.А. Уровень пиридоксина в крови у больных атопическим дерматитом, злоупотребляющих алкоголем // Сборник научных трудов АГМА, 1998. — Т. X. — С. 127–128.

Тищенко А.Л., Хаддад С.М., Атауллаханов Р.Р., Тищенко Л.Д. Комплексное лечение РГГ полиоксидонием и флавинатом // Материалы IX Сибирской Международной конференции «Дерматовенерология Сибири. Наука и практика». — Новосибирск, 2005. — С. 97.

Тищенко А.Л., Хаддад С.М., Тищенко Л.Д. Влияние солнечной радиации на уровень пиридоксина в крови у больных некоторыми дерматозами в Африке // Вестник дерматологии и венерологии. — 1997. — № 5. — С. 35–37.

Тищенко А.Л., Хаддад С.М., Халаф Ф.С., Тищенко Л.Д. Дефицит витамина А у больных псориазом, злоупотребляющих алкоголем: особенности клиники и лечения // Вестник дерматологии и венерологии. — 1997. — № 5. — С. 43–45.

Тищенко А.Л., Хаддад С.М., Чаламила Ч.Г., Тищенко Л.Д. Содержание витамина А в сыворотке крови у африканских детей, страдающих дерматозами: особенности клиники и лечения // Вестник дерматологии и венерологии. — 1995. — № 3. — С. 24–25.

Тищенко А.Л., Чаламила Ч.Г., Юсупов И.А., Тищенко Л.Д. Изучение статуса тиамина и пиридоксина у больных экземой и дерматитом в Танзании // Вестник дерматологии и венерологии. — 1998. — № 2. — С. 45–48.

Тищенко А.Л., Юсупов И.А., Траоре С.М., Тищенко Л.Д. Опыт использования пантотената кальция при лечении больных красной волчанкой // Вестник дерматологии и венерологии. — 1998. — № 4. — С. 24–27.

Тищенко А.Л., Тищенко Л.Д., Мушара А.Х., Мушара С.А. Влияние виагры на сексуальную активность у мужчин среднего и пожилого возраста и статус тиамина // Вестник Российского Университета дружбы народов. — 2000. — № 3. — С. 156–158.

Тищенко Е.Л. Дефицит пиридоксина при рецидивирующем генитальном герпесе и метод его комплексного лечения // Материалы VIII Всероссийского съезда дерматовенерологов. — М., 2001. — С. 56–57.

Тищенко Е.Л., Березов Т.Т., Тищенко А.Л., Медведев Д.И. Изучение статуса пиридоксина у больных урогенитальной хламидийной инфекцией // Вестник дерматологии и венерологии. — 2001. — № 1. — С. 51–53.

Тищенко Е.Л., Кралин М.Ю., Тищенко Л.Д., Бенеславская О.А., Тищенко А.Е. Эффективность лечения рецидивирующего генитального герпеса полиоксидонием в комплексе с флавинатом // Материалы III Ежегодной конференции. — М.: РГМУ, 2006. — С. 85–86.

Тищенко Е.Л., Малахов В.Г., Мушара А.Х., Тищенко А.Л. Эффективность виагры и ее влияние на статус пиридоксина у пожилых мужчин, страдающих псориазом // Сборник научных работ. — М.: РГМУ, 2001. — С. 33–34.

Тищенко Е.Л., Мушара А.Х., Долгов Н.А., Бармина М.А. Влияние стресса на уровень витамина B_{12} в крови у школьников и студентов в период экзаменов // Сборник научных работ. — М.: РГМУ, 2001. — С. 529–530.

Тищенко Л.Д. Биологическое значение пантотеновой кислоты и ее роль в патогенезе некоторых дерматозов // Вестник дерматологии и венерологии. — 1962. — № 12. — С. 40–45.

Тищенко Л.Д. Витамины в дерматологии. — М.: УДН, 1987. — 95 с.

Тищенко Л.Д. Витамины и коферменты. — М.: Сфера, 2002. — Часть I. — 220 с.

Тищенко Л.Д. Изучение динамики содержания пантотеновой кислоты и пиридоксина и их значения в терапии больных красной волчанкой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1963. — 18 с.

Тищенко Л.Д. Комбинированное лечение больных красной волчанкой резохином и пантотенатом кальция // Вестник дерматологии и венерологии. — 1963. — № 3. — С. 16–20.

Тищенко Л.Д. Новый метод противорецидивного лечения экземы и псориаза фитовитаминными средствами: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1980.

Тищенко Л.Д. Обмен пантотеновой кислоты у больных кожными заболеваниями // Вестник дерматологии и венерологии. — 1961. — № 1. — С. 30–33.

Тищенко Л.Д., Аль-Амри М.С., Хаддад С.М., Мушара С.А. Комплексное лечение больных лиц, страдающих резистентной формой кожного лейшманиоза, циклофероном, пиридоксальфосфатом и кобамамидом // Материалы I Российского конгресса дерматовенерологов. — СПб., 2003. — С. 151.

Тищенко Л.Д., Бучина О.В., Долгов Н.А., Хаши А.М. Дефицит витамина B_{15} и опыт его применения при лечении аллергодерматозов у студентов // X Международный симпозиум по эколого-физиологическим проблемам адаптации. — М.: РУДН, 2001. — С. 530–531.

Тищенко Л.Д., Леонова Л.А. Витамины и здоровье школьников. — Ювента, 2006. — 30 с.

Тищенко Л.Д., Тищенко А.Л. Алкоголь, витамины и дерматозы. — М.: РУДН, 1998. — 288 с.

Тищенко Л.Д., Хаддад С.М., Тищенко А.Л., Буровик Е.П. Статус тиамина у больных красной волчанкой // Вестник дерматологии и венерологии. — 2000. — № 3. — С. 23–25.

Тищенко Л.Д., Шишкина Г.И., Ефанова Н.В., Шахова А.С. О наследственных заболеваниях кожи у детей, родители которых злоупотребляют алкоголем, и статус рибофлавина // Материалы IX Сибирской Международной конференции «Дерматовенерология Сибири. Наука и практика». — Новосибирск, 2005. — С. 48.

Халиль И.С., Тищенко Е.Л., Нооман С.М., Тищенко Л.Д. Комплексное лечение рецидивирующего генитального герпеса полиоксидонием и флавинатом // Материалы конгресса «Человек и лекарство». — 2002. — С. 455–456.

Чаламила Ч.Г. Клиника экземы и дерматита у больных Танзании и комплексный метод их лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1996.

Шапошников О.К., Горбунов О.К. Иммунологические критерии диагностики системной красной волчанки // Вестник дерматологии и венерологии. — 1984. — № 5. — С. 4–6.

Шахова А.С. Статус пантотеновой кислоты и пиридоксина у алкогользависимых больных псориазом. — М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2004. — С. 228–229.

Шахова А.С., Савастенко А.Л., Сергеева Н.С., Тищенко Л.Д. Лечение алкогользависимых форм псориаза циклофероном в комплексе с пиридоксальфосфатом // Материалы Международного симпозиума. — М.: РМАПО, 2005. — С. 29–30.

Шахова А.С., Тищенко А.Л., Сергеева Н.С., Белкина Е.А. О межвитаминных взаимоотношениях B_6 и B_1 в условиях ультрафиолетового облучения у больных псориазом // Материалы IX Сибирской Международной конференции «Дерматовенерология Сибири. Наука и практика». — Новосибирск, 2005. — С. 64.

Шилов П.И., Яковлев Т.Н. Основы клинической витаминологии. — Л.: Медицина, 1974. — 344 с.

Шишкина Г.И. Дефицит никотиновой кислоты как одна из причин развития ограниченной склеродермии. — М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2004. — С. 230–231.

Шишкина Г.И. Недостаточность никотиновой и пантотеновой кислоты у больных с очаговой склеродермией // Вестник постдипломного образования. — 2004. — № 3–4. — С. 46.

Шишкина Г.И. Опыт комплексного лечения ограниченной склеродермии с помощью лидазы, декспантенола и пикамилона // Материалы Международного симпозиума. — М.: РМАПО, 2005. — С. 118–119.

Шишкина Г.И. Роль декспантенола и пикамилона в комплексном лечении ограниченной склеродермии // Материалы III Ежегодной конференции. — М.: РГМУ, 2006. — С. 93–94.

Шишкина Г.И. Роль коферментов пантотеновой и никотиновой кислот в патогенезе и терапии ограниченной склеродермии // Материалы I Форума национального альянса дерматологов и косметологов. — Ростов-на-Дону, 2007. — С. 214–215.

Юсупов И.А. Алкоголизм родителей и недостаточность пантотеновой кислоты у школьников младших и старших классов // Тезисы доклада на X конференции. — Коломна, 1999. — С. 43–44.

Bak V.V. Status riboflavin at the patients with lupus erythematosus // The 8th Cyprian-Russian Medical Symposium in Paphos. — Cyprus, 2003. — P. 11.

Bak V.V. Substantiation to use coenzymes at treatment of patients with lupus erythematosus // The 8th Cyprian-Russian Medical Symposium in Paphos. — Cyprus, 2003. — P. 10.

Haddad S.M. Serum retinol lipids and apolipoprotein levels in patients with resistant forms of cutaneous leishmaniasis in Syria // 1 Int. Symp. on Clin. Valeology. — Colombo, 1991. — P. 12.

Tishchenko A.L. The role of avitaminosis A, B1 and B6 in the pathogenesis of psoriasis in patients abusing alcohol // Thesis of cand. med. science. — Moscow, 1997.

Tishchenko A.L., Atapatsu D., Haddad S.M. Effects of chronic alcohol intake on the blood serum vitamin A levels in patients with psoriasis // 1 Int. Symp. on Clin. Valeology. – Colombo, 1991. – P. 13.

Tishchenko A.L. et al. Contents thiamine in blood at the patients with eczema, dermatitis and psoriasis in Tanzania // Eastern Medical Journal. – 1999. – P. 10–12.

Tishchenko L., Leonova L., Yusupov I., Kusum M. Role of pantothenic acid in the pathogenesis and treatment of lupus erythematosus // 1 Int. Symp. on Clin. Valeology, Colombo, Sri-Lanka, 1991. – P. 7.

Глава 3

Дерматиты

Дерматит (Dermatitis) — островоспалительное заболевание кожи, возникающее при непосредственном раздражающем действии экзогенных и эндогенных факторов.

В зависимости от характера раздражающего фактора (раздражителя) и механизма его действия на кожу различают простой (артифициальный, простой контактный) дерматит и аллергический (сенсибилизационный) дерматит [Smith M.C., Nedorost S.T., 2008].

3.1. ПРОСТОЙ КОНТАКТНЫЙ (АРТИФИЦИАЛЬНЫЙ) ДЕРМАТИТ

Простой контактный дерматит развивается после однократного воздействия облигатного (безусловного, обязательного) раздражителя на кожу, красную кайму губ (хейлит), слизистую оболочку рта (стоматит) без предварительной сенсибилизации организма и характеризуется развитием патологического процесса на месте воздействия раздражающего фактора.

ЭТИОЛОГИЯ

Травматизацию кожи вызывают различные облигатные раздражители физической, химической и биологической природы.

- Физические раздражители: механические агенты (трение, давление); высокие и низкие температуры (обморожение, озноб-ление); электротравма; солнечная инсоляция; излучение (рентгеновское радиоактивное, ионизирующее, ультрафиолетовое, инфракрасное).
- Химические раздражители: кислоты неорганические (серная, азотная, соляная), органические (уксусная, карболовая, муравьиная); щелочи (гидроксид натрия, гидроксид калия, негашеная известь); боевые отравляющие вещества кожного действия; дезинфицирующие средства в высоких концентрациях; минеральные удобрения; пестициды; гербициды; фунгициды; органические растворители; стекловолокно; соли тяжелых и щелочных металлов (калия, натрия, хрома); моющие средства (детергенты).
- Биологические раздражители: растения [семейство зонтичные — борщевик Сосновского; лютиковые — едкий лютик, ползучий лютик, ядовитый лютик, лютик-прыщинец; молочайные — молочай Вальдштейна, пролесник многолетний или прутьевидный; рутовые — ясенец; сумаховые — ядовитый плющ (сумах ядовитый); лилейные — вороний глаз четырехлистный; некоторые сорта красного дерева]. Данные растения содержат химические вещества, при соприкосновении с листьями,

стеблями, пыльцой которых возникают ожоги кожи и слизистых оболочек. Кроме того, биологическими раздражителями, вызывающими простой контактный дерматит, могут быть гусеницы, выделяющие железистыми клетками токсичные вещества при контакте волосков их покрова с кожей человека и малозащищенными шерстью участками тела животного.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез простого контактного дерматита основан на высвобождении медиаторов воспаления и факторов хемотаксиса, вызывающих эритему (расширение сосудов кожи), отек (скопление жидкости в эпидермисе и дерме) кожного покрова, вызывая повреждение тканей под влиянием экзогенных факторов. Поэтому клинические проявления простого дерматита и его течение определяются силой (концентрацией), длительностью воздействия и природой раздражителя, причем поражение кожи возникает немедленно или вскоре после первого же контакта с раздражителем, а площадь поражения строго соответствует площади этого контакта.

КЛАССИФИКАЦИЯ

По течению выделяют острый контактный дерматит, возникающий под воздействием сильных раздражающих факторов, и хронический, возникающий под влиянием длительного воздействия относительно слабых раздражителей. Постоянное загрязнение кожного покрова (пыль, грунт, цемент), хроническая потертость кожи, плохо подобранная обувь, одежда (тесная, синтетическая, несоответствующего размера), длительный контакт с минеральными маслами, бензином, керосином, лаками, красками, штукатуркой, клеем, частые и длительные контакты с водой, длительное использование моющих и дезинфицирующих средств. Все эти факторы приводят к развитию профессионального заболевания, поэтому различают контактный дерматит, вызванный бытовыми факторами и контактный дерматит, развившийся на производстве.

По месту развития выделяют дерматиты, развивающиеся в быту и на производстве.

По степени выраженности клинических проявлений (повреждений кожи и слизистых оболочек) выделяют три стадии (формы) заболевания: эритематозную, везикуло-буллезную и некротически-язвенную.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Выраженность клинических проявлений и характер течения простого дерматита зависят от трех факторов:

- силы (концентрации) раздражителя;
- времени воздействия раздражителя;
- природы раздражающего фактора.

При остром течении заболевания поражение кожи возникает сразу или вскоре после первого контакта с раздражителем. Площадь поражения строго соответствует месту воздействия раздражителя.

Эритематозная форма характеризуется покраснением, отечностью пораженного участка. Везикуло-буллезная форма — появлением на эритематозном фоне пузырей, пузырьков с серозным содержимым, при вскрытии которых образуются эрозии. Некротически-язвенная форма — образованием струпа и последующим изъязвлением и рубцеванием (рис. 3-1). Острые дерматиты сопровождаются зудом, жжением и болезненностью.

Для хронического течения простого дерматита характерны застойная эритема, незначительная инфильтрация, кератоз, лихенизация, шелушение, мацерация, трещины. Локализация пораженного участка соответствует площади воздействия раздражителя.



Рис. 3-1. Некротически-язвенная форма простого дерматита.

Воздействие на ткани организма высокими температурами (электромагнитное излучение оптического диапазона, зажигательные смеси, пламя, пар, кипяток), агрессивными химическими веществами, электрическим током и ионизирующим излучением приводит к образованию **ожога** (*Combustio*).

Ожоги классифицируют по:

- площади поражения (в процентах поверхности тела);
- глубине поражения (I, II, IIIA — поверхностная, IIIБ — глубокая, IV степени);
- фазам течения раневого процесса (первичные анатомо-функциональные изменения, реактивно-воспалительный процесс, регенерация).

Большое внимание обращают на обожженный участок кожного покрова, на возраст пострадавшего, выявление сочетанных ожогов дыхательных путей, сопутствующую патологию. Тяжелые ожоги подразделяют на ожоги средней тяжести, тяжелые и массивные (критические).

При ожоге I степени на пораженном участке кожи возникает эритема, небольшая отечность, сопровождающиеся болезненностью и чувством жжения. При ожоге II степени отмечают возникновение эритемы, отслойку эпидермиса, образование пузырей. Для ожогов IIIA и IIIБ степеней характерен некроз поверхностных слоев дермы (выгорание дермы) без образования струпа. При ожоге IV степени поражаются все слои дермы, образуется струп и язвы (выгорание дермы, подкожно-жировой клетчатки и глубоколежащих структур).

Отморожение (обморожение) — повреждение какой-либо части тела (вплоть до омертвения) под воздействием низких температур. Чаще всего отморожения (*Congelatio*) возникают в холодное время года при температуре окружающей среды ниже –10...–20 °С.

Факторы, приводящие к обморожению на фоне низкой температуры:
- длительное пребывание вне помещения;
- высокая влажность воздуха;
- сильный пронизывающий ветер;
- тесная мокрая одежда и обувь;
- голод;
- физическое переутомление;
- длительное вынужденное, неудобное положение тела;
- предшествующая холодовая травма;
- ослабление организма в результате перенесенных заболеваний;
- потливость ног;
- хроническая сосудистая патология;
- тяжелые травмы;
- алкогольное и наркотическое опьянение.

Под влиянием холода в тканях происходят сложные изменения, характер которых зависит от уровня и длительности снижения температуры. При действии температуры ниже −30 °С основное значение при обморожении имеет повреждающее действие холода непосредственно на ткани (гибель клеток). При действии температуры до −10...−20 °С, при которой наступает большинство обморожений, ведущее значение имеют сосудистые изменения в виде спазма мельчайших кровеносных сосудов. В результате замедляется кровоток, действие тканевых ферментов прекращается. Частая локализация отморожений — открытые участки кожи (пальцы кистей и стоп, щеки, нос, ушные раковины).

- Отморожение I степени (наиболее легкое) обычно наступает при непродолжительном воздействии холода. Пораженный участок кожи бледный, после согревания краснеет, в некоторых случаях приобретает багрово-красный оттенок; развивается отек. Омертвения тканей не происходит. Примерно через неделю после обморожения иногда наблюдается незначительное шелушение кожи. Полное выздоровление наступает на 5–7 день. Первые признаки такого обморожения — зуд, чувство жжения, покалывания с последующим онемением пораженного участка.
- Отморожение II степени возникает при более продолжительном воздействии холода. Характерный признак — образование в первые дни после травмы пузырей, наполненных серозным или серозно-геморрагическим содержимым. Полное восстановление целостности кожного покрова происходит в течение 1–2 нед, грануляции и рубцовые изменения не образуются.
- При отморожении III степени происходит гибель всех элементов кожи (омертвение), образование струпов. Сошедшие ногти вновь не отрастают или вырастают с выраженной деформацией. Отторжение отмерших тканей заканчивается на 2–3-й нед, после чего наступает рубцевание, длящееся до 1 мес. Интенсивность и продолжительность болевых ощущений более выражена, чем при обморожении II степени.
- Отморожение IV степени возникает при длительном воздействии холода, снижение температуры тканей при нем наибольшее. Оно нередко сочетается с обморожением III и даже II степеней. Омертвевают все слои мягких тканей, часто поражаются кости и суставы (глубокий некроз). Повреждённый участок кожи резко синюшный, иногда с мраморной расцветкой. Отек развивается сразу после согревания и быстро увеличивается. Температура кожи значительно ниже, чем на окружающих участках обмороженной ткани. Пузыри развиваются в менее обмороженных участках, где обморожение II–III степеней. Отсутствие пузырей, утрата чувствительности кожи свидетельствуют об отморожении IV степени.

В условиях длительного пребывания при низкой температуре возможны не только местные поражения, но и общее **охлаждение** организма. Под общим охлаждением организма следует понимать состояние, возникающее при понижении температуры тела ниже 34 °С. У лиц астенического телосложения, страдающих гиповитаминозом, хроническими заболеваниями, психическими расстройствами, при длительном воздействии холода и сырости отмечают своеобразное поражение кожи — ознобление (*Perniones*). Озноблению характеризуется появлением отечности, мягкой или плотноватой консистенции, синюшно-красного цвета в области концевых и средних фаланг пальцев и суставов, сопровождается жжением, зудом и болезненностью при пальпации [Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., Акимов В.Г., 2007]. Озноблению чаще всего подвержены дети, подростки, старики, лица без определенного места жительства, социально дезадаптированный контингент.

Различают легкую, среднюю и тяжелую степени общего охлаждения.

- Легкая степень: температура тела 32–34 °С. Кожные покровы бледные или умеренно синюшные. Возникают «гусиная кожа», озноб, затруднение речи. Пульс замедляется до 60–66 ударов в минуту. Артериальное давление нормальное или несколько повышено. Дыхание не нарушено. Возможны обморожения I–II степеней.
- Средняя степень: температура тела 29–32 °С, характерны резкая сонливость, угнетение сознания, бессмысленный взгляд. Кожные покровы бледные, синюшные, иногда мраморной окраски, холодные на ощупь. Пульс замедляется до 50–60 ударов в минуту, слабого наполнения. Артериальное давление снижено незначительно. Дыхание редкое поверхностное. Возможно обморожение лица и конечностей I–IV степеней.
- Тяжелая степень: температура тела ниже 31 °С. Сознание отсутствует, возможны судороги, рвота. Кожные покровы бледные, синюшные, холодные на ощупь. Пульс замедляется до 36 ударов в минуту, слабого наполнения. Артериальное давление резко снижено. Дыхание редкое, поверхностное. Возможны тяжелые и распространенные обморожения вплоть до оледенения.

Потертость, омозолелость возникают от давления или трения обувью, веслами, ремнями, складками постельного и нательного белья, гигиеническими прокладками, подгузниками, седлами, повязками (марлевыми, гипсовыми), компрессами, при ходьбе босиком, протезами, оправой для очков и т.д. При осмотре отмечают ограниченную эритему, отечность кожи. Субъективно — чувство жжения и болезненность. Впоследствии на фоне эритемы могут развиться пузыри, наполненные серозным или серозно-геморрагическим экссудатом, при вскрытии которых остаются болезненные эрозии. В случае присоединения вторичной инфекции происходит нагноение пузыря, содержимое которого становится гнойным, что может привести к развитию лимфангиита и лимфаденита. В местах тесного соприкосновения тканей и в складках кожи (межъягодичная, паховые, подмышечные, межпальцевые, под молочными железами), а также в складках живота у тучных людей. Повышенная потливость играет значительную роль в возникновении опрелости.

Пеленочный дерматит — периодическое патологическое состояние кожи ребенка, провоцируемое воздействием физических, химических, ферментативных и микробных факторов (стафилококки, стрептококки, *Candida albicans*), возникающее при использовании пеленок или подгузников. Это состояние обусловлено раздражением мочой и фекальными массами кожи промежности, ягодиц, бедер при недостаточном уходе за ребенком. Пеленочный дерматит может возникать при раздражении кожи синтетическими моющими средствами, остающимися на пеленках, полотенцах, нательной одежде после их недостаточного выполаскивания. Кожа красновато-синюшной окраски с блестящей мацерированной поверхностью, на которой локализуются папуловезикулезные элементы, покрытые корками.

Метеорологический хейлит — простой хейлит, вызванный действием на губы неблагоприятных метеорологических факторов, прежде всего холодного или горячего воздуха (ветра), чрезмерной инсоляции. Развивается обычно у лиц, работающих на открытом воздухе [Скрипкин Ю.К., 2003].

Солнечная инсоляция, чаще коротковолновыми ультрафиолетовыми лучами, может приводить к возникновению **солнечного дерматита** (*Dermatitis solaris*). Солнечный дерматит развивается на открытых участках кожи у лиц, длительное время находящихся под воздействием ультрафиолетового излучения, а также у лиц, работающих в местах повышенного ультрафиолетового излучения. Ранние солнечные дерматиты возникают в первые часы воздействия излучения. Поздние солнечные дерматиты развиваются в отдаленные сроки после многократных облучений в небольших или субэритемных дозах. Ранние дерматиты проявляются разлитой эритемой, отеком кожных покровов, сопровождаются резкой болезненностью, зудом и жжением. При продолжительном воздействии солнечных лучей возможно возникновение многокамерных пузырей на отечной гиперемированной поверхности кожи. При регулярных неумеренных воздействиях солнечных лучей развивается хронический солнечный дерматит. Кожа при этом сухая, пигментированная инфильтрирована, кожный рисунок резко выражен, возникают телеангиэктазии, ангиомы и атрофические рубчики. У таких пациентов в дальнейшем могут развиться фотодерматозы.

Различные виды излучения (рентгеновское, радиоактивное, ионизирующее, ультрафиолетовое, инфракрасное, электромагнитное оптического диапазона) вызывают дерматит лучевой (*Radiodermatitis*). Лучевые дерматиты вызывают идентичные изменения тканей, но их проникающая способность различна. Глубина проникновения α-частиц составляет несколько десятков микрометров (задерживаются роговым слоем кожи), β-частиц — 2–4 мм (поглощаются собственно кожей), рентгеновские, γ-лучи и нейтроны пронизывают все тело человека.

Острый лучевой дерматит развивается после кратковременного (однократного) воздействия сильного излучения (рентгенотерапия, радиотерапия, испытания радиоактивных веществ, атомный взрыв). Чем короче латентный период, тем тяжелее протекает заболевание. Проявления на коже зависят от дозы излучения, пола, возраста, от индивидуальной чувствительности организма, от локализации очага поражения.

В месте воздействия облучения непосредственно после экспозиции возникают эритематозные, везикуло-буллезные, некротические, язвенные поражения кожи, сопровождающиеся сильной болью, жжением, зудом.

Острый лучевой эритематозный дерматит характеризуется эритемой фиолетового или голубоватого оттенка, отечностью, выпадением волос в области поражения, развитием в дальнейшем стойкой пигментации.

Острый лучевой буллезный дерматит развивается через 10–14 дней после облучения, характеризуется выпадением волос, отечностью, резко выраженной гиперемией с багровым оттенком, на фоне чего в последующие дни образуются пузыри с серозным содержимым, некроз. Отмечается увеличение регионарных лимфатических узлов, повышение температуры тела. Процесс разрешается медленно, завершается через 1,5–3 мес.

При остром лучевом некротически-язвенном дерматите после отторжения некротизированных тканей обнажаются язвы с подрытыми инфильтрированными краями и дном, покрытым характерным желтовато-грязным налетом (ранние лучевые язвы) [Фицпатрик Т., Вулф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д., 2007]. Язвы отличаются торпидным течением (месяцы, годы). Изменяется состав крови пострадавшего.

Хронический лучевой дерматит возникает после длительного, многократного воздействия небольших доз облучения у лиц, работающих с радиоактив-

ными веществами и различными видами излучений (рентгенологи, радиологи, инженеры-атомщики). Клинические проявления разнообразны — бледно-розовая окраска кожных покровов, сухость, шелушение, истончение, атрофия, депигментация, гиперпигментация кожи, телеангиэктазии, бородавчатые разрастания (предраковое состояние), истончение кожи, возникновение трофических язв, склонных к малигнизации, ониходистрофия, алопеция.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика основана на клинических проявлениях, данных опроса и физикального обследования пациента, а также на результатах накожных аппликационных проб с предполагаемым химическим агентом.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение больных простым контактным дерматитом заключается в устранении раздражающего фактора (раздражителя), вызвавшего заболевание. Терапию проводят амбулаторно или в стационарных условиях (при лучевых поражениях кожи, термических, химических и ожогах ультрафиолетом, отморожениях) в зависимости от выраженности клинических проявлений.

ПРОФИЛАКТИКА

Необходимы соблюдение правил техники безопасности, охрана труда на производстве и в быту, использование защитных средств (спецодежда, защитные перчатки, очки, респираторы, защитные кремы), соблюдение индивидуальной (личной) гигиены.

3.2. АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ (СЕНСИБИЛИЗАЦИОННЫЙ, АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ КОНТАКТНЫЙ ДЕРМАТИТ)

Аллергический дерматит — поражение кожи в результате повторного воздействия непосредственно на кожу раздражителей-сенсибилизаторов у лиц с повышенной чувствительностью к различным веществам.

ЭТИОЛОГИЯ

Заболевание вызывают факультативные раздражители (сенсибилизаторы, аллергены), количество которых огромно и непрерывно увеличивается. Аллергенами считают все вещества, обладающие признаками генетически чуждой информации, а при попадании в организм вызывающие развитие специфических иммунных реакций [Скрипкин Ю.К., 1987, 2001; Бутов Ю.С., 2002; Gober M.D., Gaspari A.A., 2008].

Согласно А.Д. Адо, «аллергенами называют вещества антигенной или неантигенной природы, способные вызывать состояние аллергии». Аллергизация организма человека происходит в результате воздействия нескольких факторов (полиэтиологический характер заболевания).

К аллергенам относят:

- химические раздражители (агенты) — скипидар и его компоненты, динитрохлорбензол, синтетические раздражители (клей, лаки, краски), соли хрома, кобальта, никеля, эпоксидные и фенолформальдегидные смолы, аминные отвердители. Многие красители для тканей, кожи и других изделий, относящиеся к ароматическим амино- и нитросоединениям, обладают выраженной кожно-сенсибилизирующей активностью. Косметические и парфюмированные средства (урсол, парафенилендиамин, растворы для химической завивки, дезодоранты, лосьоны, кремы для бритья и после бритья, губная помада, зубная паста);

- лекарственные препараты (анальгетики, анестетики, аминазин, соединения ртути, витамины, антибиотики, галогены). Инсектициды, стиральные порошки, растения (примула, осока, дягиль, пастернак и др.). Металлы — соединения хрома и никеля вызывают дерматит как при производственном контакте, так и в быту (украшения, заколки для волос, зубные протезы) [Forte G., Petrucci F., Bocca B., 2008]. Аллергенными свойствами также обладают кобальт, бериллий, ртуть, медь, золото (цианистое золото в золотильных цехах), железо, кадмий, уран, платина. Проявители для фотопленок относят к группе ароматических амино- и нитросоединений. Проявления чаще всего вызывают метол и гидрохинон, а также препарат ТСС (проявитель для цветной пленки, по химическому строению близкий к урсолу);
- натуральные полимеры: каучук, гуммиарабик, канифоль, получаемые из растительного сырья, смолы животного происхождения — вызывают аллергический дерматит относительно реже;
- синтетические полимеры (синтетический каучук, смолы и пластические массы) занимают первое место среди причин профессионального аллергического дерматита (до 20,8% случаев) [Антоньев А.А., 1964]. Основным источником сенсибилизации считают не готовые смолы, а продукты неполной полимеризации и различные отвердители. Дерматиты вследствие контакта с изделиями из пластических масс (одежда, обувь) в быту встречаются редко;
- пищевые аллергены — коровье молоко, яйца, цитрусовые, томаты, ягоды, морепродукты, орехи, шоколад, специи и др. [Killig C., Werfel T., 2008];
- укусы змей, пауков, насекомых (комары, москиты, мухи, пчелы, осы, блохи) приводят к мощнейшей аллергизации организма;
- растительные — культурные злаки (рожь, пшеница, ячмень, овес), сорные травы (одуванчик, полынь, лебеда), злаковые травы (тимофеевка, ежа сборная, овсяница), деревья (береза, ольха, орешник и др.), фруктовые деревья (яблоня, вишня, слива). Так, в табаководческих районах распространена аллергия к пыльце табака, нередко сопровождающаяся гиперчувствительностью к запаху табачного дыма, табачным изделиям. При этом, по некоторым данным, в организме могут образовываться и новые соединения, к которым формируется аллергия [Хакбердыев П., 1991].

Согласно классификации А.Д. Адо и А.А. Польнера [1963] выделяют природные аллергены, подразделяемые на инфекционные и неинфекционные. К неинфекционным аллергенам относят пыльцевые (пыльца деревьев и трав), бытовые (домашняя пыль, микроклещи домашней пыли, дафнии и др.), эпидермальные (покровные ткани животных, птиц, перхоть человека), грибковые (споры плесневых грибов). Эти аллергены вызывают IgE-опосредованные аллергические реакции немедленного типа (анафилактический или реагиновый тип согласно Gell и Coombs).

ПАТОГЕНЕЗ

В основе патогенеза аллергического дерматита лежит аллергическая реакция замедленного типа. Антиген (аллерген) захватывается особыми клетками эпидермиса и, частично преобразуясь, проникает в лимфатические узлы, где с данным чужеродным агентом встречаются Т-лимфоциты, приводящие в действие всю систему защиты организма, а кожа становится гиперчувствительной к данному аллергену. Замедленная гиперчувствительность не единственный механизм в возникновении аллергического дерматита. Фиксация иммунных комплексов на поверхности тучных клеток и базофилов, содержащих гуморальные вещества, приводит к дегрануляции этих клеток и высвобождению брадикинина, серотонина и других биологически активных веществ (гиперчувствительность немедленного типа) [Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., Акимов В.Г., 2007].

Дети родителей с высокой степенью сенсибилизации обычно легко сенсибилизируются. Способность к сенсибилизации часто выражена одинаково по отношению к большинству обычных контактных аллергенов. У однояйцовых близнецов способность к контактной сенсибилизации обычно сходная [Пыцкий В.И., Андрианова Н.В., Артомасова А.В., 1991]. Существуют возрастные особенности контактной сенсибилизации. У детей и пожилых людей способность к сенсибилизации менее выражена, чем у молодых людей и лиц среднего возраста. Способствуют сенсибилизации факторы, облегчающие внедрение аллергена в кожу, такие, как давление и трение одежды, обуви, предметов профессиональной деятельности, перегревание, усиленное потоотделение, повреждение кожи, обусловленное другими кожными заболеваниями. Важную роль в процессе сенсибилизации играет потоотделение. У людей с повышенной потливостью чаще встречается аллергический контактный дерматит, вызванный одеждой из окрашенных тканей, так как соли хрома, содержащиеся в краске, могут экстрагироваться потом.

В развитии аллергического дерматита важную роль играет наследственная предрасположенность, особенности строения кожи (толщина рогового слоя), наличие вялотекущей инфекции, нервно-психические расстройства, потоотделение. У людей с повышенной потливостью чаще встречается аллергический контактный дерматит, вызванный одеждой из окрашенных тканей, так как соли хрома, содержащиеся в краске, могут экстрагироваться потом.

Аллергический дерматит развивается через 5–10 дней (до нескольких недель) после повторного воздействия раздражителя на кожу.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клинические проявления аллергического дерматита выходят за пределы зоны воздействия агента. Локализация аллергического контактного дерматита разнообразна и связана с местом действия сенсибилизатора. На коже возникают эритема, отечность, папулезные и микровезикулезные элементы, пузыри, иногда мокнутие, корки, чешуйки (рис. 3-2). Субъективно больные ощущают зуд, жжение [Бутов Ю.С., 2002].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика аллергического дерматита основывается на данных тщательно собранного анамнеза, типичной клинической картине, иммунологических тестов *in vitro*, положительных результатов аллергологических кожных проб [Бутов Ю.С., 2002].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение аллергического дерматита направлено на прекращение контакта с аллергеном. Наружное противовоспалительное лечение заключается в применении примочек, паст, взбалтываемых смесей, мазей с кортикостероидами. Общее лечение включает применение антигистаминных, десенсибилизирующих, седативных, дезинтоксикационных, гормональных средств и витаминов. Антибактериальные препараты и дезинфицирующие средства применяют при аллергическом дерматите, осложненном пиогенной и грибковой инфекцией.



Рис. 3-2. Аллергический дерматит.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика аллергического дерматита заключается в предотвращении контактов с установленным аллергеном. Для предупреждения профессиональной аллергии принимают различные санитарно-гигиенические и санитарно-технические меры [Измерова Н.И. и др., 2006].

3.3. ТОКСИДЕРМИЯ (ТОКСИКОДЕРМИЯ, ТОКСИКО-АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, ЭКЗАНТЕМА ТОКСИЧЕСКАЯ)

Термин «токсидермия» впервые был введен французским дерматологом Ядассоном в 1896 г. Появление новых лекарственных препаратов, диагностических средств определяют актуальность данной патологии.

Токсидермия (*toxidermia*) — острое поражение кожи и слизистых оболочек, возникающее как реакция на прием внутрь, вдыхание, парентеральное, вагинальное, ректальное введение веществ, являющихся аллергенами и одновременно обладающих аллергизирующим и токсическим действием.

ЭТИОЛОГИЯ

Причиной заболевания могут быть как экзогенные, так и эндогенные факторы.

К экзогенным факторам относят лекарственные препараты, пищевые продукты, производственные и бытовые средства, попадающие в организм через пищеварительный тракт или при дыхании. Чаще развивается у лиц, имеющих индивидуальную предрасположенность или аллергические состояния (бронхиальная астма, экзема, нейродермит, диатез).

Эндогенные факторы: интоксикация продуктами обмена, появившимися в организме из-за нарушения функции желудочно-кишечного тракта, печени, почек.

ПАТОГЕНЕЗ

Токсидермия — аллергическое заболевание, в основе которого лежит иммунная реакция (замедленного или немедленного типа), вызывающая повреждение тканей и органов. Впервые понятие аллергия появилось в 1906 г. благодаря Пирке. Он говорил об измененной чувствительности органов и тканей. В развитии токсидермии большую роль играет связывание гаптенов (неполных антигенов) с молекулами белков макроорганизма, в результате чего образуются конъюгированные, или комплексные антигены, сенсибилизирующие организм. При повторном поступлении в организм эти гаптены (аллергены) часто соединяются с образовавшимися антителами и сенсибилизированными лимфоцитами уже самостоятельно, без предварительного связывания с белками [Пыцкий В.И., Андрианова Н.В., Артомасова А.В., 1991].

Специфичность комплексного антигена определяется специфичностью гаптена. Существуют различные изменения свойств белка (носителя):

- конформация (пространственная конфигурация) не меняется или мало меняется, т.е. не становится чужеродной для организма, следовательно, происходит сенсибилизация только к гаптену;
- возникает изменение конформации носителя, происходит денатурация белковых молекул, следовательно, развивается сенсибилизация к гаптенной детерминанте и к измененным участкам белковой молекулы [Адо А.Д., 1963].

КЛАССИФИКАЦИЯ

- По этиологическому фактору выделяют следующие формы токсидермии:
  - ◊ Лекарственная (медикаментозная) токсидермия, вызываемая антибиотиками, сульфаниламидами, витаминами (группа В, PP, С и др.), прокаином (новокаином*), этакридином (риванолом*), нитрофуралом (фурацили-

ном*), сыворотками (сывороточная токсидермия), гамма-глобулинами, продуктами сыворотки крови (гиалуронидаза — лидаза*) (рис. 3-3).

◊ Вакцинная токсидермия, возникающая как осложнение вакцинации.

◊ Пищевая (алиментарная, гастроинтестинальная) токсидермия — индивидуальная непереносимость пищевого аллергена (идиосинкразия).

◊ Профессиональная токсидермия развивается при воздействии производственных аллергенов.

◊ Аутоинтоксикационная токсидермия — накопление аутоаллергенов у лиц с патологией желудочно-кишечного тракта (гастрит, гастродуоденит, панкреатит, гепатит, холецистит).

• По степени тяжести различают токсидермию легкой, средней тяжести и тяжелую.

◊ Первая степень (легкая). Пациента беспокоит незначительный зуд кожи, отмечаются высыпания по типу крапивницы, эритематозные пятна, узелки. В течение нескольких дней после прекращения применения препарата (средства) наступает выздоровление.

◊ Вторая степень (средней тяжести) сопровождается зудом кожи, подъемом температуры тела до субфебрильных цифр. Кожные проявления: эритема, папулы, везикулы, единичные пузыри. Наблюдаются изменения в клиническом анализе крови: эозинофилия 10–15%, увеличение СОЭ до 15–20 мм/ч.

◊ Третья степень (тяжелая) сопровождается нарушением общего состояния пациента (слабость, недомогание, подъем температуры тела, тошнота, рвота). Высыпания генерализованные по типу крапивницы, отека Квинке, эритродермии. Тяжелые формы: буллезная (синдром Лайелла), анафилактический шок, йододерма, бромодерма. Наблюдается эозинофилия



Рис. 3-3. Лекарственная токсидермия.

20–40%, увеличение СОЭ до 40–60 мм/ч. В процесс могут вовлекаться внутренние органы.

- По характеру высыпаний разделяют ограниченные и распространенные токсидермии.

Очень важно учитывать способ введения препаратов. В зависимости от способов введения различают:

- пероральные лекарственные формы (растворы, суспензии, эмульсии, настои, отвары, порошки, таблетки, драже, пилюли, гранулы, капсулы, микрокапсулы);
- инъекционные лекарственные формы (растворы);
- ингаляционные лекарственные формы (газы, пары, аэрозоли, крема);
- сублингвальные лекарственные формы (порошки, таблетки, пилюли, жевательные резинки);
- перкутанные лекарственные формы (мази, растворы, линименты, пасты, аэрозоли, кремы);
- ректальные лекарственные формы (суппозитории, мази, капсулы, аэрозоли, растворы, суспензии, эмульсии);
- вагинальные (суппозитории, растворы, суспензии).

Самыми опасными считаются ингаляционный и перкутанный путь введения препаратов. Отмечено, что заболевание встречается чаще у женщин, это связано с перекрестной сенсибилизацией, возникающей за счет использования в быту косметики, парфюмерии, красящих и моющих средств.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание характеризуется распространенной, чаще симметрично локализованной или диссеминированной сыпью, состоящей из пятнистых (гиперемических, геморрагических, пигментных), папулезных, узловатых, везикулезных, буллезных, пустулезных или папуло-пустулезных зудящих элементов (рис. 3-4). Кожная сыпь может сочетаться с поражением слизистых оболочек, внутренних органов (сердца, печени, почек), нарушением общего состояния больного. Токсидермии могут протекать по типу эритродермии, многоформной экссудативной эритемы, узловатой эритемы, красного плоского лишая, аллергического васкулита, кератодермии, стоматита (ртутного, висмутового, свинцового).

Особой формой считают **фиксированную токсидермию**, при которой возникает одно или несколько округлых ярко-красных крупных пятен (диаметром 2–5 см), приобретающих вскоре, особенно в центральной части, синюшный оттенок. На фоне пятен нередко образуются пузыри. При исчезновении воспалительных явлений остается стойкая пигментация своеобразного аспидно-коричневого цвета. На фоне пятен нередко образуются пузыри. При повторном приеме соответствующего лекарственного препарата, чаще сульфаниламидов, процесс рецидивирует на тех же местах, усиливая пигментацию кожи; постепенно возникают поражения других участков кожи. Фиксированная токсидермия чаще локализуется на половых органах и слизистой оболочке полости рта.

Эритема девятого дня получила свое название из-за сроков манифестации клинических проявлений, характеризуется возникновением крупных эритематозных пятен. Отмечается недомогание, повышение температуры тела, головная и суставные боли.

Токсидермия по типу аллергического васкулита характеризуется геморрагическими пурпурозными пятнами, симметрично расположенными на отечной коже с характерной локализацией на нижних конечностях.

Другие формы токсидермии — **бромодерма** и **йододерма** обусловлены приемом препаратов брома или йода. При этих заболеваниях чаще отмечают бугристые



Рис. 3-4. Кожная сыпь при токсидермии.

бляшки синюшно-красного цвета, покрытые гнойными корками, после удаления которых обнажается папилломатозная поверхность инфильтрата.

При **пятнистой форме токсидермии** возникают эритематозные, пигментные, геморрагические пятна, располагающиеся на лице, туловище, складках кожи (паховых, подмышечных, под молочными железами). Элементы сыпи яркие, разных размеров, приобретающие вид колец, поверхность гладкая, шелушащаяся. Субъективно — интенсивный зуд. Отмечается умеренная лихорадка, нарушения функций пищеварительного тракта.

Одной из самых тяжелых форм токсидермии считают **некролиз эпидермальный токсический (синдром Лайелла)** — острую молниеносную форму токсидермии, возникающую по цитотоксическому типу. Выделяют четыре варианта синдрома: лекарственный, стафилококковый, смешанный, идиопатический. Это полиэтиологическое заболевание было описано А. Лайеллом в 1956 г. Развитие заболевания возможно при приеме различных медикаментов в любом возрасте, в том числе и у грудных детей. Манифестирует остро появлением геморрагических пятен, разрастающихся по периферии и сливающихся между собой. Затем образуются поверхностные пузыри с серозно-геморрагическим содержимым, эрозии, происходит отслойка эпидермиса. При механических воздействиях (трение бельем, надавливание) эпидермис отслаивается сплошным пластом, образуются эрозии, занимающие от 20 до 90% всей поверхности кожи. Больной приобретает вид «ошпаренного» кипятком. Быстро присоединяется вторичная инфекция и заболевание осложняется септическим состоянием. Патоморфологические изменения — некроз эпидермиса, акантолиз, эпидермолиз, отслойка эпидермиса, отек дермы, скопление в ней лимфоцитов, нейтрофилов. Заболевание протекает с выраженной интоксикацией, возникает слабость, подъем температуры, тошнота, рвота, недомогание, боли в суставах. Наряду с кожей поражаются слизистые оболочки рта, глаз, половых органов, происходит отслойка эпителия слизистой оболочки трахеи, бронхов [Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., Акимов В.Г.,

2007]. Полная клиническая картина заболевания развивается через 12–36 ч, реже через несколько суток. Как правило, в процесс вовлекаются внутренние органы: печень, легкие, головной и спинной мозг, надпочечники; присоединяются симптомы обезвоживания. Смерть больного может наступить в период от 4 до 20 дней. Критическими днями следует считать первые 10–15 сут.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика токсидермии основывается на исчезновении или ослаблении клинических проявлений после отмены приема подозреваемого лекарственного средства [Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., Акимов В.Г., 2007].

ЛЕЧЕНИЕ

Первый главный этап лечения направлен на немедленное прекращение воздействия аллергенов (контакта с ними), вызвавших аллергическую реакцию. Больным рекомендуют обильное питье, щадящую диету. Назначают слабительные, мочегонные средства (под контролем артериального давления), энтеросорбенты, антигистаминные, десенсибилизирующие, кортикостероидные препараты.

При тяжелом течении заболевания рекомендуется дезинтоксикационное лечение (гемодез*), плазмаферез. Лечение больных острым эпидермальным некролизом необходимо проводить в реанимационном отделении. При этом следует обеспечить поддержание водно-электролитного баланса (введение белковых препаратов, солевых растворов, растворов глюкозы*), проводить гемодиализ, также назначают глюкокортикоиды, антибиотики (при развитии вторичной инфекции) и симптоматические препараты.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика токсидермий включает следующие мероприятия:

- исключение или максимальное ограничение применения любых средств, способных вызвать аллергическую реакцию;
- санацию очагов фокальной инфекции;
- ограничение введения сывороток и проведения вакцинаций;
- санитарно-гигиенические и санитарно-технические меры по предупреждению профессиональной аллергии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Killig C., Werfel T. Contact reactions to food // Curr Allergy Asthma Rep. — 2008. — Vol. 8. — P. 209–214.

Smith M.C., Nedorost S.T. Hand dermatitis: nursing support in the plan of care // Dermatol Nurs. — 2008. — Vol. 20. — P. 121–125.

Gober M.D., Gaspari A.A. Allergic contact dermatitis // Curr Dir Autoimmun. — 2008. — Vol. 10. — P. 1–26.

Forte G., Petrucci F., Bocca B. Metal allergens of growing significance: epidemiology, immunotoxicology, strategies for testing and prevention // Inflamm Allergy Drug Targets. — 2008. — Vol. 7. — P. 145–162.

Скрипкин Ю.К., Селисский Г.Д., Федоров С.М, Хубиева Ф.В. Болезни кожи и инфекции, передаваемые половым путем. — М.: МИА, 2003.

Фицпатрик Т., Вулф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология по Томасу Фицпатрику. Атлас-справочник. — 2007.

Глава 4

Профессиональные заболевания кожи и их профилактика

Патогенез профессиональных дерматозов

Кожа выполняет роль механического барьера и функцию иммунной защиты. В этиологии профессиональных аллергических дерматозов основное значение имеет длительное воздействие экзогенных ксенобиотиков [Измеров Н.Ф. и др., 2000, 2001; Измерова Н.И., Сомов Б.А., 1996; Adams R.M., 1996; Kanerva L., Estlander T., 1996].

Научно-технический прогресс способствует снижению интенсивности воздействия производственных факторов. Следствие этого — уменьшение количества острых форм профессиональных дерматозов и острых токсических реакций кожи. Однако увеличивающееся многообразие воздействующих на организм химических, физических и биологических факторов вызывает изменение клинической картины и течения аллергических дерматозов.

Клинические наблюдения показали, что широко применяемые в современной промышленности низкомолекулярные химические вещества (соли хрома, кобальта, никеля и др.), а также полимерные материалы, амино- и нитросоединения, воздействуя на кожу больных непрофессиональными формами экземы (микробная, себорейная, истинная), нередко вызывают длительные обострения кожного процесса, усиление зуда и других проявлений дерматозов. Неблагоприятное влияние эти факторы внешней среды оказывают на течение атопического дерматита, псориаза и других кожных заболеваний. Отмечены случаи обострения СКВ в результате интенсивной инсоляции и воздействия высокой температуры в цехах.

В проведенных исследованиях по изучению заболеваний кожи у работников тепличных комбинатов выявлена высокая распространенность грибковых поражений кожи, что подтверждает значение микозов в развитии повышенной чувствительности к химическим аллергенам [Измерова Н.И., 1997].

У больных экземой выявлены нарушения иммунных реакций: угнетение Т-клеточного иммунитета, изменение субпопуляций HLA-антигенов клеточных мембран, изменение количества простагландинов и циклических нуклеотидов. Иммунодепрессия как фактор, поддерживающий хроническое аллергическое воспаление у больных экземой, проявляется также дисиммуноглобулинемией с повышением концентрации иммуноглобулинов класса E и G и сни-

жением IgA, IgM. Наблюдают угнетение киллерной субпопуляции Т-лимфоцитов, повышение количества рецепторов к интерлейкину-2 (ИЛ-2) и увеличение концентрации циркулирующих иммунных комплексов, что коррелирует с тяжестью заболевания и распространенностью кожных высыпаний. Формирование хронического экзематозного процесса связано с повышенной экспрессией изоантигенов HLA-DR, недостаточностью функционирования $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клеток, играющих ключевую роль в иммунных реакциях кожи при первичном иммунном ответе. В иммунном ответе участвуют и тучные клетки. Макрофаги катаболизируют антиген с образованием молекулярных структур, представляемых в дальнейшем лимфоцитам. Антигенная стимуляция вызывает активное совместное взаимодействие макрофагов, тучных клеток, Т- и В-лимфоцитов с участием ферментов клеточных органелл. Важная роль в развитии аллергических реакций замедленного типа, характерных для профессиональных аллергических заболеваний кожи, принадлежит медиаторам клеточного иммунитета — лимфокинам, синтезируемым в лимфоцитах и высвобождаемым при специфической или неспецифической активации. К числу освобождаемых после взаимодействия Т-лимфоцитов и антигена медиаторов относят подавляющий миграцию фактор — гликопротеид, обнаруживаемый спустя несколько часов после контакта лимфоцитов с антигеном. Воздействие подавляющего миграцию фактора на макрофаги приводит к уменьшению скорости их движения и агглютинации. Однако подавляющий миграцию фактор оказывает на макрофаги и положительное влияние, способствуя увеличению их мембранной и фагоцитарной активности. В процессе иммунной реакции участвуют и другие лимфокины: митогенный фактор (стимулирует митоз), ИЛ-1 (стимулирует пролиферацию лимфоцитов), фактор макрофагального генеза, Т-ростковый фактор, продуцируемый Т-хелперами ИЛ-2.

Методом непрямой иммунофлюоресценции с моноклональными антителами серий ОКТ4 и ОКТ6с с применением частиц золота и электронной микроскопии изучены антигенные детерминанты мембраны эпидермальных клеток Лангерганса. Полученные результаты подтверждают, что человеческие клетки Лангерганса реагируют с моноклональными антителами ОКТ и их можно дифференцировать по антигенным детерминантам. Нейтрофилы активно участвуют в удалении продуктов, образуемых в процессе В-клеточных иммунных реакций, вызывают повреждение и аллергическое воспаление тканей. Поскольку их гранулы богаты протеолитическими и гидролитическими ферментами, нейтрофилы способны разрушать ксенобиотики и метаболиты. В аллергическом воспалении участвуют базофилы: при взаимодействии антигенов с фиксированными на поверхности клеток IgE из внутриклеточных гранул высвобождаются медиаторы (гистамин, медленно действующая субстанция анафилаксии, эозинофильный хемотаксический фактор анафилаксии, фактор активации тромбоцитов и др.). Медиаторы способствуют развитию воспалительной реакции. Эозинофилы выступают как антагонисты базофилов, противодействуя эффекту гистамина и разрушая медленно реагирующее вещество анафилаксии. Таким образом, в развитии аллергического воспаления задействованы все клетки иммунной системы [Измерова Н.И., Лымин В.А., 1996; Прохоренков В.И., Мисенко Д.Н., 1997; Селисский Г.Д. и др., 2003].

Диагностика профессиональных дерматозов

В диагностике аллергодерматозов применяют аллергологические кожные тесты, иммунологические исследования *in vitro* и цитохимические методы.

Аллергологические кожные тесты

Капельные аллергологические кожные тесты достаточно широко применяют в профессиональной дерматологии. Обладая достаточной чувствительностью, капельные кожные тесты, в отличие от компрессных, скарификационных и вну-

трикожных, в определенной степени воспроизводят естественный контакт вещества с кожей в процессе профессиональной деятельности. При отрицательных результатах капельных кожных проб рекомендовано продолжить тестирование, последовательно применяя компрессный и другие методы, а также иммунологические исследования с соответствующим производственным аллергеном. Аппликационные тесты проводят больным аллергическими дерматозами при подозрении на повышенную чувствительность к аллергенам (растворы солей хрома, никеля, химических веществ, медикаменты, косметические средства).

Кожные пробы ставят после разрешения островоспалительных явлений в основных участках поражения кожи. Не ставят пробы на сильно пигментированную или атрофичную кожу, так как это существенно затрудняет анализ полученных результатов.

Иммунологические тесты *in vitro*

Для определения иммунных сдвигов в диагностике профессионального аллергического дерматоза с успехом используют тесты *in vitro*. Исследуют лейкоциты крови, обладающие чувствительностью к веществам антигенной природы и высокой иммунологической активностью. Специфичны диагностические тесты, определяющие повышенную чувствительнось замедленного типа, особенно к низкомолекулярным аллергенам: в реакции торможения миграции лейкоцитов, реакции специфической агломерации лейкоцитов, реакции специфического повреждения базофилов. Повышенную чувствительность к антибиотикам определяют с помощью теста специфической дегрануляции базофильных лейкоцитов (тест Шелли).

Преимущество выполняемых *in vitro* иммунологических исследований, по сравнению с кожными тестами, состоит в возможности установления диагноза аллергического дерматоза при клинически маловыраженных проявлениях заболевания, а также в выявлении латентной аллергии — сенсибилизации организма к определенному веществу без клинических признаков заболевания. Кроме того, данные методы не вызывают обострения заболевания, что нередко бывает при проведении кожных аллергических проб. Резко положительные результаты реакции торможения миграции лейкоцитов, реакции специфического повреждения базофилов, теста дегрануляции базофилов Шелли с растворами производственных аллергенов (соли хрома, кобальта, пенициллин и др.) отмечают преимущественно у больных профессиональными аллергодерматозами, ассоциированными с гиперчувствительностью немедленного типа.

Гематологические и цитохимические исследования

Гематологические и цитохимические исследования используют для дифференциальной оценки иммунного статуса на клеточном и субклеточном уровне. Разработаны методы лабораторной диагностики профессиональных аллергодерматозов, основанные на изучении метаболизма и функционального состояния лейкоцитов крови. Хорошо снабженная кровью дерма содержит лимфоциты, макрофаги, тучные клетки, эозинофилы. Нарушение функции и числа этих клеток (преобладание Т-лимфоцитов в клеточном инфильтрате, наличие В-лимфоцитов, клеток Лангерганса и др.), особенно в очагах поражения, определяет характер и выраженность клинических проявлений аллергических заболеваний кожи.

Гематологические модели включают цитохимическое определение в лейкоцитах ферментов, участвующих в энергетическом обмене и процессах гидролиза (кислая и щелочная фосфатаза), определение миелопероксидазы нейтрофилов и числа дегранулированных форм базофилов, проведение реакции с нитросиним тетразолием, характеризующей окислительно-восстановительный потенциал клетки. Определение активности кислой фосфатазы в лимфоцитах и нейтрофилах, активности миелопероксидазы в нейтрофилах позволяет выявлять и оценивать степень

сенсибилизации, выраженности токсического процесса и активности воспаления. У больных профессиональными дерматозами активность кислой фосфатазы в лейкоцитах повышается до 78,9 ед. (контроль – 55,5 ед.), щелочной фосфатазы – до 64,0 ед. (контроль – 40,0 ед.); активность миелопероксидазы снижается до 1,20 ед. (контроль – 1,95 ед.).

Гематологические и цитохимические исследования выявляют у больных профессиональной экземой и дерматитом сенсибилизацию и цитотоксический эффект. Об этом свидетельствует повышение активности кислой и щелочной фосфатаз, а также снижение активности миелопероксидазы нейтрофилов, уменьшение количества В-лимфоцитов и Т-хелперов, увеличение числа Т-супрессоров.

Одновременное снижение активности миелопероксидазы в нейтрофилах и повышение активности кислой фосфатазы – признак токсико-аллергического процесса, а одновременное уменьшение В-лимфоцитов и Т-хелперов – показатель выраженного иммунодефицитного состояния при профессиональных аллергодерматозах. При хроническом течении процесса отмечено значительное преобладание Т-супрессоров. Изменения активности кислой фосфатазы в фагоцитирующих клетках связывают со стимуляцией фагоцитоза антигена, что сопровождается также ускорением гликогенолиза, активацией лизосом, а в периферической крови – увеличением количества цитотоксических клеток-эффекторов, осуществляющих лизис поврежденных клеток кожи. Изменения в нейтрофилах активности миелопероксидазы, обладающей сильной окисляющей способностью, связано с процессами дезинтоксикации в клетке.

Полученные результаты позволяют сделать заключение о важности гематологических и цитохимических исследований в лабораторной диагностике профессиональных аллергодерматозов. Данные исследования позволяют прогнозировать развитие и течение профессиональных аллергодерматозов и осуществлять диагностический контроль за наличием и выраженностью сенсибилизации у промышленных рабочих при диспансерном наблюдении [Измерова Н.И., 2000; Селисский Г.Д., Орлов Е.В., Измерова Н.И., 2003].

Современные биоинженерные методы оценки состояния барьерной функции кожи

В последние годы важное профилактическое значение придают методам оценки целостности кожного покрова и степени проницаемости кожи для патогенных факторов путем определения потери воды. Потерю воды определяют методом TEWL (*Transepidermal water loss*) с помощью специального прибора – эвапоратора, а также путем корниометрии – измерения электроемкости как индикатора уровня гидратации. Повышение показателя потери воды и снижение параметра гидратации свидетельствуют о повреждении барьерной функции кожи.

Широко используемая лазерная допплеровская флоуметрия – индикатор эритемы кожи, используемый для ранней предклинической диагностики дерматозов.

Клинико-патогенетическая характеристика профессиональных дерматозов

В последнее десятилетие синтезировано большое число новых химических соединений, оказывающих вредное воздействие на организм. Это привело к расширению нозологии профессиональных заболеваний кожи. Пополнился ряд производственных сенсибилизаторов: в развитии фотодерматитов доказана роль фосфорорганических пестицидов, соединений фурфурола, полиэфирных масел, альдегидов и кетонов; обнаружены витилигогенные свойства полиакрилатов; установлено, что платиноиды способны вызвать аллергозы немедленного типа (уртикарные высыпания, отек Квинке).

Выявлена роль поливинилхлорида, противоопухолевых антибиотиков, производных бензола, растений рода амброзии полыннолистной, а также некоторых физических факторов в развитии профессиональных васкулитов. Отмечены явления ангиотрофоневроза (болезнь Рейно) под воздействием поливинилхлорида, поражения слизистых оболочек под влиянием акрилатов, цианидов, фторорганических соединений, натуральных полимеров [Федоров С.М., Измерова Н.И., Селисский Г.Д., 1996; Garsia-Braun G., 1992].

Отмечаемый в последние годы патоморфоз профессиональных заболеваний кожи затрудняет их распознавание и дифференциальную диагностику. Это послужило поводом к разработке клинико-патогенетической классификации, систематизировавшей все известные профессиональные раздражители, оказывающие патогенное действие на кожу и другие органы. Данная классификация облегчит распознавание профессиональных дерматозов и их дифференциальную диагностику (табл. 4-1).

Таблица 4-1. Клинические проявления профессиональных дерматозов и вызывающие их профессиональные факторы

Клинические проявления	Химические факторы
Эпидермозы	Слабые растворы кислот, щелочей, солей щелочных металлов; органические растворители, охлаждающие эмульсии и др.
Контактные дерматиты	Растворы кислот, щелочей, солей металлов; органические растворители, отвердители, аминосоединения
Профессиональные изъязвления	Хроматы, цианиды, концентрированные кислоты, мышьяк, соединения азота, нитриты, нитраты
Онихии и паронихии негрибковой этиологии	Стеклопластики, цианиды, углеводороды нефти, формальдегидные полимеры, хлоропропиленовые каучуки, аминофенолы, сульфид натрия
Аллергический дерматит, экзема	Металлы-сенсибилизаторы, полимеры, пестициды, амино- и нитросоединения, антибиотики, производные фенотиазина, алкалоиды и др.
Фотодерматиты	Углеводороды каменного угля, нефти, фурфурол, фосфорорганические пестициды и соединения, полиэфирные масла, хлорпромазин (аминазин®)
Сосудистые изменения	Поливинилхлорид, производные бензола, каменноугольные смолы, противоопухолевые антибиотики, соединения свинца
Токсидермии	Фторопласты, фосфорорганические и хлорорганические пестициды, ароматические углеводороды, алкилфенолы, акрилаты
Склеродермолодобный синдром	Поливинилхлорид
Уртикарные высыпания	Урсолы, платиноиды, производные фенотиазина, антибиотики
Поражения слизистых оболочек	Фторопласты, фторкаучуки, цианиды, поливинилхлорид, фурфурол, эфирные масла, полиакрилаты
Профессиональное витилиго	Алкилфенолы (третбутилфенол, бутилпирокатехин), полиакрилаты, стеклопластики, гербициды
Меланодермии	Углеводороды нефти и каменного угля, эфирные масла, терпены, поливинилхлорид
Поражения фолликулярного аппарата	Дистилляты каменноугольных смол, нефти и сланцев, хлорированные углеводороды, галоиды
Гиперкератозы и эпителиоматозные разрастания, новообразования	Углеводороды каменного угля и нефти, в том числе полициклические, мышьяк, азокрасители, винилхлорид
Лихеноидные высыпания	Аминофенолы (оксианилины), акрилаты, галоиды (фтор, бром)
Изменения кожи при внедрении производственных раздражителей, гранулемы	Соли бериллия, стеклопластики, асбест
Профессиональные стигмы (телеангиэктазии, окрашивания)	Серебро, мышьяк, тяжелые металлы, галоиды, анилиновые красители, углеводороды нефти

Окончание табл. 4-1

Профессионально зависимая порфирия	Этилированный бензин (тетраэтилсвинец), хлорорганические соединения
Контактный пемфигус, пемфигоид	Уран, кварцевая и кремниевая пыль, хроматы
Пемфигоид, дерматомиозит	Коричный альдегид, бензалкония хлорид
Термические ожоги, электротравмы, отморожения; лучевые поражения кожи I, II, III степеней; злокачественные трансформации, изъязвления	Физические факторы: высокие и низкие температуры, ионизирующее и электромагнитное излучения
Вибрационная болезнь, ангиодистонии, синдром Рейно, облитерирующий васкулит	Общая и местная вибрация
Инфекционно-паразитарные болезни: эризипелоид, туберкулез кожи, сибирская язва, сифилис, ВИЧ-инфекция, сап, ящур, вирусные узелки доярок, дерматозоонозы, глубокие микозы, клещевые аллергозы	–

Примечание. В таблицу не вошли некоторые дерматозы, обусловленные профессиональными триггерными факторами: синдром красной волчанки, контактный пемфигус (пемфигоид).

Как видно из таблицы, в данной клинико-патогенетической классификации впервые выделены (наряду с контактными и аллергическими дерматитами и экземами, меланодермиями, токсидермиями, гиперкератозами профессионального происхождения, онихиями и паронихиями профессиональной негрибковой этиологии) новые нозологические формы: профессиональные сосудистые поражения, профессиональные поражения слизистых оболочек, профессиональные лихеноидные высыпания, подобные красному плоскому лишаю, гранулематозные изменения кожи. Выделены синдромы, развивающиеся в результате триггерных механизмов: синдром красной волчанки и дерматомиозита, контактный пемфигус/пемфигоид, дерматоз, симулирующий дерматомиозит [Trankov W., 1990; Cox W., 1994; Stransky Z., 1998, 2001].

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КОЖИ ХИМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

Профессиональные заболевания кожи, развивающиеся под воздействием облигатных раздражителей

К облигатным раздражителям относят минеральные и органические кислоты, щелочи, соли тяжелых металлов, ангидриды кислот, бром, сероуглерод, растворимые соединения бериллия (фторид, хлорид, сульфат, ацетат) и др. При попадании на кожу эти вещества вызывают химические ожоги или изъязвления. Концентрированные щелочи вызывают колликвационный некроз с образованием рыхлого струпа, распространяющегося по периферии без четкой демаркации. Контакт кожи с концентрированными кислотами приводит к коагуляционному некрозу с образованием сухого и хрупкого струпа. При длительном контакте со слабыми растворами кислот появляются окрашивания кожи и ногтей, сухость кожи ладоней, гиперкератоз.

Профессиональный эпидермоз (эпидермит)

Профессиональный эпидермоз – начальное патологическое изменение кожи, развивающееся в результате повторного или длительного воздействия различных производственных раздражителей. Клинически изменения кожи характеризуются выраженной сухостью с умеренным шелушением и появлением поверхностных (иногда глубоких и болезненных) трещин без выраженного воспаления и инфильтрации. При обследовании выявляют цитохимические изменения.

Эта нозологическая форма без соответствующего лечения может стать началом тяжелого поражения кожи.

Подтверждение профессионального генеза эпидермита — улучшение состояния при устранении, даже временном (например, в выходные дни), контакта с производственным раздражителем (синдром элиминации). При профессиональном эпидермите местно применяют ожиряющие кремы и мази с витаминами. Необходим временный перевод (на 2 мес) на работу, не сопровождаемую раздражением кожи.

Контактный дерматит

Профессиональный дерматит — острое воспалительное заболевание кожи, развивающееся в результате воздействия производственного раздражителя. В диагностическом отношении важно, что профессиональный дерматит, как правило, возникает спустя короткое время (без инкубационного периода) на месте действия раздражающего вещества, преимущественно на кистях, предплечьях, лице и других открытых участках кожи.

Клиническая картина профессионального дерматита характеризуется появлением на месте воздействия раздражителя сплошной яркой эритемы, на фоне которой могут возникнуть папулезные элементы и пузыри с серозным, реже серозно-геморрагическим, содержимым. Характерен мономорфизм сыпи. Больные жалуются на жжение, чувство жара, покалывание, боли, зуд в очаге воспаления. Общие симптомы обычно выражены нерезко или отсутствуют. В большинстве случаев интенсивность воспалительных явлений адекватна силе раздражителя, вызвавшего дерматит. Тенденции к распространению поражения за пределы участка кожи, на который воздействовал раздражитель, обычно нет. При непродолжительном или слабом действии причинного фактора эритема в очаге дерматита может быть незначительной и сравнительно быстро исчезает, сменяясь шелушением.

Аллергический дерматит

При профессиональном аллергическом дерматите значительно изменяется реактивность организма, развивается повышенная чувствительность к производственным аллергенам (чаще моновалентная сенсибилизация замедленного типа). Воспалительные проявления на коже возникают спустя определенный промежуток времени (скрытый период), чаще после повторного контакта с производственными химическими или другими аллергенами. Необходимо отметить, что профессиональный аллергический дерматит, несмотря на одинаковые условия труда и воздействие одного и того же производственного раздражителя, развивается не у всех работающих, а только у отдельных лиц, что можно объяснить изменениями реактивности их организма приобретенного или генетического характера.

Среди множества химических соединений, которые в производственных условиях вызывают аллергический дерматит, значительное место занимают соединения металлов. Хром, никель, кобальт, бериллий, ванадий, вольфрам, молибден, золото, мышьяк обладают сенсибилизирующими свойствами, хотя сила этого эффекта у них выражена в разной степени. Аллергенной активностью обладают и различные смеси, содержащие металлы. При совместном воздействии металлов-аллергенов между ними развиваются конкурентные отношения, проявляющееся различными механизмами иммунного ответа к каждому металлу. У больных так называемой цементной экземой наблюдают различные механизмы иммунного ответа к содержащимся в цементе хрому, кобальту, никелю. Содержащиеся в современных видах цемента полимерные добавки усиливают его аллергенные свойства, усложняя механизм сенсибилизирующего действия металлов.

Как сенсибилизатор хром известен давно и занимает одно из ведущих мест по частоте развития профессиональных дерматозов. Наиболее выраженные сенсибилизирующие свойства наблюдают у шестивалентного хрома (хроматы и

бихроматы). Сенсибилизация развивается и к трехвалентному хрому, который восстанавливается в живом организме до шестивалентного, после чего приобретает аллергенные свойства. Из-за широкого применения сенсибилизация к хрому возникает даже при контакте с очень малыми его концентрациями.

Кобальт (наряду с хромом и никелем) относят к металлам, обладающим значительной аллергенной активностью и наиболее часто вызывающим профессиональные аллергические дерматозы. Сенсибилизация к кобальту часто сопровождается развитием перекрестной гиперчувствительности к хрому и/или никелю.

В литературе много сообщений о сенсибилизирующих свойствах и других, реже используемых, металлов — бериллия, ванадия, вольфрама, молибдена, золота, меди, цинка и др. Отдельную группу составляют платина и платиноиды, вызывающие аллергический дерматит, экзему, крапивницу или их сочетания.

К числу наиболее известных профессиональных аллергенов также относят динитрохлорбензол, парафенилендиамин (урсол), формальдегид, эпоксидные, фенолформальдегидные и другие смолы, аминные отвердители, инсектициды, многие лекарственные препараты, антибиотики и другие вещества.

Фотодерматит

Фотодерматит развивается у лиц, контактирующих в условиях производства с веществами или соединениями, обладающими фотодинамическим, т.е. повышающим чувствительность к свету, действием. К ним относят ароматические углеводороды, гетероциклические соединения, средние и тяжелые масла (карболовое, креозотовое и др.), нефтяные и каменноугольные смолы, солянокислый акрифлавин, метиленовый синий, эозин, соли марганца, железа, урана, сульфаниламиды, препараты ртути, хлорофилл и др.

Изменения реактивности у больных фотодерматитом имеют ряд особенностей. Обязательное условие возникновения фотодерматита — облучение солнечным светом, поэтому фотодерматиты наблюдают преимущественно в ясные солнечные дни у работающих с асфальтом, гудроном, песком, на пропитке шпал, в производстве рубероида и др. Фотодерматит имеет весенне-летнюю сезонность [Ernst G., 1997].

Высыпания при фотодерматите возникают строго в пределах участков кожи, загрязненных указанными веществами и подвергающихся воздействию солнечных лучей. Первые симптомы фотодерматита появляются спустя полчаса с момента начала работы на солнце. Больные жалуются на зуд, жжение облученных солнцем участков кожи лица, шеи, кистей, предплечий и др. Развивается умеренная эритема, которая при продолжении действия фотодинамических веществ и облучения солнечным светом прогрессивно нарастает. На эритематозном фоне возникают буллезные элементы, наполненные серозным содержимым. В ряде случаев одновременно развиваются симптомы фотоконъюнктивита и ринита. Течение фотодерматита в большинстве случаев кратковременное и при устранении веществ, оказывающих фотодинамическое действие, симптомы быстро разрешаются.

Профессиональная экзема

Профессиональная экзема — аллергическое заболевание кожи, в этиологии и патогенезе которого главную роль играет воздействие определенного производственного фактора. В отличие от профессионального аллергического дерматита при экземе повышенная чувствительность замедленного типа достигает значительной интенсивности, что сопровождается выраженными клиническими проявлениями и более значительными изменениями в аллергологических и иммунологических тестах. Повышенная чувствительность в начале заболевания моновалентна, в дальнейшем становится би- или поливалентной. Определенное значение при формировании профессиональной экземы имеют нарушения барьер-

ной функции кожи и изменения реактивности организма под влиянием различных инфекций (особенно грибковых).

Течение профессиональной экземы длительное, особенно при повторном воздействии этиологического фактора, однако обострение экзематозного процесса возможно и при его полном устранении. Воспалительные явления при профессиональной экземе первоначально развиваются на открытых участках кожного покрова (тыльная поверхность кистей, предплечья, лицо, шея), т.е. в зонах контакта кожи с химическим веществом в производственных условиях. В дальнейшем кожные изменения при профессиональной экземе распространяются по всему кожному покрову.

Очаги поражения у больных профессиональной экземой имеют сравнительно четкие границы (например, тыльная поверхность кистей без перехода на ладонную). В очагах появляется эритема, на фоне которой образуются везикулы размером до булавочной головки, папулы, реже пустулы. Везикулезные элементы вначале имеют небольшие размеры (микровезикулы). По мере нарастания сенсибилизации они группируются, особенно в центре основного очага поражения. Здесь микровезикулы сравнительно быстро вскрываются, образуя участки мокнутия с мацерацией и слущиванием рогового слоя. Мокнутие у больных профессиональной экземой менее интенсивное и продолжительное, чем при истинной экземе. Острые воспалительные явления сопровождает зуд. Возможно изменение общего состояния больных (появляются эмоциональная лабильность, нарушение сна и др.).

Течение профессиональной экземы нередко осложняет пиогенная инфекция, что изменяет клиническую картину. Гистологически для профессиональной экземы характерно развитие спонгиоза, акантоза, гиперкератоза и паракератоза, особенно при рецидивирующем течении заболевания. В собственно коже развивается инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, полиморфноядерных лейкоцитов и тучных клеток; вокруг сосудов дермы формируются круглоклеточные инфильтраты [Cavelier C., Fousearan G., 1997].

Важна дифференциальная диагностика профессиональной и истинной экземы, а также других разновидностей экземы — микробной, себорейной. Отличительные клинико-морфологические черты, характерные для действия некоторых химических веществ или других факторов, профессиональная экзема имеет лишь в начале заболевания. В дальнейшем эти особенности утрачиваются, клинически профессиональная экзема не отличается от истинной.

Винилхлоридная болезнь

Поливинилхлорид широко используют при изготовлении многочисленных изделий, для электроизоляции проводов и кабелей, для производства листов, труб, пленок, искусственной кожи, поливинилхлоридного волокна, пенополивинилхлорида.

Кожные проявления винилхлоридной болезни (синдрома) характеризуются приступообразным побледнением пальцев кистей и стоп с последующим цианозом. Эти явления сопровождаются парестезиями, жжением и болезненностью. Отмечают цианотичность, трофические нарушения, язвенные поражения кожи голеней с явлениями гангренизации. Рентгенологически определяют диффузный остеопороз дистальных отделов конечностей, остеолиз ногтевых фаланг. При неврологическом обследовании выявляют полинейропатию. Характерен астено-невротический синдром [Mehlhorn G., Gerlach C., 1990].

Острая интоксикация винилхлоридом возможна при массивном воздействии этого вещества, как правило, в аварийных ситуациях. Частые и продолжительные воздействия высоких, субнаркотических концентраций винилхлорида могут привести к формированию в течение первых лет и даже месяцев профессиональной

деятельности склеродермоподобного синдрома — винилхлоридной болезни. Как и для системной склеродермии, для винилхлоридной болезни характерно развитие синдрома Рейно, протекающего с акроспастическими реакциями и акроостеолизом концевых фаланг пальцев рук. Кожа пальцев рук уплотняется. Очаги уплотнения возникают на ладонной поверхности предплечий, а также на лице, шее, груди. В болезненный процесс вовлекаются и внутренние органы: печень, селезенка, желудочно-кишечный тракт, сердце, легкие, почки. В ряде случаев формируется гепатолиенальный синдром. В связи с подкапсулярным фиброзом печени, фиброзом портальной области и воротной вены возможно развитие портальной гипертензии с последующим расширением вен пищевода и дна желудка. Вовлечение в болезненный процесс почек проявляется микрогематурией и умеренной протеинурией. Со стороны крови наиболее существенна наклонность к ретикулоцитозу и тромбопении [Лемешевская Е.П., Савченко М., 1996; Ziegler V., Keyn J., 1988]. Как и при системной склеродермии, при винилхлоридной болезни повышена вероятность развития злокачественных новообразований.

В литературе все чаще встречаются сообщения о связи системной склеродермии с различными профессиональными факторами, а также с лекарственными веществами [Измерова Н.И. и др., 1990, 1997; Суворов Г.А., 1992; Adams R., 1990; Cavaliere C., 1995]. В развитии заболевания отмечена роль винилхлорида, перхлорэтилена, тетрахлорэтилена, хлорированных и алифатических углеводородов, кварцевого песка, медикаментов — анорексигенных веществ, витаминов группы К [Измерова Н.И., Федоров С.М., Селисский Г.Д., 1996; Капкаев Р.А., Селисский Г.Д., 1989].

В биоптате склеродермических очагов обнаруживают кристаллы кварца [Mahmurd A., 1995]. Приведено описание склеродермии с акроостеолизом вследствие контакта с гербицидами — аминотриазолом, бромоцилом, диуроном [Федоров С.М., Селисский Г.Д., Измерова Н.И., 1996].

Профессиональное витилиго

Профессиональное витилиго (профессиональная витилигоподобная лейкодерма) — химически индуцированный профессиональный дерматоз. Установлено, что химически индуцированное витилиго (профессиональное, бытовое, экспериментальное) — экзогенная фенокопия идиопатического витилиго. Профессиональное (экзогенное) витилиго индуцируют витилигогены: парамонозамещенные алкилфенолы (одно- или двухатомные с радикалом до C_8), пирокатехины. Выделяют группу «гиповитилигогенов» (например, гидрохинон), оказывающих более мягкое, чем витилигогены, легко обратимое гипопигментирующее действие. Эффективный путь поражения — контакт витилигогена с участком кожи. Как свидетельствует моделирование, в дальнейшем процесс имеет тенденцию к спонтанной диссеминации. В производственных условиях чаще всего происходит контакт с нативным сыпучим продуктом.

Отмечены случаи возникновения у рабочих шинного и резинотехнического производства витилигоподобной лейкодермы на фоне разлитого дерматита от воздействия антиоксиданта каучука — монобензилового эфира гидрохинона (аджрайт-альба). Профессиональное витилиго может развиться от воздействия акриловых соединений (например, у раскройщиц длинноворсных синтетических мехов на основе акриловой и метакриловой кислот). На сгибательных поверхностях предплечий, на шее и спине появляются симметричные полосовидные очаги шириной до 3–4 см с умеренной гиперемией, инфильтрацией, шелушением в центре. На этих участках возникают депигментированные пятна витилиго с отчетливыми границами, фестончатыми очертаниями и узкой каемкой гиперпигментации по периферии. У других пациентов депигментированные участки, сливающиеся в крупные депигментированные зоны, образуются вокруг экзематозных очагов.

В этом случае профессиональное витилиго обусловлено воздействием карбоцепных полимеров-акрилатов, блокирующих тиразиназу и подавляющих меланогенез. В отличие от витилигоподобных депигментаций кожи, вызванных конденсационными смолами на основе паратретичного бутилфенола, данная форма возникает в пределах и по периферии экзематозных поражений. После устранения контакта с раздражителем наступает частичная репигментация очагов.

Как установлено в последние годы, наряду с известными профессиональными витилигогенами (прежде всего, алкилфенолами, особенно наиболее токсичным среди них бутилфенолом) гипохромное витилигогенное действие оказывают полиэфирные полимеры, стеклопластики, азокрасители, родамин, гербициды (хлорэтилметоксиметилацетанилид), антиандрогенный препарат флутамид.

Профилактика профессионального витилиго предусматривает технологические и санитарно-технические мероприятия, направленные на устранение кожного контакта с витилигогеном, особенно с его нативной формой. Необходимо усиление автоматизации и механизации технологического процесса, особенно наиболее опасной его операции — упаковки готовой продукции, которую следует автоматизировать полностью: загружать продукт в полиэтиленовые мешки, пакетируя их на поддоне в усадочную пленку, очищаемую от загрязненных продуктов с помощью вакуумного отсоса.

Профессиональные сосудистые заболевания кожи

Роль профессиональных факторов в генезе сосудистых заболеваний кожи в полной мере не раскрыта, хотя есть отдельные сообщения о васкулитах от воздействия углеводородов каменного угля и нефти, галоидов, полимеров, фармакологических препаратов. Внедрение в производственную технологию новых химических соединений при комплексном их воздействии на организм обусловило многообразие клинических форм профессиональных дерматозов с атипичным течением, в том числе и с выраженными сосудистыми проявлениями.

Для профессиональных васкулитов кожи характерна системность поражений. Необходимо учитывать патологические изменения других органов и систем. Морфологические проявления васкулитов кожи разнообразны и зависят от характера производственных химических, физических и биологических факторов.

Производственные ангиопатии, вызываемые полихлорвинилом и перхлорвинилом (галогенпроизводные этилена), наблюдают у рабочих производства заменителей кожи, пластмасс для химической аппаратуры, лакокрасочных материалов, клеев. Характерны цианоз, отечность, побледнение, пестрое лividно-красное окрашивание пальцев кистей и стоп, парестезии. Возможны язвенно-некротические изменения, остеолиз ногтевых фаланг (болезнь Рейно), явления облитерирующего эндартериита с гангренозными изменениями. Характерны астеноневротический синдром и полиневропатии, диффузный остеопороз, токсический гепатит, выраженный ринофарингит. Положительны кожные тесты с поливинилхлоридом, его компонентами — бета-нафтиламином, порофором, диоктилфталатом.

Для профессиональных васкулитов, вызываемых ароматическими углеводородами, характерны геморрагические проявления на коже, гемолитический синдром, гипорегенераторная анемия, угнетение кроветворения, изменения печеночных показателей, астеновегетативный синдром, полиневропатии.

Васкулиты от воздействия противоопухолевых антибиотиков, цитостатиков при их получении или применении характеризуются обильными петехиальными высыпаниями и распространенными экхимозами, везикулезными и сливными уртикарными высыпаниями, лихорадкой. Отмечены случаи геморрагических высыпаний, развившихся на фоне анафилактического шока, астмоидного бронхита, бронхиальной астмы. Обнаруживают тромбоцитопению, ретикулоцитопению; положительны кожные тесты с 1% руфокромомицином (брунеомицин*),

даунорубицином (рубомицина гидрохлорид*); положительна реакция торможения миграции лейкоцитов; повышена активность кислой фосфатазы и снижена активность миелопероксидазы в лейкоцитах. В эксперименте на морских свинках, сенсибилизированных антибиотиками и цитостатиками, выявлен феномен Артюса–Санарелли. При гистологическом и гистохимическом исследовании обнаруживают инфильтрацию мононуклеарами глубоких сосудов дермы, альтерацию эндотелия с деструкцией сосудистой стенки, что свидетельствует об аллергических реакциях замедленного и немедленного типа. Это наблюдение впервые сделано при обследовании сотрудников крупной больницы.

Профессиональные васкулиты могут быть вызваны фитоаллергенами. Пыльцевые аллергены карантинного сорняка амброзии полыннолистной вызывают во время цветения тяжелые геморрагические высыпания, особенно на нижних конечностях. Наиболее распространены геморрагические васкулиты в период полевых работ в «амброзийной зоне» Краснодарского края. У заболевших аллергическим васкулитом выявляют сопутствующую бронхиальную астму.

Профессиональные ангиопатии, проявления болезни Рейно, облитерирующий эндартериит и периферический ангиоспазм развиваются при воздействии локальной и общей вибрации, ультразвука при дефектоскопии, повышенного атмосферного давления и др.

Стойкие телеангиэктазии, петехиальные высыпания и гемангиомы (наряду с трофическими изменениями кожи, застойной эритемой и отеком) развиваются в зоне лучевых поражений.

Геморрагический синдром токсической гемодепрессии

В случае превалирования угнетения тромбоцитопоэза развивается геморрагический синдром: кожные геморрагии, кровоточивость десен, носовые кровотечения, меноррагии. К токсическим веществам, вызывающим депрессию гемопоэза, относят бензол, хлорбензол, гексаметилендиамин, гексахлорциклогексан, гексаметиленимин, а также сульфаниламидные и пиразолоновые лекарственные препараты в высоких дозах и концентрациях. Установлено, что воздействие токсичных веществ-гемодепрессоров на морфофункциональное состояние клеток гемопоэза обусловлено вмешательством в процессы перекисного окисления липидов, синтеза ДНК и окислительного фосфорилирования. Доказана роль аутоиммунных механизмов: гемодепрессия развивается при нарушении антигенраспознающих свойств Т-лимфоцитов вследствие их угнетающего действия на миелопоэз. В происхождении геморрагических проявлений играют роль нарушения гемокоагуляции и структурные изменения сосудистой стенки (изменение стромальных клеток и последующий разрыв сосуда). Патогенез профессионального гемосиндрома необходимо учитывать при разработке рациональных методов диспансеризации и профилактики.

Токсическая меланодермия

Токсическая меланодермия возникает в результате воздействия в производственных условиях продуктов нефти, каменного угля, а также винилхлоридов [Измерова Н.И., 2000].

Поражения локализованы на коже лица, щек, шеи, плеч и предплечий. Токсическая меланодермия развивается медленно, в течение нескольких месяцев или лет. Выделяют три стадии заболевания. В I стадии возникает гиперемия, формируются крупные пигментные пятна. Больные жалуются на жжение и зуд в очагах поражения. Во II стадии наряду с усилением пигментации и появлением сетчатых и сливных аспидно-пепельных пятен возникают фолликулярные гиперкератозы и шелушение. Клинические проявления III стадии весьма своеобразны: фолликулярный гиперкератоз и характерная пигментация сочетаются с псевдоатрофией, телеангиэктазиями, шелушением. Больные токсической меланодермией жалуются на общее недомогание, повышенную утомляемость. Клиническая карти-

на близка к меланозу Риля, токсической меланодермии Габерманна–Гоффманна, пойкилодермии Сиватта, хлоазме.

Проводя дифференциальную диагностику, следует учитывать, что при хлоазме высыпания возникают преимущественно у женщин, окраска пигментных пятен может быть желтоватой, желтой или темно-коричневой, причем хлоазмальные пятна под действием солнечного света приобретают еще более темный оттенок. В отличие от токсической меланодермии хлоазма возникает при беременности, при заболеваниях печени, матки и др. У беременных хлоазма локализована на лице, сосках, вокруг сосков, на белой линии живота и на наружных половых органах. Пигментация у больных фотодерматитом, в отличие от токсической меланодермии, носит сливной характер и развивается на подверженных солнечному облучению участках кожи. При проведении дифференциальной диагностики необходимо исключить пеллагру и аддисонову болезнь.

Лечение больных токсической меланодермией предполагает обязательное отстранение от контакта с углеводородами. Больным назначают повторные курсы внутривенных вливаний глюкозы с аскорбиновой кислотой и витамином B_1, препараты печени. С целью уменьшения воспалительных явлений в эритематозной стадии наружно применяют противовоспалительные средства, позже в участки пигментации рекомендовано втирать отшелушивающие и обесцвечивающие мази.

Профессиональная токсикодермия

В отличие от профессионального аллергического дерматита профессиональная токсикодермия (токсидермия) — результат как сенсибилизирующего, так и токсического действия химических веществ, попадающих в организм преимущественно ингаляционным путем, а также трансдермально (при непосредственном контакте с кожей), подкожно или др. Частая причина профессиональной токсикодермии — производственный контакт с антибиотиками, сульфаниламидными препаратами, барбитуратами, хинином, солями йода, брома, этакридином (риванол*), прокаином (новокаин*) и др.

Нередко при аллергологическом обследовании выявляют выраженные положительные ответные реакции, в том числе протекающие по немедленно-замедленному типу. Учитывая возможность обострения или реакции в форме отека Квинке, таким больным рекомендовано проведение с диагностической целью иммунологических тестов *in vitro* (тест базофильной дегрануляции Шелли с антибиотиками, реакция специфической агломерации лимфоцитов и др.).

Для профессиональной токсикодермии характерно развитие полиморфных высыпаний, отечности, уртикарных, а также везикулярных и буллезных элементов. Течение профессиональной токсикодермии острое, четко выражена тенденция к диссеминации и слиянию морфологических элементов в диффузные очаги поражения. В дальнейшем отмечена трансформация в эритродермию.

Гистологические изменения при профессиональной токсикодермии характеризуются развитием различной интенсивности воспалительных явлений в собственно коже, появлением акантоза, спонгиоза и слабо выраженного гиперкератоза, а также нарушением образования пигмента. Наряду с указанными изменениями у отдельных больных, особенно при тяжелом течении профессиональной токсикодермии, отмечают изменения, подобные геморрагической пурпуре, страдает общее состояние.

При профессиональной токсикодермии, несмотря на полиморфизм и пестроту клинической картины, выявляют характерные особенности, позволяющие предполагать наличие повышенной чувствительности к конкретному профессиональному фактору. Сульфаниламидная эритема характеризуется появлением на коже и слизистых оболочках немногочисленных округлых пятен красновато-бурого цвета

со слабым сиреневым оттенком. В периферической зоне эти элементы могут быть несколько отечны и иметь более яркую окраску.

При профессиональной токсикодермии, обусловленной пенициллином, возникающие на кистях эритематозные высыпания отличаются выраженной тенденцией к диссеминации на кожу лица и туловища с прогрессирующим ухудшением общего состояния. Свойственны глубокие сдвиги реактивности: продолжение контакта с пенициллином (его аэрозолем) может привести к усилению сенсибилизации с развитием анафилактоидных явлений.

При дифференциальной диагностике следует учитывать, что профессиональная токсикодермия, в отличие от профессиональной экземы, характеризуется выраженным полиморфизмом высыпаний.

Дерматокониозы

Дерматокониозы — отдельная нозологическая форма профессиональных дерматозов. Промышленная пыль — аэродисперсная система, в которой дисперсной средой является воздух, а дисперсной фазой — пылевые частицы различного состава (металлы, цемент, каменный уголь, формовочная земля, стекловолокно, тальк, щетина, хлопок, шерсть, пестициды, медикаменты и др.). Пылевые частицы могут вызвать химическое или механическое повреждение кожи в зонах воздействия, травмируя кожу, закупоривая протоки сальных и потовых желез. Выраженность дерматокониозов в определенной степени зависит от состояния внешней среды, температуры и влажности воздуха в производственных помещениях, от иммунологического состояния организма, потливости или сухости кожи, микротравматизма.

Клинические проявления дерматокониозов характеризуются эритематозными пятнами, фолликулярными папулами, пузырьками, кровянистыми корочками. У большинства пациентов обнаруживают распространенные высыпания с сильным зудом на открытых и закрытых участках кожи, особенно в ее складках и местах повышенного трения. Дерматокониозы необходимо дифференцировать от нейродермита.

Ограниченные гиперкератозы

Ограниченные гиперкератозы образуются на коже различных областей тела в результате длительного контакта с бензпиреном, фенантреном, креозолом, анилином и др. Многие полициклические углеводороды (3,4-бензпирен, метилфенантрен, 1,2-бензатрацен, пирен и др.) обладают канцерогенными свойствами.

Клинически ограниченные гиперкератозы проявляются плотными на ощупь, плоскими или вульгарными бородавками серовато-розовой окраски. Кожные покровы могут быть сухими, шелушащимися; развиваются пигментные или дисхромические телеангиэктазии, шагреневая кожа. Размеры элементов варьируют от булавочной головки до горошины. В ряде случаев они трансформируются в опухолевидные элементы (папилломы) с размягчением и изъязвлением в центре. Гистологически определяют псевдоэпителиоматозную гиперплазию.

Профессиональные дерматозы от воздействия углеводородов (масляные угри)

Масляные угри (фолликулиты) развиваются на участках кожи, подвергающихся производственному контакту со смазочно-охлаждающими эмульсиями, машинным маслом, дистиллятами каменноугольной смолы, нефти и сланцев, керосином, бензином и др.

Возникают они на коже разгибательных поверхностей предплечий, тыльной поверхности кистей, на бедрах, передней стенке живота и других участках кожного покрова, где есть волосяные фолликулы. В месте контакта с перечисленными веществами обнаруживают черные точки — комедоны, а также узелки величиной с булавочную головку. При надавливании из них удаляется стержень или цилиндр.

состоящий из роговых чешуек, эпидермальных клеток, смолистых веществ и кожного сала.

Клинические варианты масляных угрей — роговые акне и фолликулиты. Если при роговых акне воспалительные явления выражены очень слабо, то при масляных фолликулитах элементы окружены воспалительным венчиком, а в центре формируется пустула, которая, вскрывшись, образует язвочку, а в последующем — рубчик. Поражения эти иногда протекают остро, приводя к нагноениям и развитию флегмон или абсцессов. Гистологически акне представляют собой органоидные кисты, а фолликулиты — ретенционные. При осложненном течении масляных фолликулитов необходимо исключить фолликулярные формы пиодермии.

Пациентов с масляными фолликулитами после разрешения проявлений дерматоза переводят сроком на 2 мес на работу, позволяющую исключить контакт с углеводородами. В случае рецидива рекомендована смена профессиональной деятельности — работа в сухих и чистых условиях.

Лимфопролиферативные дерматозы от воздействия химических раздражителей

В последнее время в зарубежной литературе появился ряд сообщений о случаях лимфопролиферативного контактного дерматита различной локализации, клинически и морфологически подобного грибовидному микозу. Заболевание возникает в связи с повышенной чувствительностью к никелю, этилендиаминдигидрохлориду. Приведен случай лимфоцитомы на коже и слизистой оболочке нижней губы вследствие гиперчувствительности к зубной амальгаме, содержащей палладий, золото, хлорид цинка. Есть сообщения об экспериментально вызванной злокачественной лимфоме у морской свинки в результате воздействия бихромата натрия [Малишевская Н.П., Молочков В.А., 1997; Mortz C., 1997].

Профессиональные стигмы

К профессиональным стигмам относят омозолелости, трещины, окрашивания, отложения, изменения ногтей, пигментацию, рубцы, прижоги (последствия профессиональных изъязвлений), телеангиэктазии, внедрения (асбестовые бородавки и профессиональные татуировки). Профессиональные омозолелости — хронический травматический дерматит, сопровождаемый гиперкератозом. Ограниченный гиперкератоз наблюдают у лиц, длительно контактирующих с продуктами каменноугольной смолы и нефти. В большинстве случаев это плоские плотные бородавки округлой формы, цвета кожи или серого цвета. При омозолелостях и гиперкератозе лечение не показано. При подозрении на развитие злокачественного процесса необходимо обследование в онкологическом учреждении.

К числу часто регистрируемых стигм относят производственные окрашивания, вызываемые органическими и неорганическими веществами, красителями, слабыми кислотами. Некоторые вещества прокрашивают кожу до мальпигиева слоя. Кроме кожи окрашиванию подвергаются ногти и волосы.

Одна из наиболее частых примет — производственные загрязнения («отложения»), возникающие в результате попадания на кожу угольной пыли, сажи, металлической пыли и др.

Профессиональные сосудистые пятна возникают от контакта с продуктами каменноугольной смолы, реже нефти. Клинически проявляются в виде множественных элементов (пятен) розового и синюшно-розового цвета, округлой формы с четкими границами, не возвышаются над уровнем здоровой кожи, при диаскопии исчезают. Локализованы элементы преимущественно на верхних конечностях и туловище.

Радикальная профилактика профессиональных стигм — автоматизация и герметизация трудового процесса, соблюдение норм техники безопасности.

При резко выраженных проявлениях некоторых стигм, сопровождаемых инфицированием, рекомендовано кратковременное (от 2 нед до 1 мес) освобождение от работы и проведение соответствующей терапии.

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ДЕРМАТОЗЫ ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Постоянное воздействие ультрафиолетового, теплового, ионизирующего и лазерного излучения, электромагнитных полей, вибрации и ультразвука оказывает многокомпонентное опосредованное патогенное воздействие на различные системы, органы и ткани организма, либо прямое действие на кожу приводит к изменению физиологических характеристик и морфологических структур кожи, формируя латентную (преморбидную) или клинически выраженную кожную патологию.

Профессиональные лучевые поражения кожи

При воздействии ионизирующего излучения на кожу возникают многообразные изменения, проявляющиеся в расстройстве периферической гемодинамики и нервной рецепции, в дисфункции придатков и нарушении биохимических процессов в клеточных структурах кожи.

Хронические лучевые поражения характеризуются нарушениями трофики кожи. Кожа приобретает старческий вид, собирается в складки; на ней возникают трещины, развиваются телеангиэктазии и точечные гемангиомы, дистрофия ногтей, истончение волос. Некоторые биологические системы служат своеобразной мишенью для действия излучения: ядерные структуры (ДНК, дезоксирибонуклеопротеиды, РНК), мембранные комплексы, включающие ДНК, белок, липиды [Гуськова А.К., 1996].

При местных лучевых поражениях развивается эритема, деструкция и некроз глубоких слоев кожи, дистрофические изменения ногтей, сосудистые нарушения (телеангиэктазии), рецидивирующие язвы, индуративный отек, регионарный патологический гиперкератоз. При лечении показаны препараты, нормализующие регионарную гемодинамику, улучшающие микроциркуляцию и оксигенацию тканей (солкосерил*, пентоксифиллин, трибенозид), антибиотики.

Из физических факторов, способных вызвать злокачественную трансформацию, особое значение имеет ионизирующее излучение (рентгеновские, гамма-лучи и др.), а также ультрафиолетовая радиация, оказывающие сильное мутагенное действие на ДНК. Радиация отличается от множества других канцерогенных факторов тем, что может индуцировать рост спонтанно возникающих опухолей любого гистологического типа практически во всех тканях. Наиболее часто опухоли развиваются в тканях, непосредственно подвергающихся облучению. Латентный период для солидных опухолей зависит от дозы облучения и возраста человека (в среднем 20–30 лет).

В качестве радиопротекторов общего действия применяют серосодержащие соединения (цистамин, трипептид, глютатион и др.), производные серотонина (мексамин* и др.), эфиры глицерола (батилол). Для защиты щитовидной железы от поражений радиоактивным йодом используют калия йодид.

Лазерное излучение

Лазерные установки генерируют электромагнитное излучение, отличающееся монохроматичностью, когерентностью, высокой энергетической плотностью. В тяжелых случаях лазерное излучение вызывает электрокоагуляцию (ожоги), разрушение и разрыв тканей. Отмечены изменения в системе гемостаза (тромбоцитопения), изменения активности ферментов, гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Лечение включает витаминизацию рабочих, профилактический прием глутаминовой кислоты, адаптогенов курсами.

Вибрационная болезнь в дерматологии

Описанная в 1911 г. C. Loriga и в 1918 г. A. Hamilton вибрационная болезнь (синдром белых пятен) развивается у рабочих, контактирующих с вибрирующим или виброопасным оборудованием в процессе вибрационного бурения, формования, прессования, транспортировки и др.

Действие вибрации на иммунную систему реализуется через иммунорегуляторные субпопуляции лимфоцитов и макрофагов. Экспериментально доказано, что при вибрационном воздействии сыворотка крови содержит субстанции, индуцирующие выделение супрессирующих лимфоциты макрофагальных факторов. При вибрационной патологии отмечена деструкция соединительной ткани и коллагеновых структур кожи. Указанные изменения (расстройство микроциркуляции, реологические и гемокоагуляционные нарушения, гипоксия, иммунопатологические процессы) могут формировать патологическую основу, на фоне которой облегчается развитие заболеваний кожи.

Под влиянием вибрации нарушается выработка таких влияющих на активность кожных рецепторов веществ, как гистамин, простагландин, брадикинин и серотонин. Установлена зависимость выраженности спазма сосудов от степени нарушения вибрационной чувствительности. Изменяются микроциркуляция и транскапиллярный обмен. На начальных этапах болезни развивается периферический ангиодистонический синдром, характеризуемый приступами онемения, парестезиями в руках, преимущественно в кистях, повышенной чувствительностью к холоду. Визуально отмечена мраморность кожных покровов кистей, реже — гипотермия и гипергидроз ладоней. Наблюдают спастическое или спастико-атоническое состояние капилляров, по данным периферической реовазографии — нерезкое снижение пульсового кровенаполнения в пальцах рук. Развивается ангиодистонический синдром «белых пальцев», или синдром Рейно, для которого характерно приступообразное побледнение (побеление) кожи пальцев рук при местном или общем озноблении организма. Возможны периферические вазопатии типа облитерирующего тромбангиита (эндоваскулита) с явлениями окклюзии вследствие необратимых изменений стенок сосудов, выявляемых при реовазографии и допплерографии.

Лечение включает сосудорасширяющие средства (ксантинола никотинат, доксиум), холинолитики (метамизил), ганглиоблокаторы (дифацил), витаминотерапию, гидропроцедуры, массаж, санаторно-курортное лечение (сероводородные, азотно-термальные, радоновые ванны, пелоидотерапия). Профилактика предусматривает контроль за вибрационными параметрами машин и оборудования, применение виброгасящих насадок, рукавиц, дистанционное управление, соблюдение нормированного уровня вибрации. Перечень противопоказаний к допуску к профессии включает облитерирующий эндартериит и болезнь Рейно.

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ МИКОЗЫ

Заболевание микозами может возникнуть в профессиональных условиях при работе с больными животными и людьми, загрязненными ими вещами и предметами, с культурами грибов в лабораториях. Развившиеся в этих условиях грибковые заболевания можно рассматривать как профессионально зависимые. Профессиональное происхождение имеют следующие микозы [Селисский Г.Д., Суколин Г.И., 1997]:

- трихофития, обусловленная антропофильными грибами (болеют медицинские работники, косметологи, парикмахеры и др.);
- трихофития, вызванная зоофильными грибами (животноводы, медицинские работники);
- микроспория, обусловленная зоофильными грибами (лаборанты, конюхи, ветеринары);

- кандидозы (работники фруктово-консервных, кондитерских и других производств);
- плесневые микозы (мукомолы и лица, занятые производством ферментов, антибиотиков).

Профессиональная трихофития, вызванная ментаграфитным грибом, отмечена преимущественно у работающих с мышами сотрудников научно-исследовательских институтов и виварием, у библиотекарей, архивариусов и работников складских помещений, где при невыполнении дератизационных мероприятий заводятся серые домашние мыши, зараженные грибком. Трихофития, поражающая волосы по типу крупноспорового эктотрикса, встречается у работников животноводческих и молочно-товарных ферм.

Микроспорию как профессиональное заболевание наблюдают главным образом у работников вивариев и научно-исследовательских лабораторий.

Кандидозы можно рассматривать как профессиональные заболевания при локализации процесса на кистях (онихии и паронихии, межпальцевые эрозии и дерматиты ладоней) у кондитеров, рабочих консервных и фруктовых заводов, купальных бассейнов, бань и др. На кондитерских производствах грибы рода *Candida* развиваются на фруктовых полуфабрикатах.

Плесневые микозы (аспергиллез, пенициллиоз, мукороз) занимают определенное место в профессиональной патологии. Плесневые грибы в большом количестве содержатся в воздухе производственных помещений, где хранят проросшие плесенью злаки. Заболеваемость аспергиллезом отмечена у рабочих завода ферментных препаратов, трудящихся в помещениях с высоким содержанием спор грибов-продуцентов и аэрозолей протеолитических ферментов, повреждающих слизистые оболочки. Частые клинические формы бронхолегочного аспергиллеза — аспергиллема, закрытая кистозная форма, аспергиллезный бронхит, аспергиллез плевры, абсцедирующая аспергиллезная пневмония.

Пенициллиозы выявляют у людей, работающих в помещениях, в воздухе которых содержится большое количество спор пенициллина. С пенициллиозами связывают псевдотуберкулезные заболевания легких, бронхиальную эозинофилию.

Мукорозы клинически напоминают туберкулезную пневмонию. У лиц, работающих с апельсинами, возможны мукорозные онихомикозы и паронихии.

Описаны заражения лаборантов гистоплазмозом, риноспоридиозом, кокцидиозным микозом и североамериканским бластомикозом. Тяжелое течение этих заболеваний, иногда со смертельным исходом, свидетельствует о необходимости строгого соблюдения санитарно-гигиенических норм в лабораториях с особо опасными инфекциями.

Существенное значение в распознавании профессионального аспергиллеза, пенициллиоза и мукороза имеют микроскопические, культуральные, серологические и аллергологические исследования.

Высока заболеваемость дерматофитиями, что обусловлено неблагоприятной социально-эпидемиологической обстановкой, гелиобиологической активностью, влияющей на вирулентность микроорганизмов, формированием грибково-бактериальных ассоциаций, иммунодефицитных состояний и сосудистой патологии, вредными экологическими и промышленными факторами.

Наиболее высока заболеваемость у горнорабочих угольных шахт, где проводят химизацию работ, разработку глубоко залегающих пластов, где значима интенсивность воздействия неблагоприятных профессиональных факторов (повышение температуры воздушной среды и окружающих горных пород, выделение из горных массивов при отработке шахтных полей непредельных углеводородов, метана, радона, пониженное барометрическое давление и низкое содержание кислорода, повышенная влажность, резкие перепады температур, бактериальная обсеме-

ненность и др.). Заболеваемость микозами стоп у этой категории лиц достигает 70–80%.

Ведущие профессиональные вредности на металлургических заводах — лучистая энергия, конвекционное тепло, загазованность, запыленность, загрязнения кожи. Здесь микозы стоп регистрируют у 50–56% рабочих.

При обследовании большой группы рабочих химических предприятий установлено, что грибковые заболевания стоп зарегистрированы у 20% больных аллергическими дерматозами. Отмечен параллелизм между степенью грибковой аллергии и чувствительностью к химическим веществам. На фоне грибковой аллергии повышенная чувствительность к химическим аллергенам сохраняется и после регресса микоза. На химических предприятиях, где производят и применяют синтетические полимеры и резинотехнические изделия, заболеваемости микозами стоп и аллергодерматитами способствуют сильная запыленность и загазованность низкомолекулярными мономерами.

Весьма высокая заболеваемость микозами стоп (20–25%) отмечена у рабочих цехов гальванопокрытий, контактирующих в производстве с электролитами, соединениями хрома, никеля, кадмия, цианистыми соединениями, на участках обработки легированных сталей с высоким содержанием хрома, никеля, кобальта, марганца, титана, а также у строителей, контактирующих с триадой металлов-сенсибилизаторов в цементе и с полицементной массой, содержащей формальдегид, компоненты резиновой смеси, красители.

Высока распространенность грибковых заболеваний среди работников тепличных хозяйств, что связано с воздействием фосфорорганических пестицидов, способных проникать в организм через неповрежденные кожные покровы. Токсическая эффективность пестицидов на фоне микроклимата теплиц усиливается. Пестициды долго сохраняются на коже даже после интенсивного мытья рук с мылом.

Клинические проявления микоза стоп выявлены у 45–50% больных аллергодерматозами. В результате лабораторных исследований (микроскопия, культуральная диагностика) диагноз микоза подтвержден у 35% больных. Наиболее часто обнаруживаемый возбудитель микоза — красный трихофитон, реже поражение вызывал ментаграфитный гриб. Нередко одновременно обнаруживали дрожжеподобные грибы. В 70% выявляли интертригинозную и сквамозно-гиперкератотическую формы, реже (10%) — дисгидротическую и экзематизированную (5%). Онихомикоз выявлен у 15–20% больных.

Чувствительность к химическим аллергенам напрямую зависит от выраженности специфической грибковой аллергии. Такой параллелизм сохраняется и после регресса микоза. Грибковая аллергия — триггерный механизм, запускающий развитие профессионального аллергоза.

Изучение патогенеза микотической инфекции при сочетанной патологии (вибрационная болезнь, герпетическая инфекция) может способствовать расширению представлений о течении микотического процесса в условиях фоновой патологии, о взаимосвязи между различными патогенетическими факторами профессионального заболевания.

Важное и необходимое звено профилактики профессиональных дерматозов на промышленном предприятии — санация рабочих. Микологическим обследованием должны быть охвачены все лица, вновь поступающие на предприятие или уже работающие с вредными и опасными химическими соединениями и элементами: аминами, галогенами, кобальтами, никелями, платиновыми металлами, цианатами, хромами, хлорорганическими и фосфорорганическими соединениями, синтетическими полимерными материалами (полиэфиры, эпоксидные полимеры, карбамиды, полиуретаны, синтетические каучуки), урсоловыми красителями, лекарственными препаратами в процессе их получения (антибиотики, противоопухолевые препараты, психотропные средства, наркотические анальгетики, гор-

моны), промышленными аэрозолями, цементами, инфицированным материалом. Необходимо обследование всех лиц, контактирующих с вредными физическими факторами: ионизирующее излучение, лазерное излучение, электромагнитные поля, повышенное атмосферное давление, общая и локальная вибрация, тепловое излучение, общее и локальное охлаждение и др. В числе медицинских противопоказаний, медицинских регламентов допуска к профессии должны быть наряду с аллергическими заболеваниями грибковые заболевания кожи, сосудистая патология.

Профилактика микозов на промышленных предприятиях

В последние годы установлена важная роль грибковой аллергии у больных микозами стоп в патогенезе профессиональных дерматозов химической этиологии. У рабочих, страдающих микозами, профессиональные дерматозы при прочих условиях возникают быстрее, встречаются чаще и протекают тяжелее, чем у лиц без микозов. Санация рабочих от грибковой инфекции — совершенно необходимое звено профилактики профессиональных болезней кожи. При проведении предварительных и периодических медицинских осмотров, направленных на выявление профессиональных дерматозов, при подозрении на микоз пациентов направляют для обследования в микологический кабинет.

Наружное лечение микозов стоп у больных профессиональными дерматозами химической этиологии проводят фунгицидами, кератолитическими и противовоспалительными средствами по общепринятым методикам с учетом вида возбудителя и формы микоза. Комплексное лечение микозов с поражением ногтевых пластинок включает использование противогрибковых препаратов местно и внутрь: тербинафин (ламизил*) в форме спрея, мази или в таблетках, кетоконазол (низорал*) в форме мази, итраконазол (орунгал*) в таблетках и др.

Дезинфицирующие мероприятия (наряду с противоэпидемическими) — обязательная составная часть системы профилактики. Выраженными противогрибковыми свойствами обладают следующие дезинфектанты: хлордезин, дихлорсупер, комет, сульфохлорантин, белас, борозин, а также поверхностно-активные препараты (мирамистин*, хлоргексидин, катамин А, амфолан, нипагин, нипазол, диатамид и др.).

Основы профилактики профессиональных заболеваний кожи

Профилактика профессиональных дерматозов включает проведение технологических, санитарно-технических, санитарно-гигиенических, диспансерно-профилактических мероприятий, в том числе организацию обязательных периодических медицинских осмотров, медико-гигиенических мероприятий с комплексным использованием широкого спектра оздоровительных, гигиенических и лечебно-профилактических средств. Важнейшая мера профилактики профессиональных дерматозов — устранение непосредственного контакта с производственными раздражителями [Измеров Н.Ф., 2001].

ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАЩИТНЫЕ СРЕДСТВА

Использование средств защиты кожи и ухода за ней — необходимое оздоровительное звено, неотъемлемая часть диспансерно-реабилитационных мероприятий. Возможности индивидуальных защитных средств увеличиваются. Они моделируют защитный слой эпидермиса, восстанавливают целостность кожного барьера, удаляют производственные раздражители с кожи, положительно влияют на ее функциональное состояние, в том числе на иммунокомпетентную систему [Sertver A., 1994; Schuter W., 1996; Zhal H., Marbach H., 1996].

На рынок приходит новая генерация барьерных протективных кремов. Концепция экранирования кожи уступает место новому подходу — рестабилизации компактного эпидермального барьера. В традиционные эмульсии типа «масло

в воде» или «вода в масле» вводят новые вещества, в том числе эмолленты (липиды) и др.

Гидратанты (мочевина, глицерин, молочная кислота, карбоксиловая кислота, пирролидон и др.), проникая в роговой слой эпидермиса, притягивают воду, улучшают гидратацию кожи, уменьшают сухость и шелушение, редуцируют воспалительные явления.

За рубежом известны следующие барьерные кремы.

- **Травабон**® (сорбитол, глицерилстеарат, бентонин, натрия олеат, алгин, фосфат натрия, силикон, 2-бром-2-нитропропан-1,3-диол, натрия кокоилизетионат).
- **Стокодерм**® (глицерилстеарат, натрий бисхлорфенилсульфамин, мочевина, этоксидигликоль, диизопропиладипат, метилпарабен, дигидроуксусная кислота, пропилпарабен, 2-бром-2-нитропропан-1,3-диол, сорбиновая кислота, алгин, глицерол, дистиллированная вода).
- **Рейнол Ф**® (глицерилстеарат, метилпарабен, этилпарабен, натрия цетеарилсульфат, диэтилолеиновая кислота, цинка оксид, гекторит).
- **Сперр**®, «Rawi» (Австрия) — водорастворимая эмульсия на основе триэтаноламина, моноэфира стеариновой кислоты и ацетамида из $C_{17}H_{35}$ со стеариловым радикалом.
- **Тактозан**®: глицерилолеат, магния сульфат, озокерит, ланолин, этанол, натрия бисхлорфенилсульфат (эукориол), 2-бром-2-нитропропан-1,3-дитиол, вазелин, минеральное масло, дистиллированная вода.
- **Рейнол В**® (цинка стеарат, озокерит, глицерилолеат, цетеарил, тальк, киприлглицерид, сорбитол, диоксид титана, аллантоин, экстракт ромашки, метилдибромглутаронитрил, феноксиэтанол).
- **Рейнол Agua gard**® (цетеарилсульфат натрия, оксид цинка, гексаметафосфат натрия, метилпарабен, оксид железа).
- **Импран**® (Россия) — средство на основе табельного ИНН-10, содержит комплексное соединение лантана, триэтиленгликоль.

Получили распространение новые зарубежные эмульсионные кремы для защиты и ухода за кожей.

- Excipial protect® (глицерол, октилпальмитат, алюминия хлоргидрат, диметикон, бехениловый спирт, воск, стеарат и др.).
- Excipial repair® (глицерол, ЭДТА, экстракт симондсии китайской, цетеариловый спирт, витамин Е, диметикон, воск, бехениловый спирт и др.).

Важное место в системе индивидуальной профилактики принадлежит методу, основанному на инактивации раздражающих химических веществ [Селисский Г.Д., Измерова Н.И., 1995; Fullerton A., Menke T., 1995; Gawkrodger D.I., Healy I., 1995].

Из числа комплексообразующих агентов наибольшее применение в профилактике получили органические комплексоны, особенное кальций динатриевая соль ЭДТА. ЭДТА в качестве полезной добавки вводят в детергенты для усиления их моющего эффекта.

Немаловажную практическую ценность для обезвреживания металлов представляет виннокаменная кислота. V. Resl и J. Sycora [1963] предложили следующие защитные препараты.

- **Защитный состав при работе с хромом** в кислой среде: натриевая соль ЭДТА — 2 г, кальций динатриевая соль ЭДТА — 4 г, пиросульфит натрия — 4 г, борная кислота — 2 г, глицерол — 8 г, аквасорбент — 50 г, триэтиленгликоль — 10 г, дистиллированная вода — 70 мл.
- **Защитный состав против соединений никеля** в щелочной среде: натриевая соль ЭДТА — 2 г, кальций динатриевая соль ЭДТА — 4 г, бикарбонат натрия — 4 г, аквасорбент — 50 г, триэтиленгликоль — 5 г, дистиллированная вода — 35 г.

Предложен эффективный инактиватор на основе ЭДТА — защитный крем следующего состава: натриевая соль ЭДТА — 4 г, кальцийдинатриевая соль ЭДТА — 12 г, аскорбиновая кислота — 3 г, глицерол — 20 г, ланолин — 100 г, триэтиленгликоль — 5 г, борная кислота — 5 г, дистиллированная вода — 70 мл.

Ионообменные смолы

Все большее внимание привлекают к себе ионообменные смолы — поливалентные соединения трехмерной структуры, способные обменивать свои ионы на ионы одноименного заряда вредных химических веществ и обладающие высокой ионообменной емкостью. Предложена рецептура крема на основе ионообменной смолы АВ-17 (продукт аминирования хлорметилированного сополимера полистирола с дивинилбензолом и алифатически связанными четвертичными аммонийными группами), рецептура на гидрофобной и гидрофильной основе, содержащая ионит ВА-2 (растворимый в воде полиэлектролит, поли-4-винил-N-бензилтриметиламмония хлорид).

Нашли применение ионообменники-цеолиты (алюмосиликаты) на мазевой основе, способные селективно сорбировать катионы металлов [Ананьев К.Т., 2004].

Защитные перчатки

Защитные перчатки из неопрена, полиэтилена, поливинилхлорида, нитрильного латекса значительно уменьшают попадание на кожу синтетических смол, солей металлов, лекарственных препаратов, особенно при достаточной толщине перчаточного слоя. Особенно хорошо себя зарекомендовали ламинатные перчатки 4H (Дания).

При подборе перчаток обращают внимание на образцы с наименьшим содержанием акселераторов. Примечательно, что латексные перчатки из резины гевеи бразильской вызывают перекрестную сенсибилизацию к тропическим фруктам — бананам, киви, авокадо, орехам. В таких случаях предпочтение отдают виниловым перчаткам.

Для лучшей переносимости нитриловых перчаток их прослаивают хлопковой тканью. Такие перчатки наиболее пригодны для рабочих строительной промышленности.

Использование под перчатками защитных кремов снижает частоту аллергических реакций к резиновому латексу. Латексные перчатки обладают сравнительно меньшим диапазоном защитных свойств по сравнению с перчатками из пластиков, однако превосходят последние по своим эксплуатационным свойствам.

Из поглощающих материалов разработаны композиционные трикотажные углеродные ткани с двойным дублированием наружного и внутреннего слоя одежды хлопком.

Испытаны средства индивидуальной защиты с использованием в качестве защитного отражающего слоя металлического трикотажного полотна-сетки [Мирошникова Т.К., 1997].

Для предохранения от лучевых поражений используют поглощающие низкоэнергетическое фотоновое излучение материалы на основе редкоземельных элементов (барий, вольфрам), вводимых в структуру полимерных материалов.

ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ В ДЕРМАТОПРОФПАТОЛОГИИ

Цель диспансеризации — профилактика заболеваемости путем непрерывного наблюдения, активного выявления заболеваний кожи на ранних стадиях и своевременного их лечения. По социальным критериям диспансеризации подлежат рабочие согласно спискам производств и профессий, для которых обязательны предварительные, при поступлении на работу, и периодические, в период работы, медицинские осмотры в целях безопасности труда и профилактики профессио-

нальных заболеваний. Целевые осмотры предусматривают выявление определенных заболеваний; периодические осмотры проводят для оценки состояния здоровья определенной группы лиц (например, предварительные и периодические медицинские осмотры для выявления профессиональных дерматозов, согласно Приказу Минздравмедпрома РФ № 90 от 14.03.1996).

Проведение периодических медицинских осмотров обеспечивает динамическое наблюдение за состоянием здоровья работающих в условиях профессиональных вредностей и своевременное установление начальных признаков профессиональных заболеваний, их профилактику и выявление общих заболеваний, препятствующих продолжению работы во вредных условиях труда.

Комплекс организационно-методической и лечебно-профилактической работы по борьбе с профессиональными дерматозами предусматривает следующие мероприятия:

- диагностика и лечение, экспертиза трудоспособности, своевременное и рациональное трудоустройство, динамическое наблюдение за рабочими с выявленной патологией, работа по выявлению ранних форм поражения, диспансеризация больных профессиональными дерматозами;
- организация учета и отчетности, анализ динамики и структуры заболеваемости профессиональными дерматозами по отдельным предприятиям и отраслям промышленности и сельского хозяйства;
- обязательное участие профдерматолога в предварительных и периодических медицинских профилактических осмотрах;
- изучение труда на производствах промышленности и сельского хозяйства;
- постоянный контакт с промышленно-санитарными врачами-профпатологами, врачами здравпунктов и медсанчастей для проведения комплекса профилактических мероприятий;
- участие в научных исследованиях в области профессиональной дерматологии и внедрение научных достижений в практику.

Система диспансеризации при профессиональных дерматозах имеет свою специфику и отличается от диспансеризации при других дерматологических заболеваниях. Больные с профессиональными дерматозами, наряду с аллергией, зачастую страдают профессиональной микстинтоксикацией от воздействия соединений хрома, ароматических углеводородов, пестицидов, цианидов, синтетических смол на основе эпихлоргидрина, изоцианатов, винилхлорида, акрилатов, фторорганических соединений и других токсических веществ. Интоксикация приводит к развитию поражений печени, токсико-аллергическому миокардиту, нефропатии, полиневропатии, к угнетению кроветворения и др. Именно поэтому при дерматологических профессиональных заболеваниях в большей степени, чем при другой кожной патологии, необходима взаимосвязь и преемственность со специалистами смежного профиля (эндокринолог, гематолог, онколог и др.), выполнение всех необходимых клинических, биохимических и аллергологических исследований [Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., Селисский Г.Д., 1996].

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Медико-социальная экспертиза — одна из важнейших функций здравоохранения, направленная на создание благоприятных условий для эффективного лечения и реабилитации пациентов. Ведущая задача медико-социальной экспертизы — определение степени утраты трудоспособности и рациональное трудоустройство. Рациональное трудоустройство имеет основное прогностическое значение для медицинской и профессиональной реабилитации. Медико-социальная экспертиза призвана выполнять основные задачи по сохранению здоровья трудящихся, снижению заболеваемости, удлинению периода трудовой жизни, максимальному сокращению трудопотерь по профессиональным болезням.

В отношении каждого лица с выявленным профессиональным заболеванием кожи намечают лечебно-оздоровительные мероприятия: динамическое наблюдение, санаторно-курортное лечение, диетическое питание, трудоустройство с исключением противопоказанных профессиональных факторов, освидетельствование медико-социальной экспертной комиссией для установления степени утраты трудоспособности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Бирюков А.И., Иванов В.К. Динамика заболеваемости участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС // Медицина труда и промышленная экология. – 2000. – № 5. – С. 1–4.

Измеров Н.Ф. Прошлое, настоящее и будущее профпатологии // Медицина труда и промышленная экология. – 2001. – № 1. – С. 1–9.

Измеров Н.Ф. Медицина на пороге XXI века // Медицина труда и промышленная экология. – 2000. – № 10. – С. 1–5.

Измерова Н.И., Сомов Б.А., Коган В.Ю. Профессиональные заболевания с преимущественным поражением кожи // Профессиональные заболевания. – Т. 11. – М., 1996. – С. 227–255.

Измерова Н.И., Лымин В.А. Сочетание профессиональных заболеваний кожи с профессиональными заболеваниями внутренних органов // Вестн. дерматол. венерол. – 1997. – № 1. – С. 33–36.

Измерова Н.И., Чикин В.Р. Токсическая меланодермия, вызванная винилхлоридом // Медицина труда и промышленная экология. – 2000. – № 4. – С. 16–18.

Лемешевская Е.П., Савченко М.Р., Бенеманский В.В. Отдаленные последствия комбинированного воздействия винилхлорида, дихлорэтана // Медицина труда и промышленная экология. – 2001. – № 3. – С. 9–12.

Прохоренков В.И., Мисенко Д.Н. Клетки Лангерганса при контактной чувствительности, вызванной платиноидами // Вестн. дерматол. венерол. – 1995. – № 2. – С. 4–7.

Селисский Г.Д., Суколин Г.И. Профессионально зависимые микозы и их профилактика // Вестн. дерматол. венерол. – 1997. – № 4. – С. 33–35.

Федоров С.М., Измерова Н.И., Селисский Г.Д. Особенности клиники и патогенеза современных форм профессиональных дерматозов // Вестн. дерматол. венерол. – 1996. – № 6. – С. 29–31.

Bajar A., Freeman S. Oral lihenoid lesions caused by allergy to mercury in amalgam fille // Contact Derm. – 1995. – N 5. – P. 32–39.

Cavelier C., Fousearan G. Kontactallergia gegen Metalle und deren Salze // Dermatosen Beruf und umpwelt. – 1995. – N 5. – S. 202–208.

Cox N. Allergy to benzalcenium chloride simulating dermatomyositis // Contact Derm. – 1994. – N 1. – P. 50–53.

Ernst G. Berufliche lichtbedingte Hautschaden // Hautarzt. – 1997. – N 6. – S. 287–290.

Fullerton A., Menke T. In vitro and in vivo evalution of the effect of barrier gels in nickel contact allergy // Contact Dermat. – 1995. – N 2. – P. 100–105.

Garzia-Brau. Oral lichen planus // Contact Dermat. – 1992. – N 4. – P. 279.

Gawkrodger D.I., Healy I. The prevention of nickel dermatitis // Contact Dermat. – 1995. – N 5. – P. 157–162.

Kuch T. et al. Orale Lichenoude der mundicheimhaut, lichen planus und Epidermale sensibilisieruny durch schwermetalle // Dermatosen in Beruf und umwelt. – 1997. – N 3. – S. 141–142.

Loden M. Barrier recovery and influence of irritant stimuls in skin // Contact Dermat. – 1997. – N 5. – P. 257–263.

Mehlhorn G., Gerlach C. Berufs bedingte progressive systematische sclerodermie durch guarzhaltigen scheuermittee // Dermatosen in Beruf und umwelt. – 1990. – N 6. – S. 180–182.

Mischen D. Chemical leucodermia // Year Book Delmal. – 1998. – N 2. – P. 13–15.

Riordan A.T. Occupational vitiligo following allergic contact dermatitis // Contact Derm. – 1990. – N 5. – P. 370–373.

Sabouraud S., Testub F. Occupational depigmentation // Contact Derm. – 1997. – N 4. – P. 227–230.

Schuter W. Efficacy of commercially available protective creams // Contact Derm. – 1996. – N 3. – P. 278–280.

Sertver A. et al. Prevention of allergic contact dermatitis // Contact Derm. – 1994. – N 5. – P. 161–165.

Stransky Z. Contact lupus erythematodes // Contact Derm. – 1998. – N 1. – P. 36–37.

Stransky Z. Contact pemphigus vulgaris // Contact Derm. – 1998. – N 1. – P. 38–44

Tosti A. Occupational leukoderma due to phenolie compounds // Contact Derm. – 1991. – N 1. – P. 61–62.

Tsankov N., Stransky Z. Induziertes pemphigus durch beruf lichen kontact mit basochrom // Dermatosen in beruf und umwelt. – 1990. – N 3. – S. 91–94.

Uwe-Tritget, Hanstein M.A. Berufs bedingte progressiv sclerpdermia und systematische lupus erythematoden // Dermatosen in Beruf und umwelt. – 1996. – N 3. – S. 73–76.

Ziegler V., Keyn J. Quarznachwaisen in sclerodermien haut // Derm. Mschr. – 1988. – Bd. 179. – S. 688–689.

Ziegler V., Ziegler B. Experimentally induced malignant lymphoma due to chromic antigen stimulation // Contact Derm. – 1994. – N 2. – P. 30–33.

Zhal H., Marbach H. Effect of barrier creams human skin // Contact Derm. – 1996. – N 2. – P. 96–102.

Глава 5

Экзема

Экзема — хроническое рецидивирующее заболевание кожи, вызываемое различными экзогенными и эндогенными факторами. Характеризуется полиморфной сыпью воспалительного характера и зудом.

Название заболевания произошло от греческого слова «экзео», означающего «вскипать», что связано со сходством экзематозных высыпаний с пузырьками кипящей воды.

Экзема составляет 30–40% всех кожных заболеваний. Точных данных по популяционной частоте не получено. По данным разных авторов, заболеваемость колеблется от 6,0 до 15,0 на 1000 населения. Экзему регистрируют во всех странах и у представителей всех рас с одинаковой частотой у мужчин и женщин, однако себорейная экзема встречается чаще у лиц мужского пола. Заболевание может возникнуть как в раннем детском возрасте, так и у лиц пожилого возраста; пик заболеваемости отмечают в возрасте 40 лет [Кубанова А.А., 2006].

Этиология и патогенез

В настоящее время экзему относят к аллергодерматозам. Она развивается в результате комплексного воздействия эндогенных и экзогенных факторов. Развитие болезни во многом зависит от сочетания генетической предрасположенности, наличия сенсибилизации к различным аллергенам и дополнительных неспецифических факторов — бытовых, профессиональных, экологических и др.

К причинам заболевания относят контакт с различными химическими (никель, хром, кобальт, парафенилдиамин, формальдегиды, минеральные масла, формалин, эпоксидные смолы, смазочно-охлаждающие жидкости и др.) и биологическими веществами (сок и пыльца растений и др.), медикаментами (антибиотики, лейкопластыри и др.) и/или наличие антигенных микробных детерминант в очагах хронической инфекции.

Генетическая предрасположенность определяет нарушение иммунной регуляции, функций нервной и эндокринной систем и, таким образом, может играть ведущую роль в патогенезе экземы. При экземе имеет место полигенное мультифакториальное наследование с выраженной экспрессивностью и пенетрантностью генов. При наличии заболевания у одного из родителей (преимущественно у матери) шанс заболеть экземой у ребенка равен приблизительно 40%, а если больны оба родителя, то 50–60%.

Возникновению заболевания у детей способствуют погрешности в питании матери в период беременности, токсикозы и сопутствующие заболевания матери (нефропатии, сахарный диабет, сердечно-сосудистая недостаточность), искусственное вскармливание ребен-

ка с первых дней жизни, а также раннее и нерациональное введение прикорма [Скрипкин Ю.К., 1999].

Стрессовые ситуации — важные пусковые факторы возникновения экземы. Кроме того, поражение периферических нервов, нарушение трофики и расстройства иннервации также могут способствовать развитию экземы у лиц с генетической предрасположенностью [Болотная Л.А., Рябова О.А., 2002]. У больных экземой часто констатируют функциональные изменения в деятельности ЦНС, преобладание безусловных рефлексов над условными, нарушение равновесия между деятельностью симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [Иванов О.Л., 1997], изменение функционального состояния рецепторов кожи [Скрипкин Ю.К., 1999].

При экземе установлены выраженные нарушения состояния глюкокортикоидного и тиреоидного звеньев эндокринной системы: повышение содержания адренокортикотропного гормона, кортизола, тиреотропного гормона, трийодтиронина. Длительное течение заболевания приводит к дестабилизации в гипофизарно-надпочечниковой системе и проявляется снижением содержания пролактина, тиреотропного гормона, тироксина, трийодтиронина, тестостерона, эстрадиола и повышением содержания прогестогена [Болотная Л.А., Рябова О.А., 2002].

Преобладание парасимпатических медиаторов в коже, гуморальная недостаточность гипофизарно-надпочечниковой системы резко повышают проницаемость стенок сосудов [Скрипкин Ю.К., 1999]. При хронической экземе обнаруживаются нарушения капиллярного кровообращения в виде застойного синдрома с гиперкоагуляцией с наклонностью к тромбозам.

Кроме того, в патогенезе экземы определенную роль играют свободнорадикальные процессы («оксидантный стресс»). Свободные радикалы активируют фосфолипазу A_2, что ведет к высвобождению арахидоновой кислоты, из которой после воздействия циклооксигеназы и липооксигеназы образуются медиаторы воспаления — лейкотриены, простагландины и тромбоксаны.

У лиц с наследственной предрасположенностью, подтверждаемой положительной ассоциацией с антигенами главного комплекса гистосовместимости (HLA, B22 и CW1), повышается синтез простагландина $F_{2\alpha}$, что вызывает усиленную стимуляцию синтеза цГМФ, который активирует выработку гистамина, серотонина и других медиаторов аллергии и способствует развитию аллергических и воспалительных реакций, повышению проницаемости сосудов. Одновременно с увеличением образования простагландина $F_{2\alpha}$ повышается синтез простагландина E_1, но его концентрация значительно снижена по отношению к увеличивающейся концентрации простагландина $F_{2\alpha}$. Относительный недостаток содержания простагландина E_1, нарушение его соотношения с содержанием простагландина $F_{2\alpha}$ приводит к недостаточной стимуляции синтеза цАМФ, подавляющего формирование аллергических и воспалительных реакций, выработку медиаторов аллергии. Таким образом, у больных экземой в результате повышенного содержания простагландина $F_{2\alpha}$ и нарушения соотношения простагландинов $E_1/F_{2\alpha}$ преобладают простагландин $F_{2\alpha}$ и цГМФ, что считают одной из причин возникновения заболевания. Простагландины и циклические нуклеотиды — факторы многокомпонентной системы регуляции иммунного ответа. У больных экземой в ряде случаев определяют иммунодефицит по клеточному, гуморальному и фагоцитарному звеньям.

Экзематозные изменения кожи — результат гиперчувствительности замедленного типа. По современным представлениям, в развитии экземы главную роль играют Т-лимфоциты (в основном представленные Th_1-популяцией), несущие на своей поверхности специфические рецепторы к антигену и выделяющие ряд провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО-α, γ-интерферон. Выброс биологически активных веществ (простагландинов, лейкотриенов, гистамина) вызывает развитие тканевых реакций воспаления, что клинически проявляется аллергиче-

ским ответом в виде гиперемии, отека, зуда. Антигенная стимуляция Th_1 приводит к синтезу ИЛ-2, причем ИЛ-2 продуцирующая способность $CD4^+$-клеток у больных экземой выше, чем у здоровых людей. Однако не только ИЛ-1, ИЛ-2 и ФНО-α участвуют в патогенезе экземы. Так, например, экзематозные реакции, вызванные контактом кожи с кобальтом и ртутью, сопровождаются значительным увеличением синтеза ИЛ-8 кератиноцитами.

Провоспалительные цитокины вызывают индукцию экспрессии молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелиальных клетках, вследствие чего стимулируется приток лейкоцитов из сосудистого русла в очаг воспаления путем их трансэндотелиальной миграции. Дальнейшее продвижение и накопление иммунокомпетентных клеток в очаге воспаления контролируется хемокинами, которые продуцируются макрофагами и эндотелиальными клетками. Клеточный инфильтрат в очаге воспаления, состоящий из нейтрофилов, эозинофилов и макрофагов, способствует дальнейшему развитию аллергического воспаления. Полиморфный инфильтрат в коже при экземе — результат действия образовавшихся провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО-α.

Таким образом, в аллергических реакциях замедленного типа («экзематозный тип») участвуют Th_1-лимфоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки и секретируемые ими цитокины. Механизм этих реакций включает проникновение неполного антигена (гаптена) в кожу, где образуется устойчивый комплекс «гаптен–белок-носитель», который связывается в эпидермисе с клетками Лангерганса и уже в качестве полного антигена представляется Т-хелперам, индуцируя в коже реакцию гиперчувствительности замедленного типа. Процесс завершается выделением различных медиаторов.

Т-клетки, попадающие в регионарные лимфатические узлы, продуцируют специфические клетки памяти и Т-эффекторы, циркулирующие в крови. Трансформированные лимфоциты выделяют фактор ингибирования макрофагов и свободный гистаминный цитотоксический фактор, что приводит к спонгиозу и дегенерации кератиноцитов [Цветкова Г.М. и др., 2003].

Классификация

Общепринятой единой классификации экземы не существует. На основании клинических проявлений и особенностей течения болезни различают следующие клинические формы:

- истинная экзема;
  - ◊ пруригинозная экзема;
  - ◊ дисгидротическая экзема;
- микробная экзема:
  - ◊ нуммулярная экзема;
  - ◊ паратравматическая (посттравматическая) экзема;
  - ◊ варикозная экзема;
  - ◊ сикозиформная экзема;
  - ◊ экзема сосков;
- себорейная экзема;
- тилотическая экзема;
- профессиональная экзема;
- детская экзема.

В зависимости от сроков существования заболевания различают:

- острую (до 3 мес);
- подострую (от 3 до 6 мес);
- хроническую (более 6 мес) экзему.

Клиническая картина

ИСТИННАЯ ЭКЗЕМА

Истинная, или идиопатическая, форма экземы проявляется островоспалительной эритемой и отеком, на фоне которых формируются мельчайшие пузырьки (величиной с булавочную головку) — микровезикулы, а также экссудативные папулы. Микровезикулы быстро вскрываются, на их месте образуются точечные эрозии (так называемые серозные колодцы), из которых выделяется экссудат, образуя участки мокнутия с мацерированным и слущенным эпителием. Серозная жидкость постепенно подсыхает, формируя серовато-желтые корки, под которыми со временем наступает эпителизация. Вследствие волнообразного развития процесса все элементы: эритема, папулы, везикулы, иногда пустулы, эрозии, чешуйки, корки, экскориации — могут возникать одновременно, создавая один из наиболее характерных признаков экземы — **полиморфизм** [Скрипкин Ю.К., 1999].

В ряде случаев по преобладанию тех или иных видов высыпаний можно выделить следующие стадии экземы: эритематозную, папуловезикулезную, стадию мокнутия и корковую стадию.

Поражение кожи при истинной экземе обычно начинается с области кистей и/или стоп. Очаги экземы могут иметь различные размеры с нечеткими границами. Характерно чередование пораженных участков кожи с непораженными («архипелаг островов»). Высыпания чаще симметричные, со склонностью к распространению на кожу предплечий, голеней и других участков кожного покрова.

Больных беспокоит зуд различной интенсивности в разное время суток, что способствует развитию невротических расстройств и нарушению сна [Скрипкин Ю.К., 1999].

Переход острого течения в хроническое совершается постепенно и клинически его определяют по нарастающей инфильтрации, лихенизации, застойной эритеме и шелушению [Данилова А.А., 1999]. Наряду с этими симптомами возможно появление свежих серопапул, везикул с образованием очагов мокнутия и серозных корочек. Такое чередование островоспалительных и хронических проявлений типично для истинной экземы.

По мере уменьшения воспалительных явлений мокнутие сменяется образованием корочек, чешуек, появлением вторичных пигментно-сосудистых или депигментированных пятен, которые постепенно разрешаются. Могут возникать очаги сухости и шелушения кожи с образованием трещин. При длительном хроническом течении экземы на ладонях и подошвах иногда образуются мозолистые гиперкератотические образования с трещинами. Нередко экзема осложняется присоединением инфекции с появлением пустул и гнойных корок [Скрипкин Ю.К., 1999].

Остро начавшийся экзематозный процесс постепенно переходит в хроническое течение и может продолжаться годами.

К разновидностям истинной экземы относят **пруригинозную** и **дисгидротическую формы** [Скрипкин Ю.К., 1999].

Пруригинозная экзема отличается высыпаниями мелких (диаметр 1–2 мм), папуловезикулезных элементов на уплотненном основании, не вскрывающихся и не образующих эрозий. Очаги поражения располагаются на коже лица, в локтевых сгибах, подколенных впадинах и паховой области. Заболевание протекает хронически, с частыми рецидивами [Данилова А.А., 1999]. Вследствие длительного течения, наличия множественных расчесов и развития инфильтрации кожа на пораженных участках становится сухой, грубой, возникают очаги гиперпигментации и лихенизации. Характерен приступообразный зуд, тяжелые невротические реакции, нарушение сна. Заболевание обычно обостряется зимой и стихает летом [Скрипкин Ю.К., 1999]. Пруригинозная экзема может характеризоваться стойким белым дермографизмом, который обусловлен вовлечением в патологический про-

цесс вегетативной нервной системы, а в детском возрасте она часто сочетается с бронхиальной астмой [Данилова А.А., 1999].

Дисгидротическая экзема характеризуется образованием мелких (не более 1 мм в диаметре), плотных на ощупь пузырьков на боковых поверхностях пальцев, иногда на коже ладоней и подошв. Больных часто беспокоит сильный зуд. Располагаясь в эпидермисе, пузырьки просвечивают сквозь него, напоминая зерна саго или сваренного риса. Реже встречаются крупные, многокамерные пузыри, после вскрытия которых образуются желтоватые корочки. В дальнейшем возникают резко ограниченные эритематозные очаги поражения [Скрипкин Ю.К., 1999]. Постепенно увеличиваясь, очаг дисгидротической экземы может распространиться на тыльную сторону кистей, стоп и на другие части конечностей. В таких случаях происходит трансформация в идиопатическую (истинную) экзему с образованием микровезикул, мокнутия, «серозных колодцев».

Рецидивы дисгидротической экземы, как правило, протекают с образованием сыпи на одних и тех же участках кожи [Кубанова А.А., 2006] и у многих больных сопровождаются трофическими изменениями ногтей.

Дисгидротическая экзема часто возникает на фоне эмоциональных перегрузок; провоцирующим фактором может служить влажная и жаркая погода [Вульф К. и др., 2007]. Гипергидроз может сопровождать экзему и ухудшать ее течение [Адаскевич В.П., Козин В.М., 2006].

МИКРОБНАЯ ЭКЗЕМА

Микробная экзема развивается преимущественно на фоне сенсибилизации к различным инфекционным факторам (грибковым, бактериальным). Микробная экзема может развиваться на местах травмирования кожи и/или очагов пиодермии (инфицированные раны, трофические язвы, свищи и др.).

Очаги микробной экземы обычно располагаются ассиметрично и часто на коже нижних конечностей, хотя могут локализоваться на любых участках кожного покрова. Образуются воспалительные, резко отграниченные, различных размеров очаги с наличием эритемы, умеренной инфильтрации, папул, везикул, эрозий; возможно появление пустул, наличие гнойных, геморрагических или серозных корок.

Очаги склонны к периферическому росту. Вокруг них на внешне здоровой коже могут появляться отсевы — отдельные мелкие пустулы или папулы, сухие шелушащиеся очаги. Количество и распространенность отсевов значительно варьируют. Возможен зуд различной интенсивности.

К разновидностям микробной экземы относят **монетовидную (нуммулярную** или **бляшечную)**, **паратравматическую**, **варикозную**, **сикозиформную** экзему и **экзему сосков**.

Монетовидная (нуммулярная), или **бляшечная, экзема** характеризуется появлением отграниченных очагов поражения округлых очертаний диаметром 1–2 см и более. Характерно наличие незначительного отека, эритемы, мокнутия, наслоений серозно-гнойных корок. Заболевание склонно к рецидивам, возможно развитие резистентности к проводимой терапии [Скрипкин Ю.К., 1999]. Нуммулярная экзема локализуется чаще на верхних конечностях, но в отдельных случаях процесс может быть распространенным.

В период обострения микробной экземы характерно возникновение вторичных аллергических высыпаний — полиморфных микробидов или аллергидов. Чаще это эритематозные шелушащиеся пятна или папулезные, папуловезикулезные высыпания, сопровождающиеся интенсивным зудом. В ряде случаев они могут трансформироваться в истинную экзему с образованием большого количества быстро вскрывающихся микровезикул и точечных эрозий с капельным мокнутием [Кубанова А.А., 2006].

Развитие нуммулярной экземы часто связано с очагами хронической инфекции или паразитарными заболеваниями [Данилова А.А., 1999].

Паратравматическая (околораневая) экзема развивается на фоне сосудистой патологии и при наличии очага инфекции, в области послеоперационных рубцов, при переломах костей, остеосинтезе [Данилова А.А., 1999], местах неправильного наложения гипсовых повязок. Она характеризуется возникновением островоспалительной эритемы, экссудативных папул и/или пустул [Кубанова А.А., 2006]. Характерно образованием желтовато-геморрагических корок. Возможно поверхностное склерозирование кожи и отложение гемосидерина в тканях [Данилова А.А., 1999].

Варикозная экзема возникает на фоне варикозной болезни нижних конечностей. Развитию заболевания способствуют травмы, повышенная чувствительность к медикаментам для лечения варикозных язв, мацерация кожи. Очаги поражения локализуются на нижних конечностях, преимущественно в области нижней трети голеней, часто в непосредственной близости с варикозными язвами, участками склерозирования кожи.

Сикозиформная экзема образуется на фоне сикоза, при этом процесс выходит за пределы области оволосения, отмечают экзематозные «колодцы», мокнутие и зуд, со временем появляется лихенизация кожи. Наиболее распространенная локализация процесса — верхняя губа, борода, подмышечная область, лобок [Кубанова А.А., 2006].

Экзема сосков часто выступает следствием травмы, полученной при вскармливании ребенка, или осложнением чесотки, но в некоторых случаях причина заболевания остается неизвестной. Экзема характеризуется развитием на фоне незначительной эритемы невыраженной инфильтрации, мокнутия с наличием серозно-геморрагических корок, шелушения, возможно появление трещин и пустул. Экзема сосков обычно имеет двухсторонний характер, не сопровождается уплотнением соска, поддается лечению глюкокортикоидами. В случае безуспешности лечения следует заподозрить рак Педжета соска молочной железы [Вульф К. и др., 2007].

СЕБОРЕЙНАЯ ЭКЗЕМА

Себорейная экзема развивается на так называемых себорейных участках: на коже волосистой части головы, лица, заушной области, груди, межлопаточной области. При этой форме экземы редко наблюдают везикуляцию и мокнутие. Характерно наличие округлых желтовато-розовых эритематозных очагов с небольшой инфильтрацией, покрытых жирными желтоватыми чешуйками [Данилова А.А., 1999]. На волосистой части головы образуются обильные слоистые желтоватые корки и чешуйки, волосы на пораженных участках блестящие, иногда склеены в виде пучков (*Tinea amiantacea*). В складках за ушными раковинами часто наблюдают серозно-гнойную экссудацию. Больные жалуются на зуд, иногда весьма интенсивный, который может предшествовать клиническим проявлениям [Скрипкин Ю.К., 1999]. Помимо волосистой части головы процесс может локализоваться на других участках роста волос: бровях, ресницах, бороде, усах. Длительно существующий воспалительный процесс на волосистой части головы может сопровождаться диффузной алопецией.

Себорейная экзема развивается при наличии генетической предрасположенности, патологических изменений функций сальных желез [Адаскевич В.П., Козин В.М., 2006]. Предполагают, что ведущую роль в патогенезе играет гриб *Malassezia furfur*. Себорейная экзема может встречаться у младенцев 3–4-месячного возраста на волосистой части головы в виде «себорейного чепчика» и реже на руках и груди. Болезнь Паркинсона и/или прием нейролептиков могут способ-

ствовать развитию себорейной экземы. Часто заболевание протекает торпидно, особенно у ВИЧ-инфицированных больных [Вульф К. и др., 2007].

Себорейная эритродермия, возникающая у детей раннего возраста (до 4 мес) в сочетании с диареей и задержкой развития выделена в отдельную нозологическую форму под названием «десквамативная эритродермия Лейнера—Муссу».

ТИЛОТИЧЕСКАЯ ЭКЗЕМА

Тилотическая (**роговая**, **мозолевидная**) экзема, так же как и дисгидротическая, ограничивается областью ладоней и подошв. Эритема выражена незначительно, заболевание проявляется в виде очагов гиперкератоза и трещин, может сопровождаться незначительным шелушением. Тилотическая экзема развивается чаще у женщин в климактерическом периоде.

ДЕТСКАЯ ЭКЗЕМА

Детская экзема развивается в раннем возрасте (до 3 лет). Наиболее частая локализация — лицо (область щек), волосистая часть головы, ягодицы, кисти, голени, живот. На коже образуются эритематозные пятна, отек, папулы, везикулы, микровезикулы, при развитии вторичного инфицирования — пустулы. Возможно быстрое образование серозных и геморрагических корок на местах пузырьковых элементов с последующим возникновением шелушения. При удалении или расчесывании корок появляются эрозированные участки кожи.

Существование детской экземы признают не все авторы, подобную клиническую картину часто расценивают как проявление экссудативной формы атопического дерматита.

ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ЭКЗЕМА

Профессиональная экзема развивается в процессе длительной сенсибилизации производственными факторами (химическими, бактериологическими и др.). Наиболее подвержены этому заболеванию рабочие металлургических заводов, химических, фармацевтических, пищевых предприятий. Профессиональная экзема характеризуется развитием на кожных покровах (преимущественно в местах контакта с аллергеном) эритемы, инфильтрации, отека, папулезных высыпаний, везикуляции с последующим мокнутием, появлением эрозий и корок. Процесс сопровождается выраженным зудом. При исчезновении этиологического фактора заболевание может разрешиться [Данилова А.А., 1999].

Гистопатология

Гистологическая картина при экземе однотипна, не зависит от формы заболевания и видоизменяется лишь в зависимости от остроты процесса [Цветкова Г.М. и др., 2003].

В случае острого течения в эпидермисе обнаруживают паракератоз, очаговый спонгиоз и отек сосочкового слоя дермы с расширением сосудов и преимущественным лимфоцитарным инфильтратом вокруг них. Инфильтрат при микробной экземе содержит полиморфноядерные лейкоциты.

При острой экземе динамика процесса характеризуется несколькими следующими друг за другом клинико-морфологическими стадиями.

- В эритематозной стадии отмечают отек верхней половины дермы; ограниченные, в основном лимфоцитарные инфильтраты и расширение сосудов сосочкового слоя дермы.
- В папулезной (или папуловезикулезной) стадии имеется спонгиоз, акантоз и удлинение эпидермальных выростов, паракератоз, отек и лимфоцитарные инфильтраты в дерме. При выраженной везикуляции изменения более значительные: спонгиоз с расширением межклеточных промежутков, разрешение

десмосом с образованием пузырей различных размеров, содержащих лимфоциты и серозную жидкость. Появляются также и субкорнеальные пузыри. Если процесс осложняется инфекцией, то пузырьки превращаются в пустулы, заполненные большим количеством гранулоцитов.

- Корковая стадия характеризуется менее выраженным отеком и инфильтрацией дермы.

Для хронической формы экземы характерны массивный гиперкератоз, паракератоз, акантоз, местами многорядность базального слоя, расширение сосудов верхней половины дермы, периваскулярные инфильтраты, состоящие из гистиоцитов с примесью небольшого количества лимфоцитов. Отек, как правило, выражен незначительно.

Диагностика и дифференциальная диагностика

При экземе возникает острый воспалительный отек с высыпанием папул, микровезикул, образованием «серозных колодцев» и мокнутием. Истинная экзема имеет наибольшее сходство с атопическим дерматитом. Однако при атопическом дерматите преобладает стойкий белый дермографизм в отличие от экземы, при которой чаще наблюдают красный дермографизм, высокий тонус пиломоторного рефлекса, инфильтрацию кожи с лихенизацией. При атопическом дерматите не диагностируют спонтанного длительного мокнутия, а если мокнутие возникает, то лишь кратковременно на ограниченных участках и преимущественно в детском возрасте. Наиболее распространенная локализация высыпаний при атопическом дерматите — кожа лица, шеи, сгибательных поверхностей крупных суставов (локтевых, подколенных, лучезапястных), что не характерно для экземы.

Себорейную экзему следует отличать от псориаза, эритематозной пузырчатки, надбровной ульэритемы, дискоидной красной волчанки. Для псориаза характерны поражения кожи на границе с волосистой частью головы («псориатическая корона»), четкость границ поражения, наличие «псориатической триады». При эритематозной пузырчатке, несмотря на ее внешнее сходство с себорейной экземой, обнаруживают акантолитические клетки, положительный симптом Никольского, часто поражение слизистых оболочек. Надбровная ульэритема проявляется в раннем возрасте, чаще у девочек. Локализуется в области бровей, щек, реже на волосистой части головы в виде эритематозных пятен с мелкопластинчатым шелушением и едва заметными мелкими розовыми узелками и роговыми пробками в устьях фолликулов. Позже развивается сетевидная атрофия кожи. При дискоидной красной волчанке имеется типичная триада симптомов: эритема, гиперкератоз, атрофия; характерно обострение процесса после инсоляции. В лучах лампы Вуда для волчанки характерно снежно-белое свечение.

Распространенные высыпания при экземе дифференцируют от подобных проявлений при псориазе, Т-клеточной лимфоме и красном волосяном лишае Девержи. Важны анамнестические данные, так как эритродермия при экземе возникает на фоне существующего патологического процесса под влиянием неадекватной терапии, поэтому обычно при осмотре можно обнаружить характерные для этого дерматоза очаги. Для диагностики псориатической эритродермии важны сохраняющиеся псориатические элементы, обильное шелушение, изменения ногтей. Т-клеточная лимфома развивается преимущественно у лиц старше 40 лет. Пораженная кожа более инфильтрирована, красновато-буроватого цвета, часто наблюдают гиперкератоз ладоней и подошв, характерны лимфаденопатия и постоянный интенсивный зуд. Эритродермия при болезни Девержи отличается желтовато-розовым («апельсиновым» или «лососевым») цветом, наличием фолликулярных конических шипиков на тыле кистей в области фаланг пальцев и сплошным ладонно-подошвенным гиперкератозом желтоватого цвета. В диагностически трудных случаях исследуют биоптаты кожи.

Экзема сосков часто имеет сходство с раком Педжета молочных желез, для которого характерно одностороннее поражение, выраженное уплотнение соска и околососкового кружка и резистентность к противовоспалительной терапии.

Лечение

Лечение экземы проводят с учетом этиологических факторов, особенностей клинической картины, распространенности процесса, стадии заболевания, а также сопутствующей патологии.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Важным в лечении экземы считают создание охранительного режима: исключение контактов с возможными аллергенами и неспецифическими факторами, способными вызвать обострение заболевания; ограничение психоэмоциональных нагрузок, контакта с водой; нормализация сна [Кубанова А.А., 2006].

В ряде случаев назначают гипоаллергенную диету с исключением гистаминолибераторов: из рациона исключают яйца, цитрусовые, мясо птицы, жирные сорта рыбы, мясные бульоны, цельное молоко, орехи, газированные напитки, красные вина, устрицы, бобовые, грибы, томаты, шпинат, шоколад, какао, кофе [Кубанова А.А., 2006], жареные и копченые продукты, специи, ограничивают количество углеводов, поваренной соли [Болотная Л.А., Рябова О.А., 2002].

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Медикаментозное лечение экземы включает препараты системного и наружного действия, действие которых направлено на коррекцию нейроэндокринных нарушений, уменьшение воспалительных процессов, снижение или устранение зуда, регресс кожных высыпаний.

Системное лечение

Практически всем больным, страдающим экземой, вне зависимости от клинической формы в разные периоды заболевания назначают антигистаминные препараты (блокаторы H_1-рецепторов).

К антигистаминным препаратам I поколения, применяемым в лечении экземы, относятся клемастин, мебгидролин, хлоропирамин, акривастин, хифенадин. Препараты II поколения — лоратадин. Лоратадин отличается от препаратов I поколения более высокой специфичностью к H_1-рецепторам и отсутствием антихолинергической, противорвотной и местной анестезирующей активности.

Препараты I поколения обладают седативным эффектом и некоторые из них (клемастин и хлоропирамин) назначают парентерально при сильном зуде, особенно в ночное время.

Широкое применение в практике дерматолога нашли гипосенсибилизирующие средства в виде препаратов кальция, тиосульфатат натрия℞ (10% растворы хлорида или глюконата кальция и 30% раствор тиосульфатата натрия℞). При выраженных экссудативных проявлениях с обильным мокнутием, отеком, гиперемией предпочтение отдают парентеральному введению препаратов кальция.

Большое значение имеет нормализация функции ЦНС, восстановление сна, для чего назначают седативные препараты, в том числе растительного происхождения (настойка валерианы, пустырника, пиона и др.). При более тяжелых нарушениях нервно-психического статуса, проявляющихся эмоциональным напряжением, возбуждением, бессонницей, применяют транквилизаторы [нозепам* (МНН — оксазепам), хлордиазепоксид, феназепам*, диазепам и др.].

При наличии распространенных высыпаний, торпидности к проводимому лечению назначают глюкокортикоидные препараты — преднизолон, бетаметазон,

дексаметазон и др. — в дозах от 30 до 90 мг в сутки в зависимости от особенностей клинических проявлений.

В случае вторичного инфицирования с образованием пустул, гнойных корок, лимфангоита, лимфаденита и с повышением температуры тела применяют антибиотики широкого спектра действия из групп тетрациклинов, макролидов, фторхинолонов, цефалоспоринов.

При тилотической (роговой) экземе в случаях выраженной инфильтрации, гиперкератоза и/или торпидности к проводимой терапии рекомендуют назначение ретиноидов (ацитретина) в дозе 10–30 мг в сутки [Ruzicka T., 2008].

Местное лечение

Местное лечение имеет очень большое значение в тактике ведения больных экземой и назначается строго в зависимости от особенностей клинического течения и стадийности кожного процесса, что особенно важно в лечении больных истинной экземой.

При наличии островоспалительных явлений с микровезикуляцией, выраженным мокнутием, отеком, эритемой назначают растворы противовоспалительных средств в виде примочек (растворы 0,01–0,1% калия перманганата, 0,25% нитрата серебра℞ и др.). По мере уменьшения экссудации можно рекомендовать влажновысыхающие повязки, затем применение аэрозолей и кремов. При отсутствии мокнутия назначают пасты, кремы и мази с противовоспалительными компонентами (нафталаном*, ихтиолом*, дегтем℞).

При наличии эрозий, трещин, экскориаций используют растворы анилиновых красителей, регенерирующие препараты (метилурацил, дексапантенол℞ и др.).

В хронической стадии при возникновении инфильтрации, лихенификации кожи целесообразно использовать мази, содержащие ихтиол, деготь, нафталан.

Основные противовоспалительные средства для наружного применения в лечении экземы — глюкокортикоидные препараты, которые применяют в различных лекарственных формах (аэрозоли, кремы, мази, лосьоны). По степени противовоспалительной активности глюкокортикоидов подразделяют на четыре группы: препараты слабой (гидрокортизон, преднизолон), умеренной (флуметазон, триамциналон℞, алклометазон, гидрокортизона бутират℞, мазипредон), высокой (мометазона фуроат℞, бетаметазон, флуоцинолона ацетонид, метилпреднизолона ацепонат) и очень высокой активности (клобетазон℞).

При наличии пустул и гнойных корок проводят наружную терапию комбинированными лекарственными средствами, содержащими глюкокортикоиды и антибиотики (гентамицин, тетрациклин, фузидиевая кислота и др.). Помимо комбинированных препаратов для наружного применения при наличии импетигинозных высыпаний назначают мази, содержащие только антибиотики (гентамицин, мупироцин, неомицин, тетрациклин, эритромицин).

При лечении себорейной экземы можно использовать шампуни, кремы, мази, содержащие антимикотические средства (кетоконазол, цинка пиритионат℞ и др.).

Физиотерапия

Наряду с системной и наружной терапией в лечении экземы используют физические факторы (физиотерапия): гелий-неоновое лазерное облучение, ультрафиолетовое (селективная фототерапия, общая и локальная фотохимиотерапия) облучение. ПУФА-терапия (воздействие псораленом и ультрафиолетовым излучением зоны А) применяется в тяжелых случаях, при наличии распространенных высыпаний и выраженной инфильтрации. Возможно проведение ПУФА-терапии при тилотической экземе в случаях безуспешного лечения другими методами (при наличии выраженной инфильтрации и гиперкератоза).

В ряде случаев положительное действие оказывает применение иглорефлексотерапии [Данилова А.А., 1999].

Вне обострения может быть рекомендовано санаторно-курортное лечение [бальнеоталассотерапия].

Прогноз

Прогноз для жизни благоприятный. Рецидивы заболевания возникают при всех формах экземы и могут приводить к длительной потере трудоспособности, особенно в случаях профессиональной экземы.

Профилактика

При экземе рекомендовано ограничивать контакт с водой, исключать контакты с бытовой химией и другими предполагаемыми аллергенами в быту и на производстве.

Для профилактики обострения необходимо лечение сопутствующей патологии (варикозной болезни, очагов хронической инфекции, глистной инвазии и др.), ограничение психоэмоциональных нагрузок.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Адаскевич В.П., Козин В.М. Кожные и венерические болезни. Учебное руководство — М.: Медицинская литература, 2006. — С. 227–229.

Вульф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология по Томасу Фицпатрику. Атлас-справочник — М.: Практика, 2007. — С. 88–89.

Данилова А.А. Экзема // Consilium medicum. — 1999. — Т. 1. — № 4 — С. 165–168.

Кубанова А.А. Дерматология. Клинические рекомендации — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — С. 3–13.

Кубанова А.А., Кисина В.И. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем — М.: Литтерра, 2005. — С. 404–410.

Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Кожные и венерические болезни. — М.: Медицина, 1999. — С. 804–819.

Цветкова Г.М., Мордовцева В.В., Вавилов А.М., Мордовцев В.Н. Патоморфология болезней кожи — М.: Медицина, 2003. — С. 120–127.

Ruzicka T. Chronic hand eczema — a qiant step forward // Winter academy of dermatology. — Jan. 2008.

Глава 6

Нейродерматозы

6.1. КОЖНЫЙ ЗУД

Зуд — субъективное ощущение, возникающее в результате стимуляции кожи или слизистой оболочки (полость рта, область ануса, уретра, влагалище) каким-либо раздражителем и вызывающее потребность в расчесывании.

Полагают, что специфичных рецепторов, воспринимающих чувство зуда, не существует, поэтому видоизмененное чувство боли при слабых раздражителях ощущается в виде зуда. Отсутствие зуда на участках кожи, лишенных эпителия, свидетельствует о восприятии этого своеобразного ощущения только нервными рецепторами, заложенными в эпидермисе.

Кожный зуд может быть:

- симптомом кожных заболеваний (экзема, крапивница, аллергический дерматит, почесуха, нейродермит, чесотка, педикулез, микозы, красный плоский лишай, псориаз, герпетиформный дерматит Дюринга, лимфомы); системных заболеваний; паранеоплазий; ИППП (хламидиоз, трихомоноз, уреоплазмоз и др.); глистной инвазии;
- проявлением нарушения различного вида обмена (углеводного, липидного, водно-солевого и др.);
- самостоятельным заболеванием — идиопатический зуд;
- проявлением профессиональной патологии — высотная, кессонная болезни.

ЭТИОЛОГИЯ

Причины заболевания — внешние (экзогенные) и внутренние (эндогенные) факторы. К экзогенным относят укусы насекомых, лекарственные препараты, пищевые раздражители, производственные и бытовые средства, метеорологические факторы; к эндогенным — хронические, рецидивирующие заболевания, сенсибилизация, интоксикация.

Причины генерализованного зуда:

- эндокринные болезни и метаболические нарушения (тиреотоксикоз, сахарный диабет, гипотиреоз);
- хроническая почечная недостаточность;
- злокачественные новообразования (лимфомы и лейкозы, миеломная болезнь, другие злокачественные новообразования);
- паразиты: чесотка, платяные вши, анкилостомидозы (анкилостомоз, некатороз, унцинариоз); онхоцеркоз; аскаридоз;
- болезни печени: обструкция желчных путей (рак головки поджелудочной железы), первичный билиарный цирроз, внутрипеченочный холестаз (при беременности);
- болезни крови (эритремия, железодефицитная анемия);

- психические расстройства: преходящие (стресс); постоянные (дерматозойный бред); психогенный зуд (депрессия, тревожные расстройства); невротические экскориации;
- аллергия к лекарственным и наркотическим средствам (ацетилсалициловая кислота, декстран, кодеин, морфин, полимиксин В, скополамин, этанол);
- разные: ксеродермия, старческий зуд, зуд беременных, дерматозы беременных, контакт со стекловолокном; кожные болезни [Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вулф К., Сюрмонд Д., 2007];

Причины локального кожного зуда:

- ИППП (трихомоноз, хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, урогенитальный кандидоз);
- гонорея;
- бактериальный вагиноз (БВ);
- раздражение аногенитальной области калом и мочой;
- применение местных контрацептивных средств (форматекс, презервативы, колпачки и др.);
- глистная инвазия;
- несоблюдение личной гигиены;
- варикозное расширение вен (зуд голеней);
- патомимия (самовредительство).

ПАТОГЕНЕЗ

До сих пор нет окончательного мнения по вопросу о специфичности рецепторов, воспринимающих зуд. Существует предположение, что таковыми служат или свободные нервные окончания, воспринимающие боль, или окончания безмякотных волокон [Скрипкин Ю.К., 2001]. Импульсы, вызывающие ощущение зуда, проводятся в субкортикальные и кортикальные центры по чувствительным безмякотным нервным волокнам типа С. Важная роль в механизмах восприятия зуда принадлежит тактильным рецепторам кожи [Скрипкин Ю.К., 2003].

Большое значение в формировании, длительности и интенсивности зуда отводят нарушению состояния периферических рецепторов; функциональным расстройствам процессов возбуждения и торможения коры головного мозга; диэнцефальным нарушениям; вегетативным дисфункциям; изменениям в медиаторах, нарушению ферментативных процессов (накопление эндопептидазы и других протеолитических ферментов). Часть этих процессов становится не причиной, а следствием длительного интенсивного зуда.

Ученые из Вашингтонского университета нашли ген, отвечающий за возникновение чувства зуда. Они выяснили, что «ген зуда» кодирует рецептор к гастрин-рилизинг пептиду [GRPR). Этот рецептор обнаружен в небольшой популяции нервных клеток спинного мозга, они передают сигналы зуда с кожи в головной мозг.

Исследования проводили на мышах с выключенным геном гастрин-рилизинг пептида. Первоначально ученые изучали реакцию мышей на болевые раздражители, поскольку полагали, что этот ген ответственен за чувство боли. Выяснилось, что мыши без гена гастрин-рилизинг пептида реагировали на боль так же, как их нормальные сородичи, однако при стимуляции гастрин-рилизинг пептидом обычные мыши начинали отчаянно чесаться. Исследователи под руководством Zhou-Feng Chen начали целенаправленно изучать это явление. Обычным мышам и мышам с выключенным геном гастрин-рилизинг пептида ученые вводили различные вещества, вызывающие чувство зуда. При этом мыши с выключенным геном гастрин-рилизинг пептида чесались значительно меньше, чем обычные мыши, что служило подтверждением роли гастрин-рилизинг пептида [Sun Y-G., Chen Z-F., 2007].

КЛАССИФИКАЦИЯ

По предложению F. Hebra в дерматологии различают:

- зуд физиологический, непродолжительный, возникающий как ответ кожи на адекватные раздражения окружающей среды, которые могут вызывать или не вызывать реакцию расчесывания — например, ползанье и укусы насекомых, слабое трение, незначительные изменения давления и температуры;
- зуд патологический, причиной которого становятся патологические изменения в коже или во всем организме, обычно вызывающие сильную потребность расчесывания или попытки избавиться от зуда другими способами.

Четко разграничить патологический и физиологический зуд не всегда возможно.

В зависимости от распространенности зуд бывает универсальный (генерализованный) и ограниченный (локализованный). Наиболее частой локализацией ограниченного зуда становится область наружных половых органов (вульва, мошонка) и анус. Реже заболевание локализуется в области внутренней поверхности бедер, голеней, шеи, головы. Причинами такой локализации зуда могут быть глисты (главным образом острицы), воспалительные изменения слизистой оболочки вульвы, влагалища, прямой кишки, анального кольца, а также вегетоневроз с локальными нарушениями — повышением потоотделения на зудящих участках кожи, нейроэндокринные и другие расстройства [Скрипкин Ю.К., 2003].

Также выделяют следующие виды зуда: сенильный (старческий), высотный, кессонный.

Старческий зуд (*Pruritus nails*) — наблюдают чаще у мужчин в возрасте 60–70 лет в форме мучительных приступов преимущественно в ночное время. Причины старческого зуда: атеросклероз периферических сосудов, атрофические изменения желез внутренней секреции, хронические заболевания.

Высотный зуд — симптом высотной болезни (высотная гипоксия). Высотная болезнь — нарушение функций и структуры органов и систем, возникающие в условиях пребывания человека на высоте. Вызваны недостаточной оксигенацией крови и тканей в связи со снижением парциального давления кислорода во вдыхаемом и альвеолярном воздухе. Развивается в полетах на летательных аппаратах и при «подъемах» в барокамерах на высоты более 4000 м при дыхании воздухом и на высоты 12 000 м и более при дыхании кислородом. На земле при нормальном барометрическом давлении сходное состояние развивается при дыхании газовыми смесями с пониженным содержанием кислорода (14–13% и менее).

Кессонный зуд служит симптомом кессонной болезни, возникающий при погружении в воду у рабочих различных профессий, труд которых связан с пребыванием в условиях повышенного атмосферного давления (водолазы, ныряльщики, рабочие, занятые в строительстве мостовых опор, в возведении фундаментов зданий, в строительстве туннелей метрополитена и др.).

Степень выраженности зуда, как и боли, зависит от интенсивности воздействия раздражителя, сохранности проводящих нервных путей и состояния коркового анализатора. Степень интенсивности зуда можно оценить по последствиям наносимой травмы кожи во время расчесывания — биопсирующий и небиопсирующий зуд.

Небиопсирующий зуд может проявляться в виде зуда-парестезии и мигрирующего зуда. Зуд-парестезия носит чаще ограниченный характер, но может быть и диффузным. Больные определяют его как чувство покалывания, слабого жжения, ползанья мурашек и т.д. Развивается эта форма зуда у пациентов с повышенной болевой чувствительностью кожи и уменьшается при поглаживании или легком давлении на очаг зуда, а также после наложения индифферентных наружных средств. Мигрирующий зуд, возникая на ограниченных участках кожи, склонен перемещаться с одного места на другое. В результате постоянного расчесывания

он может принимать диффузный характер и сопровождаться образованием волдырей. Интенсивность этой формы зуда может быть различной.

Зудом неясного генеза может считаться непрерывный или ежедневно возникающий зуд, существующий не менее 2 нед, причина которого остается неясной. При этом у пациента можно наблюдать экскориации и другие объективные признаки зуда, но их может и не быть. Выделение этих критериев позволяет сразу исключить группу больных с транзиторным зудом, а также тех, у кого диагноз очевиден или быстро подтверждается.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

У большинства больных кожные проявления отсутствуют. У ряда больных из вторичных элементов наблюдают следствия расчесов кожи: экскориации, геморрагические (точечные и линейные) корочки. У части больных с длительным, интенсивным расчесыванием ногти стачиваются, уплощаются, приобретают своеобразный, как бы «полированный» вид. Интенсивность зуда варьирует от слабого до весьма значительного, вызывающего нарушение сна и расстройства нервной системы [Скрипкин Ю.К., 2003, 2006]. У некоторых пациентов длительное и интенсивное расчесывание ограниченных участков кожи приводит к появлению застойной эритемы, стойкой инфильтрации кожи, отрубевидному шелушению, подчеркнутости кожного рисунка (так называемой лихенификации), гипер- или гипопигментации (*Lichen simplex chronicus Vidal*). Возможно присоединение вторичной инфекции. Бессонница, повышенная утомляемость, раздражительность, постоянный зуд приводят к снижению работоспособности и жизнедеятельности пациента.

ДИАГНОСТИКА

Основывается на тщательно собранном анамнезе, выявлении причины зуда, субъективных ощущениях, объективных проявлениях вторичных симптомов (экскориации, геморрагические корки, «полированные», сточенные ногти), нарушении сна, работоспособности и психического состояния больного.

ЛЕЧЕНИЕ

Направлено на устранение причины кожного зуда. Назначение гипоаллергенной диеты, противозудных, антигистаминных препаратов, десенсибилизирующей терапии. При изнурительном зуде и нарушении психического состояния больным назначают психотропные препараты. Местно применяют противозудные средства на основе мазей и кремов, чтобы не пересушивать кожу. Выраженное противозудное действие оказывают кремы и мази, содержащие глюкокортикоидные препараты, противозудные вещества (дифенгидрамин, бензокаин, рацементол, тимол, хлорпромазин). Применяют ультрафиолетовое облучение, магнитотерапию, лазеротерапию и оксигенотерапию, диадинамические токи Бернара, лучи Букки, гипноз. При ограниченном зуде назначают фонофорез с гидрокортизоном и аевитом. Благоприятное действие оказывают душ, баня, лечебные ванны, морские купания, курортное лечение с применением сульфидных, радоновых, жемчужных ванн [Скрипкин Ю.К., 2003].

ПРОФИЛАКТИКА

Заключается в общем укреплении организма методами физической культуры, закаливании, рациональном питании, лечении сопутствующей, хронической патологии, соблюдении личной гигиены.

6.2. АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

Атопический дерматит — генетически обусловленное, хроническое, рецидивирующее заболевание кожи, клинически проявляющееся первично возникающим

зудом, воспалением, лихеноидными папулами (в младенчестве — папуловезикулами) и лихенификацией. В основе патогенеза атопического дерматита лежит измененная реактивность организма, обусловленная иммунологическими и неиммунологическими механизмами. Заболевание часто протекает на фоне аллергического ринита, астмы или поллиноза.

Термин «атопия» (от греч. *atopos* — необычный, чуждый) впервые был введен Кока в 1922 г. для определения наследственных форм повышенной чувствительности организма к различным воздействиям внешней среды.

По современным представлениям, под термином «атопия» понимают наследственную форму аллергии, которая характеризуется наличием реагиновых антител класса IgE. Причины развития атопического дерматита полностью не ясны, и это находит отражение в отсутствии общепринятой терминологии. «Атопический дерматит» — термин, наиболее распространенный в мировой литературе. Используют также следующие синонимы: конституциональная экзема, пруриго Бенье и конституциональный нейродермит.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Недавние эпидемиологические исследования, проведенные за рубежом, позволили получить представление о распространении атопического дерматита в разных районах земного шара и в различных этнических группах.

Заболеваемость атопическим дерматитом достигает 15,0 и более на 1000 населения; последние исследования показывают ее рост во всем мире. Так, например, если в период с 1960 г. по 1964 г. в Дании среди близнецов в возрасте до 7 лет заболеваемость составила 3%, то уже в период с 1975 г. по 1979 г. — 12%. Исследование, проведенное в Швеции среди учащихся школ, показало распространение атопического дерматита в 1979 г., равное 7%, а в 1991 г. —18%.

Было показано, что одним из достоверных факторов риска заболевания была неблагоприятная экологическая обстановка внутри помещений и загрязнение окружающей среды. Кроме того, возможным объяснением продолжающегося роста распространения атопического дерматита признают усиление воздействия домашней пыли и компонентов пищи, снижение продолжительности грудного вскармливания и повышение внимания к этому заболеванию со стороны родителей и докторов. Однако, по данным J. Kay и соавт., при обследовании 1077 детей различных этнических групп и социальных слоев продолжительность грудного вскармливания особенно не влияет на развитие атопического дерматита.

В работах финских авторов показан рост заболеваемости атопическим дерматитом с 4,3% в 1980 г. [Poysa L. et al.] до 9,7% в 1990 г. [Varjonen E. et al.]. При этом наиболее высокие показатели были в урбанизированных районах, а наименьшие — в сельской местности.

Влияние принадлежности к различным расово-этническим группам на распространение атопического дерматита неоднозначно. R. Neame и соавт. при обследовании 322 детей 13,4% диагностированных случаев атопического дерматита выявляли у выходцев из Азии и у 14,1% детей, принадлежащих другим этническим группам.

При обследовании 693 подростков, учащихся школ в Лондоне, атопический дерматит выявили у 16,3% лиц негроидной расы, выходцев из Карибского бассейна; у 8,8% детей — уроженцев Азии; у 8,7% лиц белой и у 4,7% черной рас — уроженцев Африки. Казалось бы, можно предположить, что атопический дерматит развивается чаще у мигрантов, приехавших в развитые урбанизированные страны из-за контакта с новыми или более сенсибилизирующими аллергенами. Однако только этими причинами невозможно объяснить этнических различий, поскольку оказалось, что в данном исследовании все дети черной расы карибского происхождения были рождены в Великобритании. Скорее всего, существуют некоторые различия

генетического характера повышенной чувствительности представителей разных рас к одинаковым условиям окружающей среды.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология и патогенез атопического дерматита во многом еще остаются неясными. Большое распространение получила теория аллергического генеза, которая связывает появление заболевания с врожденной сенсибилизацией и способностью к образованию реагиновых (IgE) антител. У больных атопическим дерматитом резко повышено содержание общего IgE, включающего в себя как антигенспецифичные IgE-антитела к различным аллергенам, так и молекулы IgE. Роль пускового механизма играют проникающие через слизистую оболочку повсеместно распространенные аллергены.

Среди этиологических факторов развитие заболевания связывают с сенсибилизацией к пищевым аллергенам, особенно в детском возрасте. Это обусловлено нарушением функций пищеварительного тракта (врожденными и приобретенными), неправильным вскармливанием, ранним введением в рацион питания высокоаллергенных продуктов, кишечным дисбиозом, нарушением цитопротективного барьера, что способствует проникновению антигенов из пищевой кашицы через слизистую оболочку во внутреннюю среду организма и формированию сенсибилизации к пищевым продуктам.

Сенсибилизация к пыльцевым, бытовым, эпидермальным и бактериальным аллергенам более характерна в старшем возрасте.

Однако реагиновый тип аллергической реакции не единственный в патогенезе атопического дерматита. Наибольший интерес в последние годы привлекают нарушения в клеточно-опосредованном звене иммунитета.

После принятия термина «атопический дерматит» как общепринятого и разработки его диагностических критериев многие исследователи приступили к изучению патогенеза заболевания и его иммунологических феноменов. Наибольший прогресс в изучении атопического дерматита был достигнут после открытия Th_1/Th_2-парадигмы Mosmann. Какое-то время атопический дерматит рассматривали только как Th_2-зависимый процесс, однако очевидное участие γ-ИФН в патогенезе заставило исследователей атопического дерматита искать новые концепции иммунопатогенеза. В настоящее время предлагают двухступенчатую иммунологическую модель атопического дерматита. Кроме того, остается актуальным учение о наличии разных клинико-иммунологических типов заболевания.

Иммунологическая природа как патогенетическая основа атопического дерматита в наши дни не вызывает сомнения. Это, в частности, доказано клиническими наблюдениями атопического дерматита после пересадки костного мозга от больных с атопической предрасположенностью и у больных с тяжелыми дефектами Т-клеточного иммунитета.

Общая характеристика картины периферической крови во многих случаях атопического дерматита представляется следующей: повышенное содержание IgE, эозинофилия, увеличение популяций CD23 моноцитов и лимфоцитов с фенотипом Th_2 (продуцирующих ИЛ-4, ИЛ-5), сокращение популяций $CD8^+$ лимфоцитов и с фенотипом Th_1 (продуцирующих γ-ИФН), активированное состояние макрофагов, сопровождающееся активным синтезом ГМ-КСФ, простагландина Е, ИЛ-10; повышенное содержание растворимых молекул ИЛ-2, Е-селектина, VCAM-1, ICAM-1, катионных белков эозинофилов; повышение спонтанного выброса гистамина базофилами.

Клиническую, гистологическую, а в последнее время и иммунологическую картину атопического дерматита рассматривают в контексте острой и хронической фаз заболевания по сравнению с участками неизмененной кожи.

В патогенезе атопического дерматита принимают участие цитокины с противоположным действием, продуцируемые антагонистическими популяциями Th_1- и Th_2-лимфоцитов. В то же время на всех стадиях атопического дерматита, не исключая периода внешнего благополучия, Т-лимфоцитарная инфильтрация и экспрессия цитокинов 2-го типа ИЛ-4/ИЛ-13 сохраняется.

Выделяют разные причины, обусловливающие сдвиг иммунологических реакций в сторону Th_2-звена. Прежде всего следует отметить наследственные факторы. Всего известно около 20 генов, ассоциируемых с атопической предрасположенностью. Особый интерес заслуживает область на хромосоме 5 (5q31-33), содержащая кластер генов ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и ГМ-КСФ (цитокины, характеризующие Th_2-профиль). Установлены ассоциации аллергических заболеваний с маркерами ИЛ-4 и высоким содержанием IgE. Местные факторы, обусловливающие дифференцировку Th_0-клеток в Th_2, включают цитокиновое окружение, тип антигена, воздействие разных гуморальных компонентов.

На формирование Th_1-фенотипа оказывает стимулирующее влияние ИЛ-12, образуемый макрофагами, дендроцитами и эозинофилами. Рецептор ИЛ-12β2 содержится только на Th_1, но не на Th_2-клетках. Отрицательное влияние на образование Th_1-фенотипа, экспрессию ИЛ-12β2 и продукцию γ-ИФН оказывает ИЛ-4, преобладающий в острой стадии. Доказано, что клетки с фенотипом Th_2 начинают продуцировать γ-ИФН под действием ИЛ-12 и вызывают повреждение кератиноцитов под влиянием разных микробных антигенов и суперантигенов. К гуморальным факторам среды относят также ИЛ-10 и простагландин E_2, подавляющие синтез γ-ИФН. Моноциты больных атопическим дерматитом обладают высокой активностью cAMP-фосфодиэстеразы, способствующей продукции ИЛ-4, ИЛ-10, простагландина E_2 и IgE. Вспомогательная стимуляция при распознавании MHC-антигена обеспечивается в случае Th_2-ответа взаимодействием рецептора $CD28^+$ Т-клеток и молекулы B7-2 на В-лимфоцитах и клетках Лангерганса. Экспрессия B7-2 на Т-клетках у больных атопическим дерматитом выше, чем у здоровых, и коррелирует с уровнем IgE.

Основные события в патогенезе атопического дерматита протекают под влиянием IgE, который образуется плазматическими (дифференцированными) В-клетками при Th_2-реакциях под влиянием ИЛ-4 и ИЛ-13. Среди опосредованных IgE реакций выделяют две фазы — раннюю и позднюю.

В ранней фазе, развивающейся спустя 15–60 мин после повторного контакта с аллергеном, тучные клетки, несущие высокоаффинный рецептор IgE (FcεR I типа, FcεRI), выбрасывают гистамин, протеазы, образуют и выделяют лейкотриены, простагландины, цитокины (в частности, ИЛ-1 и ФНО-α) и факторы хемотаксиса. Эти реакции способствуют расширению и повреждению сосудов, притоку клеток крови, а клинически проявляются зудом и отеком. Через рецептор FcεRI, а также некоторые внутренние механизмы опосредуется блокада апоптоза на эозинофилах и клетках моноцитарного ряда, что может потенцировать их влияние.

В поздней фазе, развивающейся через 3–4 ч после описываемых событий, экспрессия молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин) лейкоцитов приводит к их притоку и накоплению. В ткани в течение первых 8 ч обнаруживают сначала нейтрофилы, затем, спустя сутки от начала поздней фазы, эозинофилы и моноциты. Среди клеток поздней фазы отмечают экспрессию в основном цитокинов Th_2-типа (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ГМ-КСФ). Эти цитокины стимулируют развитие эозинофилии в крови и формирование инфильтрата.

Клетки Лангерганса, несущие FcεRI, способны представлять аллергены Th_2-лимфоцитам, а макрофаги и эозинофилы через низкоаффинные рецепторы IgE (FcεR II типа, FcεRII или CD23) обеспечивают образование лейкотриенов, факторов хемотаксиса, ИЛ-1 и ФНО-α.

Транспорт Т-лимфоцитов в кожу осуществляется с помощью хомингового рецептора CLA (кожный лимфоцитарный антиген), взаимодействующего с Е-селектином эндотелиоцитов в дерме. Экспрессия CLA усиливается под влиянием ИЛ-12, ФНО-β и ИЛ-6. Бактериальные суперантигены стимулируют ИЛ-12 и способствуют экспрессии CLA лимфоцитами, а за счет макрофагальных ИЛ-1 и ФНО-α — Е-селектина эндотелиоцитами. Эта система приводит к активному транспорту лимфоцитов, эозинофилов и макрофагов в очаг поражения, вызывая повреждение кератиноцитов. Доказано, что лимфоциты больных атопическим дерматитом содержат значительно большее количество CLA, чем лимфоциты больных бронхиальной астмой.

Через 24 ч после контакта с аллергеном количество мРНК цитокинов Th_2-профиля резко сокращается, а через 48–72 ч отмечают повышение экспрессии γ-ИФН клетками инфильтрата. Экспрессии γ-ИФН предшествует пик экспрессии ИЛ-12, синтезируемого макрофагами, эозинофилами и дендроцитами. Существует мнение, что появление γ-ИФН связано с активизацией у больных атопическим дерматитом в хронической стадии клеток Лангерганса в эпидермисе, а макрофагов и эозинофилов — в дерме. Выявляемая экспрессия γ-ИФН у 80% больных АД коррелирует с тяжестью заболевания и снижается при успешном лечении.

Действие γ-ИФН заключается в индукции апоптоза и повреждении кератиноцитов, вследствие чего развиваются спонгиоз и акантоз, обусловливающие клинические проявления атопического дерматита. Кератиноциты больных атопическим дерматитом несут рецепторы апоптоза Fas-R (CD95), а Т-лимфоциты инфильтрата имеют лиганд Fas-L. Их взаимодействие в настоящее время рассматривают как единственный или главный механизм повреждения Т-клетками кератиноцитов при атопическом дерматите. В то же время известны и проапоптотические эффекты ГМ-КСФ в отношении кератиноцитов.

В последнее время установлено, что $CD8^+$-клетки, экспрессирующие маркер миграции в кожу — CLA, могут обусловливать эозинофилию и повышение уровней IgE при атопическом дерматите в той же степени, что и $CD4^+$-клетки. Активированные клетки с фенотипом $CLA^+CD45R0^+$, т.е. эффекторы, или клетки памяти, вне зависимости от фенотипа по CD4/CD8 могут играть ключевую роль при атопическом дерматите. Их влияние на процессы апоптоза у эозинофилов и синтез IgE В-клетками определяется преимущественно цитокинами ИЛ-5 и ИЛ-13, а не ИЛ-4 или γ-ИФН. Таким образом, в развитии атопического дерматита принимают участие разные популяции иммунокомпетентных клеток и разные, нередко противоположные по механизму действия факторы.

Часть больных атопическим дерматитом имеет клинико-иммунологическую картину, отличную от классической формы заболевания. Во многих случаях атопический дерматит постоянно протекает без повышения уровня IgE в крови. Состав инфильтрата и картина периферической крови у части больных также иные. Эти данные привели разных исследователей к гипотезе о гетерогенности атопического дерматита и наличии разных клинико-иммунологических типов заболевания.

Гипотеза была впервые подтверждена в работах Ю.В. Сергеева [1987–1990]. С помощью кластерного и пошагового дискриминантного математического анализа была разработана иммунологическая классификация атопического дерматита, включающая 4 типа. Для первого типа характерно повышение числа $CD8^+$-лимфоцитов при нормальных уровнях IgE. Для второго типа характерно высокое содержание IgE, нормальное количество $CD4^+$- и $CD8^+$-лимфоцитов. Для третьего — вариабельность концентраций IgE и высокое содержание $CD4^+$-лимфоцитов; для четвертого — значительные вариации IgE при снижении $CD4^+$- и $CD8^+$-лимфоцитов. Иммунологические варианты коррелировали с клиническими особенностями течения атопического дерматита.

После открытия Th_1- и Th_2-типов парадигмы учение о гетерогенности атопического дерматита какое-то время не привлекало внимания. Разные, нередко противоположные иммунологические феномены атопического дерматита объясняли не гетерогенностью, а фазовым течением процесса. Однако объяснить наличие вариантов течения атопического дерматита только фазными механизмами не удалось.

Через 8 лет зарубежные и отечественные исследователи вернулись к теории гетерогенности атопического дерматита. Отчасти этому способствовала критика строго полярной Th_1/Th_2-концепции, выявление клеток со смешанным и недифференцированным фенотипом (так называемые Th_3), установление роли $CD8^+$-лимфоцитов как равноправных участников патогенеза.

В 1998 г. Н.В. Кунгуров, а в 1999 г. Fabrizi и соавт. предложили свои классификации атопического дерматита, состоящие также из 4 типов.

Общим в этих классификациях стало наличие IgE-зависимого (преимущественно I тип гиперчувствительности), клеточного (преимущественно IV тип гиперчувствительности) и смешанного, а также недифференцированного вариантов атопического дерматита. Данные классификации, несмотря на остающиеся неразрешенными многие спорные вопросы, указывают на необходимость избирательного подхода к оценке состояния больного и принятию терапевтического решения. В частности, оптимизация иммунокорригирующей терапии в зависимости от преобладающего клинико-иммунологического варианта атопического дерматита.

Показано, что у больных атопическим дерматитом развивается дисбаланс Th_1/Th_2-лимфоцитов, нарушение фагоцитоза, других неспецифических факторов иммунитета, барьерных свойств кожи. Это объясняет подверженность больных атопическим дерматитом различным инфекциям вирусного, бактериального и грибкового генеза.

Иммуногенез атопического дерматита определяется особенностями генетически запрограммированного иммунного ответа на антиген под воздействием различных провоцирующих факторов. Длительная экспозиция антигена, стимуляция Th_2-клеток, продукция аллерген-специфических IgE-антител, дегрануляция тучных клеток, эозинофильная инфильтрация и воспаление, усиливаемые повреждением кератиноцитов вследствие расчесов — все это приводит к хроническому воспалению в коже при атопическом дерматите, которое играет важнейшую роль в патогенезе кожной гиперреактивности.

Вызывает интерес и гипотеза о внутридермальном всасывании стафилококковых антигенов, которые обеспечивают медленное освобождение из тучных клеток гистамина или прямо, или через иммунные механизмы. Большую роль в патогенезе могут играть нарушения в вегетативной нервной системе.

Характерны для атопического дерматита белый дермографизм и извращенная реакция на внутрикожное введение ацетилхолина. За этими изменениями кожи кроется, очевидно, основной биохимический дефект, суть которого во многом еще не ясна. У больных атопическим дерматитом измененную реактивность объясняют также неустойчивыми адренергическими влияниями. Эту неустойчивость рассматривают как результат врожденной частичной блокады β-адренергических рецепторов в тканях и клетках у больных с атопией. Вследствие этого отмечено существенное нарушение в синтезе цАМФ.

Существенное место в патогенезе атопического дерматита отводят эндокринопатиям, различным видам нарушений обмена веществ. Велика роль ЦНС, что признавалось и признается в настоящее время и находит отражение в нервно-аллергической теории происхождения атопического дерматита.

Все изложенное делает понятным, почему атопический дерматит развивается на фоне разнообразных и взаимообусловленных иммунологических, психологических, биохимических и многих других факторов.

Нейровегетативные нарушения

Мультифакториальный патогенез атопического дерматита подтверждает также наличие группы факторов, способствующих не только более раннему его проявлению, но и тяжелому течению и поддержанию заболевания, даже тогда, когда сенсибилизация к релевантным (виновным) аллергенам выражена не резко или их воздействие вовсе устранено в ходе лечения. Такой подход заставляет клиницистов учитывать все стороны патогенеза атопического дерматита, без чего часто терапия оказывается неэффективной.

Известно, что активация иммунокомпетентных клеток и последующая фаза патофизиологического процесса при аллергии находятся под контролем нейровегетативной регуляции. Термин «нейровегетативная» подразумевает изменения в сфере вегетативной регуляции на надсегментарном уровне. Если использовать классификацию вегетативных нарушений, предложенную А.М. Вейном, то вегетативные изменения при атопических заболеваниях у детей можно отнести к надсегментарным, вторичным, соматическим.

Считают общепризнанным у детей с атопическим дерматитом преобладание парасимпатического (холинергического) звена вегетативной регуляции, проявляющегося ваготонией как одним из маркеров атопических заболеваний. Чаще всего описывают астеновегетативный синдром, сочетающийся, в особенности у подростков, с различного рода психовегетативными расстройствами.

Показано, что у детей с диффузным атопическим дерматитом снижен порог чувствительности к различным стрессорным влияниям. Дополнительными триггерными факторами обострения могут быть страх, перенапряжение, перевозбуждение, нередко наблюдаемые у детей с длительно протекающими обширными поражениями кожного покрова, сопровождающимися выраженной лихенификацией и зудом.

Значение психонейроиммунных взаимодействий в патогенезе атопического дерматита следует рассматривать с новых позиций на основании открытия материальных субстратов, обеспечивающих эти взаимодействия. Доказано, что основным биохимическим субстратом нейроиммунного взаимодействия служат нейропептиды, выступающие в роли и нейротрансмиттеров, и гуморальных факторов, которые образуются в организме из соответствующих предшественников или продуцируются окончаниями нервных волокон. Последние обозначают как С-волокна, они представляют вегетативные нервные волокна так называемой «нехолинергической-неадренергической» иннервации. Периферические окончания чувствительных С-волокон, входящих в структуру «органов-мишеней» аллергии (при атопическом дерматите — кожный покров), способны воспринимать различные стимулы: температурные воздействия, давление, раздражение различными веществами, — и передавать информацию в ЦНС. В ответ на раздражение в С-концевых волокнах выделяются нейропептиды: субстанция Р, кальцитонин-геноподобный пептид, нейротензины А и В. Результатом так называемого аксон-рефлекса становится вазодилатация, проявляющаяся эритемой.

Участие пептидергической нервной системы в манифестации атопического дерматита обусловлено и анатомической связью между клетками Лангерганса, кровеносными сосудами и С-окончаниями нервных волокон. Нейропептиды участвуют и в иммунологической, и в патохимической фазах аллергического воспаления, а также индуцируют высвобождение гистамина из мастоцитов кожи. Дегранулирующее действие пептидов наблюдают даже при тех ситуациях, когда тучные клетки сенсибилизированы к соответствующему антигену, анти-IgE-антителам, С5а-фракции комплемента. Это положение становится особенно важным, когда речь заходит об условно-рефлекторном закреплении пептидергической реакции на раздражение в отсутствие сенсибилизации к определенным антигенам или при ее редукции. Это подтверждает важную мысль о возможности условно-

рефлекторного закрепления атопически подобной реакции у детей с атопическим дерматитом и ее поддержания даже при снижении степени сенсибилизации или устранении аллергена.

Медиаторы воспаления

Основные медиаторы, имеющие при атопическом дерматите ключевое значение, условно можно разделить на клеточные и нейромедиаторы. Первые, в свою очередь, разделяют на запасаемые и незапасаемые медиаторы аллергии. Основной представитель запасаемых медиаторов — гистамин. Механизм действия гистамина на эффекторный орган проявляется повышением проницаемости сосудов и выраженным сокращением гладкой мускулатуры. Среди незапасаемых медиаторов основное значение имеют лейкотриены С4, D4, E4, B4. Первые три обладают свойством вызывать выраженное сокращение гладкой мускулатуры, спазм кровеносных сосудов. В отличие от них лейкотриен В4 — мощный хемотаксический фактор для нейрофилов, эозинофилов, моноцитов, фибробластов, т.е. активирует клетки, участвующие в воспалении.

Основными группами медиаторов воспаления в коже служат биогенные амины (гистамин, серотонин), плазменные соединения (система кининов) и гемостаз, фибринолиз, компоненты комплемента, производные арахидоновой кислоты (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, хемотаксические липиды), кислородные радикалы, гидроперекиси липидов и др. Указанная последовательность расположения групп медиаторов отражает их место в развитии аллергического повреждения кожи.

Высвобождение гистамина наряду с выделением нейропептидов — одна из первых реакций ткани на повреждение. Его эффекты проявляются уже через несколько секунд после действия повреждающего агента, в результате чего очень быстро развивается вазодилатация и появляется первая волна увеличения проницаемости микрососудов. Вследствие быстрого разрушения гистамина его действие вскоре прекращается, и изменения микроциркуляции поддерживают уже другие медиаторы. Включение кининов (брадикинин и каллидин) означает начало функционирования второго каскада медиаторов, приводящее к активации плазменных и клеточных протеолитических ферментов. При этом кинины повышают проницаемость микрососудов и усиливают экссудацию, вызывают болевую реакцию и сокращение гладких мышц.

Среди нейропептидов ведущую роль в развитии воспаления отводят субстанции Р, способствующей формированию отека, высвобождению гистамина из тучных клеток кожи, повышенной проницаемости сосудов, генерации вновь синтезируемых медиаторов — лейкотриенов (В4 и С4). Кроме того, субстанция Р оказывает прямое действие на сосуды, увеличивая их проницаемость, что не ингибируется антигистаминными препаратами. Последний факт объясняет слабую эффективность антигистаминных препаратов у больных атопическим дерматитом с повышенным уровнем субстанции Р. Морфологический анализ кожных биоптатов, взятых у больных атопическим дерматитом, показывает повышенное количество нервных волокон, выделяющих субстанцию Р. В результате аксон-рефлекса в С-окончаниях нервных волокон «органов-мишеней» происходит одновременное высвобождение нескольких медиаторов, обладающих синергическим действием между клеточными медиаторами и нейромедиаторами.

Роль различных факторов в этиологии и патогенезе атопического дерматита

Наследственная предрасположенность, выраженные нарушения центральной и вегетативной нервных систем, расстройства деятельности внутренних органов, обменные, нейрогуморальные, нейрососудистые изменения, аллергизация организма, нерациональное питание, интоксикации, влияние неблагоприятных фак-

торов окружающей среды обусловливают возникновение и хроническое течение атопического дерматита.

В одних исследованиях говорится о ведущей роли нервно-эндокринных нарушений в патогенезе атопического дерматита, в других на первое место ставят генетически опосредованную ферментопатию, желудочно-кишечные дисфункции, выраженные эндогенные интоксикации свидетельствуют о многообразии патогенетических механизмов атопического дерматита.

Роль генетических механизмов

Ведущую роль в этиологии и патогенезе атопического дерматита отводят генетической предрасположенности. Считается, что наследуется патологический характер функционирования различных систем организма — нервной, иммунной, пищеварительной и т.д.

Обнаружение предрасполагающего гена в хромосоме llqlS у пациентов с бронхиальной астмой позволило подтвердить генетическую предрасположенность к атопии дыхательных путей. У больных атопическим дерматитом не обнаружили связи с этим геном. Но многочисленные исследования, проведенные в разных странах, подтвердили генетическую основу атопического дерматита. Предполагают аутосомно-доминантный тип наследования.

M. Uehara и C. Kimura показали, что 60% детей, родители которых болеют атопическим дерматитом, также страдают этим заболеванием: атопический дерматит развивается у 81% детей, если больны оба родителя, у 59% — если один из родителей болен атопическим дерматитом, а другой имеет признаки атопии дыхательных путей, и у 56% — когда болен только один родитель.

У больных атопическим дерматитом 42% родственников первого колена также болеют этим заболеванием, а 28% страдают атопией дыхательных путей. У лиц, страдающих респираторной атопией, не имеющих каких-либо кожных проявлений, 43% родственников также имеют дыхательную атопию, а 12% больны атопическим дерматитом. Различные проявления аллергии установлены в фамильном анамнезе 35,5% больных атопическим дерматитом, в личном и фамильном анамнезе — у 47,6% больных. Дети, у которых один из родителей болен атопическим дерматитом, имеют более высокий генетический риск этого заболевания (отношение шансов 3,4) по сравнению с детьми, у которых один родитель страдает аллергическим ринитом (отношение шансов 1,4) или астмой (1,5).

Обследование близнецов показало, что монозиготные близнецы более конкордантны по атопическому дерматиту (0,75), чем дизиготные (0,25). Более того, риск развития атопического дерматита у одного из дизиготных близнецов, если второй болен атопическим дерматитом, эквивалентен риску у неблизнецов.

Функциональные нарушения нервной системы

В отечественной литературе подчеркивают ведущую роль разнообразных нервных нарушений в этиологии и патогенезе атопического дерматита. Это не исключает роль других факторов в механизмах развития патологического процесса. Наоборот, такие процессы, как аллергия, аутоинтоксикация, патологические изменения со стороны внутренних органов и различных физиологических систем, подчиняясь неврогенному влиянию, в свою очередь оказывают воздействие на ЦНС.

Значительная роль принадлежит функциональным нарушениям корковой нейродинамики. Эти нарушения могут возникнуть первично под влиянием психогенных факторов, длительных отрицательных эмоций или развиться под влиянием внешней среды на периферический отдел кожного анализатора. В качестве пускового фактора воздействия на нервную систему следует отметить роль стресса как фактора, индуцирующего и поддерживающего патологический процесс в орга-

низме. Так, например, в неблагополучных семьях создаются условия для хронизации болезни, депрессия и страх могут стать пусковыми агентами заболевания или осложнить течение болезни, снизить порог чувствительности для зуда. Существенную роль играет состояние диэнцефальной области, изменения в которой приводят к функциональным нарушениям в вегетативной нервной системе и эндокринных органах. Эти нарушения, как уже отмечалось, также играют огромную роль в патогенезе атопического дерматита, влияя по механизму обратной связи на психический и неврологический статус больного, замыкая, таким образом, патологический круг причинно-следственных связей.

Роль различных провоцирующих факторов

Исходя из изложенного, можно предположить, что различные воздействия окружающей среды определяют фенотипическое выражение генетически обусловленной предрасположенности к атопическому дерматиту. M. Mogten и соавт. недавно сделали детальный обзор триггерных факторов, к которым отнесли контактные и ингаляционные аллергены, компоненты пищи, микроорганизмы, половые гормоны, стрессорные факторы, потоотделение и климат.

Ослабление барьерной функции кожи и аллергическая направленность кожных реакций приводит к усилению раздражающего действия контактных раздражителей и аллергенов, среди которых наиболее часто упоминаются шерсть, детергенты, дезинфектанты, никель, кобальт, ароматизаторы, ланолин, латекс, антибиотики и даже местные глюкокортикоиды. Среди ингаляционных триггерных факторов чаще всего отмечают домашнюю пыль, пыльцу цветущих растений, плесень и перхоть человека и домашних животных. Особенно хочется остановиться на аллергии к домашней пыли, а правильнее, наверное, — к компонентам домашней пыли, поскольку она обладает множественной аллергенностью. В домашней пыли могут содержаться все упомянутые ингаляционные аллергены: и пыльца, и плесень, и в большом количестве перхоть и шерсть домашних животных, фрагменты насекомых.

Развитие аллергии к домашней пыли у больных атопическим дерматитом впервые было установлено в 1932 г., когда наблюдали клиническое выздоровление больного атопическим дерматитом в результате смены жилища и переезда его в комнату, свободную от пыли. В 1964 г. было установлено, что в пыли живут клещи домашней пыли, а в 1969 г. установили, что основным источником аллергенов в домашней пыли служит клещ *Dermatophagoides pteronyssinus*. Основной аллергенностью обладают фекалии клеща. Клещи домашней пыли хорошо развиваются в настенных коврах, в условиях повышенной влажности и при температуре 17–24 °С. Основными источниками клещей становятся постельные принадлежности, обивка мебели и ковры. Клещи питаются чешуйками кожи человека. Следовательно, получается замкнутый круг — в матрасах больных атопическим дерматитом обнаруживают гораздо большее количество клещей, чем в матрасах здоровых людей при наличии одинаковых жилищных условий. M. Colloff считает, что чешуйки кожи больных атопическим дерматитом обладают бóльшими питательными свойствами, чем чешуйки кожи других людей. Обострения атопического дерматита, вызванные воздействием клещей домашней пыли, связаны и с их вдыханием и непосредственным контактом.

Помимо показанного ранее уменьшения тяжести заболевания при переселении пациентов в помещения, свободные от пыли, роль клещей домашней пыли при атопическом дерматите подтверждают также высокие уровни IgE и IgG, специфический ответ к антигенам клещей, положительные аппликационные кожные пробы на их антигены и клиническое улучшение при иммунотерапии с использованием комплексов аллерген-антитела. Мероприятия по устранению из жилищ клещей домашней пыли, регулярная чистка ковров с применением акарицидных составов,

использование гипоаллергенных покрывал, увлажнителей и фильтров воздуха, стирка белья в горячей воде — создавали более благоприятные условия для течения атопического дерматита.

Определенную роль в качестве триггерных факторов играет микробная флора — *Staphylococcus aureus*, *Pityrosporum ovale*, *Candida*, инфекция верхних дыхательных путей. Это подтверждают положительные результаты иммунных тестов, а также обнаружение специфических IgE к указанной флоре.

Роль половых гормонов подтверждают обострениями или ремиссиями, которые возникают в зависимости от стадии месячного цикла, в период беременности и менопаузы.

Роль климатических условий подтверждают часто сезонным течением атопического дерматита.

Недавние исследования показали, что значительная роль в развитии атопического дерматита принадлежит нарушению продукции γ-ИФН, о чем подробнее будет сказано далее.

Особенно хочется остановиться на роли пищевых факторов, пищевого рациона, аллергии к пищевым продуктам в этиологии и патогенезе атопического дерматита.

Отмечают огромную роль врожденной, генетически опосредованной ферментопатии пищеварительной системы, создающей состояние выраженной эндогенной интоксикации. Ферментная недостаточность желудка и кишечника, сопровождающаяся дисбактериозом, дискинезией желчевыводящих путей проявляется недостаточным, патологическим усвоением важнейших ингредиентов пищи и синтезом аутоагрессивных комплексов токсического и аутоаллергического характера.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Ведущая роль в развитии атопического дерматита у детей принадлежит эндогенным факторам (наследственность, атопия, гиперреактивность кожи), которые в сочетании с различными экзогенными факторами приводят к клинической манифестации заболевания.

Эндогенные факторы

У 80% детей, страдающих атопическим дерматитом, отмечают отягощенный по аллергическим заболеваниям анамнез (нейродермит, пищевая аллергия, поллиноз, бронхиальная астма, рецидивирующие аллергические реакции и пр.). Чаще выявляют связь с атопическими заболеваниями по линии матери (60–70%), реже — по линии отца.

В настоящее время общепризнанно, что в основе развития атопического дерматита лежит генетически детерминированная (мультифакториальный полигенный тип наследования) особенность иммунного ответа организма. Характерной чертой такого генотипа признана поляризация иммунного ответа в пользу преобладания и преимущественного активирования Th_2-лимфоцитов, сопровождаясь гиперпродукцией общего IgE и специфических IgE-антител. Наряду с этим атопический генотип нередко включает неиммунные генетические детерминанты, в частности повышенный синтез провоспалительной химазы тучных клеток, обусловливающий гиперреактивность кожи. Именно склонность к гиперреактивности кожи зачастую становится фактором, который определяет реализацию атопической болезни в виде атопического дерматита.

Наконец, нельзя исключать возможность приобретенной «поломки» иммунного ответа (сходной с атопическим генотипом) или спонтанной мутации в результате неадекватного воздействия на растущий и формирующийся организм ребенка различных стрессовых ситуаций (болезни, химические, физические, психоэмоциональные и другие воздействия).

Экзогенные факторы

Факторы, вызывающие обострение атопического дерматита (причинные, или триггеры).

Пищевые аллергены

У большинства детей первых лет жизни атопический дерматит становится следствием пищевой аллергии. Этиологический спектр ее в этом случае достаточно широк. Практически любой пищевой продукт может быть причиной аллергических реакций. Характер пищевой сенсибилизации существенно зависит от возраста ребенка. Так, у детей первого года жизни наиболее частыми причинами развития атопического дерматита становятся белки коровьего молока, злаков, яиц, рыбы и морепродуктов, а также сои (табл. 6-1).

Таблица 6-1. Пищевые продукты, этиологически значимые для детей первого года жизни, страдающих атопическим дерматитом

Пищевой продукт	Аллерген (антиген)	Частота выявления, %
Коровье молоко	Казеин, бычий сывороточный альбумин, β-лактоглобулин, α-лактальбумин	79–89
Яйцо	Овальбумин, овомукоид	65–70
Злаки	Глютен, гордеин	30–40
Соя	S-Белок	20–25
Рыба	М-Паральбумин	90–100
Овощи и фрукты красной или оранжевой окраски	Гаптены	40–45

Выделяют большую группу продуктов, обладающих высокой сенсибилизирующей активностью, которые при регулярном или чрезмерном употреблении могут способствовать развитию пищевой аллергии, включая яйца, рыбу, морепродукты, икру, какао, шоколад, грибы, мед, морковь, томаты. К продуктам со средней аллергизирующей активностью относят персики, абрикосы, клюкву, бананы, зеленый перец, картофель, горох, рис, кукурузу, гречу. Слабой аллергизирующей активностью характеризуются зеленые и желтые сорта яблок и груш, белая смородина, белая черешня, крыжовник, кабачки, патиссоны, кисломолочные продукты, конина.

Ингаляционные аллергены

Если у детей первых лет жизни пищевая аллергия служит ведущей причиной развития атопического дерматита, то с возрастом она теряет свою доминирующую роль. Так, у детей от 3 до 7 лет значение пищевой аллергии в целом сохраняется, но сенсибилизация к некоторым аллергенам (белок коровьего молока, куриного яйца и др.) снижается. В этот период возрастает значимость бытовых, клещевых, пыльцевых аллергенов как в виде моновалентной, так с возможным переходом в поливалентную аллергию.

Воздействие ингаляционных аллергенов (бытовых, эпидермальных, пыльцевых, грибковых) через поврежденную кожу может быть весьма интенсивным.

Бактериальные, грибковые, лекарственные и другие причинные факторы

К особой группе причинных факторов атопического дерматита следует отнести бактериальные, грибковые, лекарственные, вакцинальные и др. Во-первых, они реже встречаются как самостоятельные этиологически значимые аллергены, вызывающие атопический дерматит. Во-вторых, они чаще выступают в ассоциации с перечисленными выше аллергенами, формируя поливалентную аллергию, или выступают в роли триггеров.

Особое значение в развитии и течении атопического дерматита имеет белок *S. aureus*, в частности его энтеротоксиновый суперантиген. Почти у 90% больных, страдающих атопическим дерматитом, имеется колонизация кожного покрова *S. aureus*, способных обострять или поддерживать кожное воспаление посредством секреции ряда токсинов-суперантигенов, стимулирующих Т-клетки и макрофаги. Около половины больных, страдающих атопическим дерматитом, продуцируют IgE-антитела к стафилококковым токсинам. Эти находки подтверждают возможность того, что локальная продукция стафилококкового энтеротоксина на поверхности кожи может вызывать IgE-опосредованное высвобождение гистамина из мастоцитов и служить триггером цикла зуд — расчесы, что ведет к обострению клинических проявлений атопического дерматита.

У 28–35% детей причиной обострения атопического дерматита становится сенсибилизация к плесневым и дрожжевым грибам (*Alternaria, Aspergillius, Mucor, Candida, Penicillium, Cladosporium*). Обострение болезни наблюдают у детей, проживающих в сырых, плохо проветриваемых помещениях, при употреблении пищевых продуктов, в процессе изготовления которых используют грибы. Существует мнение, что у больных, страдающих атопическим дерматитом, чаще развивается поверхностная грибковая инфекция, в частности, вызываемая *Trichophyton rubrum* и *Malassezia furfur* (*P. ovale* или *P. orbiculare*). Полагают, что, помимо собственно инфекции *M. furfur*, в поддержании воспаления в этих случаях может иметь значение аллергическая реакция немедленного или замедленного типа к компонентам гриба. Косвенным подтверждением значимости грибковой инфекции и аллергии к компонентам грибов при атопическом дерматите признают эффект от наружного применения противогрибковых препаратов.

Наиболее частой вирусной инфекцией у детей, страдающих атопическим дерматитом, становится *Herpes simplex*. Поражение кожи, вызываемое этим вирусом, обычно приобретает у них тяжелое течение, особенно в раннем возрасте. Вирусные инфекции у больных атопическим дерматитом часто имеют распространенный характер и протекают тяжелее, чем у здоровых людей.

Поверхностные грибковые инфекции кожи также часто встречают на фоне атопического дерматита. Уровень контаминации кожи дрожжеподобными грибами существенно выше при диффузной форме атопического дерматита и коррелирует у взрослых с наличием специфических IgE-антител к *Candida albicans. P. ovale* (*M. furfur*) также может выступать в роли патогена при атопическом дерматите.

Факторы, усугубляющие действие триггеров

К экзогенным факторам, усугубляющим действие триггеров, следует отнести климатогеографические зоны с длительным периодом низких и/или высоких температур, высоким уровнем солнечной инсоляции. Но следует учитывать, что повышенную чувствительность к климатогеографическим особенностям выявляют в основном у приезжих, а не у коренного населения таких регионов. Большое значение в развитии атопического дерматита приобретает в последние годы экологическое неблагополучие окружающей среды. Вредные промышленные выбросы во взаимодействии с ксенобиотиками создают повышенную нагрузку иммунной системы ребенка.

Нарушения диетического режима также признают одними из наиболее распространенных экзогенных факторов риска развития атопического дерматита. Они включают нерациональное и/или несбалансированное питание матери во время беременности и лактации, употребление продуктов, содержащих повышенные количества трофаллергенов и белка, употребление продуктов, обладающих высоким сенсибилизирующим потенциалом, недостаточное употребление фруктов и овощей. Особое значение имеет нерациональное вскармливание детей раннего возраста — ранний перевод на искусственное и смешанное вскармливание с преимущественным использованием неадаптированных молочных смесей,

раннее введение прикорма, избыток белка и углеводов в пищевом рационе, раннее использование цельного молока, включение в пищевой рацион продуктов, обладающих либераторным действием.

Определенное значение имеют и нарушения характера питания в семье, так называемые диетические семейные традиции. К ним относят избыточное употребление глютенсодержащих (макаронные и хлебобулочные изделия, блюда из злаковых круп), консервированных и белковых продуктов, а также постоянное употребление продуктов с высоким сенсибилизирующим потенциалом и недостаточное использование в диете овощей и фруктов. В результате недостатка фруктов и овощей в рационе ребенка уменьшается поступление в организм естественных энтеросорбентов и балластных веществ, замедляется пассаж пищи по кишечнику с образованием токсичных индольно-скатольных соединений, задержкой в просвете кишечника возможных пищевых аллергенов и их дальнейшим всасыванием.

Нарушение правил режима и ухода за кожей ребенка с использованием средств, не предназначенных для детей (особенно в период новорожденности и раннего детства), также может способствовать развитию и обострению атопического дерматита. Мыло, шампуни, кремы и лосьоны с высокими значениями pH вызывают чрезмерную сухость кожи, могут закупоривать протоки сальных желез, вызывать аллергические реакции.

К бытовым факторам риска следует отнести высокую (выше +23 °С) температуру воздуха в квартире; низкую (менее 60%) влажность; нерегулярную и сухую уборку, способствующую повышенному образованию коллекторов клещей и домашней пыли; нерациональное использование синтетических моющих средств. Все это приводит к развитию сухости кожи и слизистых оболочек, снижению их бактерицидных свойств, угнетению фагоцитоза и повышенной проницаемости для аллергенов. Синтетические моющие средства могут попадать в организм через дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт (мытье посуды с их применением), кожу (контакт с бельем). Содержание в квартире домашних животных (собаки, кошки, птицы, рыбки) также служит бытовым фактором риска развития атопического дерматита. Кроме того, к ним относят пассивное курение, при котором развитие атопического дерматита возрастает в 1,5 раза, так как табачный дым относят к группе поллютантов, способных индуцировать повышенный синтез IgE.

Хронические инфекции в семье также следует отнести к бытовым экзогенным факторам риска развития атопического дерматита. При наличии в семье больных с хроническими инфекционными заболеваниями вероятность формирования атопического дерматита у детей из группы риска увеличивается в 1,5–2,4 раза. Каждодневный контакт с родственниками, имеющими хронические очаги инфекции (группа микробных белков), способствует селективной экспансии Th_2-субпопуляции лимфоцитов.

Наконец, следует отметить и такой фактор риска, как неблагоприятный психологический климат в семье (разобщение семьи, психотравмирующие и конфликтные ситуации), в детских дошкольных учреждениях, в школе, моральные и/или физические наказания. Подобные психологические и стрессовые воздействия могут приводить к развитию астеноневротических реакций, вегетососудистой дистонии, синдрома гиперреактивности.

Метаболические изменения, дисфункции центральной и вегетативной нервной систем могут быть тесно связаны с сопутствующей патологией внутренних органов, нарушениями обмена веществ и гомеостаза различного генеза, включая и инфекционный.

Метаболические нарушения, влияя на медиаторное звено функционирования иммунной системы, экспрессию рецепторов и ряд других звеньев иммунного ответа, изменяют его характер. Такого рода изменения могут вызывать перинаталь-

ные факторы. В частности, патология беременности и родов способствует ранней стимуляции иммунной системы плода, нарушению неонатальной адаптации и возникновению заболеваний, требующих проведения лечебных мероприятий с использованием антибактериальных, высокомолекулярных белковых препаратов, искусственных питательных смесей и др.

Среди факторов, поддерживающих хроническое течение атопического дерматита, следует отметить патологию органов желудочно-кишечного тракта (80–97% больных атопическим дерматитом), хронические очаги инфекции (50–60%), аллергические заболевания органов дыхания (30–40%), дисметаболические нефропатии (20–30%).

Следует также учитывать важную роль психосоматических расстройств, обусловленных врожденными и приобретенными нарушениями нервной системы. Неврологические нарушения выявляют у 80% детей, страдающих атопическим дерматитом. В структуре неврологических расстройств на первом месте стоит нестабильность шейного и шейно-грудного отделов позвоночника (76,7%), далее – синдром вертебробазиллярной недостаточности (15,0%), юношеский остеохондроз (10%), астеноневротический синдром (8,0%), невроз навязчивых действий (6,0%), диэнцефальный синдром (3,0%).

Можно заключить, что в сложной цепи причинно-следственных отношений, лежащих в основе атопического дерматита, как и любого заболевания, каждое ее звено служит либо причиной, либо условием развития процесса и должно учитываться в разработке программы лечения и реабилитации больного ребенка.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления атопического дерматита многообразны и зависят от возраста, в котором проявляется заболевание. Начавшись в грудном возрасте, атопический дерматит часто с ремиссиями различной продолжительности может продолжаться и до полового созревания, а иногда не проходит и до конца жизни. В ряде случаев процесс протекает абортивно, кратковременным эпизодом. Симптомы заболевания могут впервые проявиться на 2–3-м году жизни и даже в позднем зрелом возрасте. Большинство авторов полагают, что активные проявления атопического дерматита редко встречают у лиц старше 30–40 лет. Проявления атопического дерматита наиболее заметны в первой половине жизни, а к 40–50-летнему возрасту ослабевают или исчезают.

Заболевание, приняв хроническое течение, характеризуется сезонными ремиссиями, преимущественно в летние месяцы. В небольшом проценте случаев отмечают обострения атопического дерматита в весенне-летний период, особенно у больных с сопутствующими поллинозами или респираторной атопией. Внесезонные рецидивы болезни могут быть обусловлены целым рядом факторов, таких, как стрессовые ситуации, погрешности в диете, обострения соматических заболеваний, контакты с раздражающими веществами и др.

Частые и длительные обострения атопического дерматита наблюдают в большинстве случаев у детей грудного и раннего детского возраста.

Частые обострения атопического дерматита отмечают в возрасте 7–8 лет (в связи с началом школьных занятий), 12–14 лет (в пубертатный период), период полового созревания. В 30-летнем возрасте (чаще у женщин) заболевание может рецидивировать после многолетней ремиссии в виде хронической экземы кистей и стоп. У отдельных больных атопическим дерматитом, протекая тяжело, без ремиссий и распространяясь по кожному покрову, иногда дает картину, схожую с эритродермией, и переходит в 4-ю декаду жизни.

Характерный признак атопического дерматита – зуд, который может сохраняться даже при исчезновении кожных высыпаний. Зуд отличается упорным течением, различной интенсивностью и часто усиливается в вечернее и ночное время.

Существуя длительное время, зуд причиняет больным мучительные страдания. Особенно сильным он бывает при лихеноидных, пруригоподобных формах, приобретая характер биопсирующего зуда. Вызывая бессонницу и психоэмоциональный дискомфорт, зуд ухудшает общее состояние, ведет к астенизации больных.

Кроме изменений, связанных с расчесами (экскориации, геморрагические корочки, вторичная лихенификация, дисхромии), атопический дерматит характеризуется эритемой, везикулами, воспалительными (экзематозными), фолликулярными, пругинозными, лихеноидными и полигональными папулами. Наличие очагов лихенификации — наиболее яркая диагностическая черта атопического дерматита. Кроме перечисленных признаков, у больных атопическим дерматитом обычно выражены сухость и шелушение кожного покрова, что связано с развитием средней формы доминантного вульгарного кероза или фолликулярного кератоза *keratosis pilaris*.

Совокупность представленных кожных поражений имеет свои характерные особенности, связанные с возрастом больного, но не с давностью заболевания. В течении атопического дерматита в зависимости от клинических особенностей в различные возрастные периоды условно можно выделить три фазы, или периода, этого заболевания — младенческую, детскую и взрослую. Фазы характеризуются своеобразием реакций на раздражитель и отличаются сменой локализаций клинических проявлений и постепенным ослаблением признаков острого воспаления.

Фазы атопического дерматита

Младенческая фаза

Обычно начинается с 7–8-й нед жизни ребенка, иногда в возрасте 2 мес, наиболее часто в возрасте 3–5 мес. Следует отметить, что возраст больного при первичной манифестации атопического дерматита имеет важное диагностическое значение. С учетом иммунной концепции развития атопического дерматита, рассматривая кожу как орган иммунной системы, данное обстоятельство может объясняться особенностями иммунного ответа организма в различные возрастные периоды. В частности, определенный возраст при начале заболевания связывают с тем фактом, что лимфоидная ткань становится зрело функционирующим органом к 2–5 мес жизни ребенка.

На протяжении первой фазы поражение кожи носит острый экзематозный характер. Поражения кожи представлены эритематозными, мокнущими очагами, покрытыми корочками. Одновременно с экземоподобными бляшками появляются отечные папулы, папулоуртикарные или папуловезикулезные элементы.

Начальные проявления локализуются главным образом на лице, поражая кожу щек и лба, оставляя свободным носогубный треугольник. Вместе с тем постепенно появляются изменения на разгибательной поверхности голеней, плеч и предплечий. Нередко поражается кожа ягодиц и туловища. Заболевание в младенческой фазе может осложняться пиогенной инфекцией, а также дрожжевыми поражениями, которым нередко сопутствует лимфаденит.

Атопический дерматит протекает хронически, рецидивируя и обостряясь при нарушении функции пищеварительного тракта, прорезывании зубов, респираторных инфекциях и других факторах. В этой фазе заболевание может спонтанно прекратиться к 2–3-летнему возрасту. Однако чаще оно переходит следующую, детскую фазу.

Детская фаза

Детская фаза, или второй возрастной период, характеризуется хроническим воспалительным характером поражений с преобладанием воспалительных фолликулярных и лихеноидных папул, эритематозных, эритемо-сквамозных и лихеноидных очагов.

Высыпания локализуются преимущественно в локтевых и подколенных складках, а также сгибательной поверхности лучезапястных суставов, тыльной поверхности кистей и пальцев. Изменение локализации поражений при атопическом дерматите происходит, как правило, с 1,5–3-летнего возраста. По данным Суворовой К.Н и др. [1989], у 53% обследованных больных происходит эволюция экзематозного синдрома в лихеноидный; у 41% пациентов поражения второго периода возникали после значительной ремиссии, у 6% не было четких указаний на предшествовавшие поражения первых двух лет жизни.

Распространенные поражения, имевшиеся в начале детской фазы, в дальнейшем приобретали локализованный характер. На протяжении этой фазы остро-воспалительные эпизоды встречают реже. К характерным проявлениям второго периода относят дисхромии в виде очагов буроватого цвета с легким шелушением и последующим формированием простого белого лишая.

В этой фазе атопический дерматит рецидивирует от разнообразных провоцирующих воздействий на фоне уменьшения алиментарной гиперчувствительности, приобретая характерную сезонность течения.

Взрослая фаза

Взрослая фаза закладывается в пубертатном возрасте и по клинической симптоматике приближается к высыпаниям в позднем детстве. Для эффлоресценций третьего периода наиболее характерны полигональные лихеноидные папулы, лихенифицированные очаги, экскориации. Экзематозный компонет присоединяется в период острых вспышек. Поражения в складках, наблюдавшиеся в детском возрасте, сменяются диффузными, инфильтрированными поражениями кожи лица (особенно лба, носогубного треугольника), шеи, верхней части туловища и верхних конечностей. У некоторых больных очаги остаются преимущественно на кистях и носят ограниченный характер, протекая по типу хронической экземы.

В течении заболевания на этой фазе менее заметны реакции на аллергические раздражители и менее выражена сезонность обострений.

Выделяя фазы атопического дерматита, необходимо подчеркнуть, что не у всех больных заболевание протекает с закономерным чередованием клинических проявлений, оно может начинаться и со второй или третьей фазы. Но когда бы ни проявлялась болезнь, каждому возрастному периоду свойственны свои морфологические особенности, представленные в виде трех классических фаз.

Клинические формы и клинико-этиологические варианты

На ранних стадиях течения атопический дерматит характеризуется истинным полиморфизмом высыпаний экссудативного характера, зависящих от гормонального фона, характеризующихся особенностями иммунного реагирования, и проявляющихся лихеноидными, пруригоподобными или экземоподобными сыпями, создавая сложную дерматологическую мозаику, затрудняющую диагностику этого дерматоза.

В ряде случаев в зависимости от преобладания отдельных морфологических признаков, эмпирической корреляции дерматологического синдрома и возраста выделяют 4 основные клинические формы атопического дерматита.

Эритематозно-сквамозная форма (с лихенификацией)

Этот вариант атопического дерматита характеризуется эритематозно-сквамозными очагами остро- или подостровоспалительного характера, наличием мелких плоских, милиарных и фолликулярных папул. Кожа сухая, лихенифицирована, покрыта большим количеством мелкопластинчатых и отрубевидных чешуек. Сильно зудящие высыпания локализуются на локтевых сгибах, тыльной поверхности кистей, заднебоковых поверхностях шеи и в подколенных ямках.

В первые 2–3 мес жизни ребенка, как правило, развивается экссудативная форма с наличием в очагах поражения эритемы, отечности, с возникающими на их фоне микровезикулами, мокнутием и корками.

Лихеноидная форма

Кожа больных эритематозна, отличается сухостью, подчеркнутым рисунком, отеком и инфильтрацией. На фоне эритемы располагаются в небольшом количестве довольно крупные, слегка блестящие папулы, сливающиеся в центре очагов и изолированные по периферии. Папулы покрыты отрубевидными чешуйками. Вследствие мучительного зуда у больных появляются линейные и точечные экскориации, очаги биопсирующего зуда. На фоне диффузного поражения кожи часто выделяют крупные очаги лихенификации, локализующиеся на коже шеи, верхней трети груди и спины, локтевых и подколенных складок, кистей и стоп. На местах расчесов и в кожных складках возникают ссадины, эрозии и трещины. Течение заболевания резко осложняет присоединение пиогенной инфекции, обусловливающей регионарный лимфаденит. При этой форме атопического дерматита часто возникает эритродермия, поражающая все кожные покровы, включая лицо и шею. Лихеноидную форму атопического дерматита встречают только у взрослых. Иногда, при наиболее тяжелом течении атопии, эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией может трансформироваться в лихеноидную в юношеском возрасте (рис. 6-1).



Рис. 6-1. Атопический дерматит. Диффузная форма с признаками эритродермии.

Пруригоподобная форма

Этот вариант атопического дерматита представлен многочисленными рассеянными фолликулярными плотными, шаровидными папулами, экскориациями, корочками. Такое поражение обычно сочетается с умеренно выраженной лихенификацией в типичных местах локализации с более заметным поражением лица и верхней части туловища (рис. 6-2).

Экзематозная форма

Экзематозный вариант проявляется наличем ограниченных очагов поражения кожи, преимущественно в области кистей, в виде экссудативных папул, а в ряде случаев «сухих», инфильтраций, корочек, трещинок и шелушений. Наряду с таким положением имеются другие эффлоресценции, например очаги лихенификации в области локтевых и подколенных сгибов. Однако нередко экзематозные поражения могут быть единственным проявлением атопического дерматита на данном этапе эволюции заболевания.

Атипичные формы атопического дерматита

Атипичный вариант дерматоза проявляется образованием настоящих экзематозных пузырьков, локализующихся на лице, в области крупных кожных складок, иногда на кистях и стопах.



Рис. 6-2. Атопический дерматит. Диссеминированная форма.

Экзематозные проявления на кистях характеризуются ограниченными буровато-красными участками инфильтрированной и лихенифицированной кожи с наличием папуловезикул. Кожа кистей обычно сухая, шелушится, выявляются трещинки на ладонных поверхностях пальцев, нередко наблюдают дистрофические поражения ногтевых пластинок. Подобная клиническая симптоматика может встречаться без вовлечения других, характерных для атопического дерматита, областей, а также у больных, не имевших ранних фаз заболевания.

Папуловезикулезные высыпания в виде ограниченных дискоидных бляшек (нуммулярная экзема в молодом возрасте), покрытых корочкой и напоминающих очаги микробной экземы, могут встречаться на сгибательной поверхности нижних конечностей, ягодицах, иногда на наружной поверхности плеч и предплечий.

К стертым формам атопического дерматита относят и «атопическое себорейное пруриго» с высыпаниями в виде милиарных акне на волосистой части головы.

К атипичным проявлениям атопического дерматита относят также уртикарную, диссеминированную лихеноидную форму, глубокие и гиперкератотические трещины на подошвах, встречающиеся зимой, и др.

«Невидимый» атопический дерматит, при котором видны лишь следы расчесов вследствие интенсивного зуда, также относят к этой сложной в диагностическом отношении группе.

Нередко заболевание может протекать с атипичной локализацией (локти, колени, лопатки) в виде ограниченных бляшек, покрытых лихеноидными папулами – лихеноидно-бляшечная форма.

Позднее начало развития заболевания с подтвержденной сенсибилизацией к атопическим аллергенам и проявляющееся, как правило, экзематоидной формой, также относится к атипичным проявлениям атопического дерматита.

Распространенность атопического дерматита

Помимо клинических форм атопического дерматита, заболевание классифицируют на локализованный, распространенный и диффузный. У подавляющего большинства больных кожный процесс носит распространенный (универсальный) характер – 72%; локализованный – 28% больных.

Кожный статус бессимптомного атопического больного

В период ремиссии (или дремлющего течения) у больных атопическим дерматитом можно найти такие клинические признаки, которые свидетельствуют или подразумевают наличие атопической предрасположенности. Знание этих малых симптомов кожных проявлений атопической предрасположенности весьма существенно, поскольку позволяет выявлять больных и служит основой для формирования групп повышенного риска.

Кожа больных атопическим дерматитом отличается сухостью и ихтиозиформным шелушением. Частота вульгарного ихтиоза при атопическом дерматите варьирует от 1,6 до 6% соответственно различным фазам заболевания. Гиперлинеарность ладоней (складчатые ладони) наблюдают в сочетании с вульгарных ихтиозом.

Кожа туловища и сгибательной поверхности конечностей покрыта телесного цвета плоскими папулами. На боковых поверхностях плеч, на локтевых сгибах, иногда в области плечевых суставов определяют роговые папулы, обычно расцениваемые как *keratosis pilaris*. В старшем возрасте кожа отличается дисхромической пестротой с наличием пигментации и вторичной лейкодермы. Нередко у больных в области щек определяют белесоватые пятна и *pitiriasis alba*, а также складчатость передней поверхности кожи шеи, сетчатую пигментацию (симптом «грязной шеи»).

В период ремиссии минимальными проявлениями могут быть едва шелушащиеся, слабо инфильтрированные пятна или даже трещины в области нижнего края прикрепления мочки ушной раковины. Кроме того, таковыми признаками могут быть хейлит, рецидивирующее заеды, срединная трещина нижней губы, а

также эритемо-сквамозное поражение верхних век и продольная складка нижнего века (линия Денье–Моргана). Периорбитальное затемнение, бледность кожи лица с землистым оттенком (белый дермографизм) могут быть важными индикаторами атопического заболевания.

Сопутствующие заболевания и осложнения

К другим проявлениям атопии относят респираторную аллергию, выявляемую у большинства больных атопическим дерматитом. Случаи сочетания респираторной аллергии с атопическим дерматитом выделяют как кожно-респираторный синдром, атопическая триада (рис. 6-3), большой атопический синдром и т.д.

Респираторные проявления аллергии обычно начинаются позже кожных, могут сопутствовать атопическому дерматиту, а также чередоваться в своем течении.

По нашим данным, сопутствующие аллергические заболевания у больных атопическим дерматитом выявлялись у 67,8%. Чаще наблюдали сочетание атопического дерматита с аллергическим ринитом или конъюнктивитом или с тем и другим одновременно у 37%. С аллергической бронхиальной астмой или астмоидным бронхитом — у 4,9%. Сочетание астмы и ринита — у 8,9%. То есть респираторные проявления атопических заболеваний выявлены у 44,5%, а крапивница, пищевая и медикаментозная аллергии — у 23,3% больных.

ДИАГНОСТИКА

J. Hanafin и W. Lobitz [1997], а позднее J. Hanafin и J. Rajka [1980] разработали и предложили диагностические критерии атопического дерматита, которые нашли всеобщее признание и широко распространены во всем мире. В последующем эти критерии расширялись и совершенствовались рядом исследователей.

Клинические критерии диагностики атопического дерматита.

- Основные.
  - ◊ Зуд.
  - ◊ Высыпания. По морфологии и локализации выделяют:
    - ∨ в раннем детстве — эритема и шелушение в области лица, туловища и разгибательных поверхностей конечностей;
    - ∨ в старшем детском и юношеском возрасте — появление лихенификаций на симметричных участках сгибательных поверхностей конечностей и шеи;
    - ∨ у взрослых — диффузная лихенификация;
    - ∨ преимущественно у взрослых — пруригинозные плотные изолированные папулы.
  - ◊ Хроническое и рецидивирующее течение, резистентность к проводимой терапии.



Рис. 6-3. Атопическая триада.

◊ Наличие сопутствующей, либо «семейной», атопии: астмы, аллергического (атопического) ринита, атопического дерматита.
◊ Возникновение первых признаков заболевания в детском возрасте.

• Второстепенные.
◊ Ксеродерма.
◊ Ихтиоз.
◊ Ладонная гиперлинейность.
◊ Фолликулярный кератоз.
◊ Склонность к стафилодермиям.
◊ Склонность к дерматитам на коже кистей (артифициальным) и стоп (микогенным).
◊ Стойкий белый дермографизм.
◊ Склонность к герпес-вирусной инфекции.
◊ Хейлит.
◊ Рецидивирующий конъюнктивит.
◊ Дерматит или экзема грудных сосков.
◊ Передняя субкапсулярная катаракта.
◊ Лекарственная аллергия.
◊ Крапивница.
◊ Потемнение кожи глазниц.
◊ Продольная складка нижнего века (линия Денье–Моргана).
◊ Бледность или эритема лица.
◊ Кератоконус (коническое выпячивание роговицы в ее центре).
◊ *Pitiriasis alba.*
◊ Складчатость передней поверхности кожи шеи.
◊ Зуд при потении.
◊ Перифолликулярные уплотнения кожи.
◊ Сетчатая пигментация — симптом «грязной шеи».
◊ Провоцирующее влияние эмоциональных, пищевых, климатических и других экзогенных факторов, включая инфекционные заболевания.
◊ Сезонность заболевания — обострения весной и в осенне-зимний период.
◊ Разрежение наружной части бровей.
◊ Рецидивирующие заеды.
◊ «Географический» язык.

Анамнез

При сборе анамнеза особое внимание обращают на наличие аллергии у самого больного, а также у его родственников. Показано, что у 64% больных атопическим дерматитом выявлена генетическая предрасположенность к аллергическим заболеваниям по линии близких родственников. Наиболее часто упоминались респираторные проявления атопии — у 26,8% и атопического дерматита (экзема) — у 25,8%, менее часто крапивница — у 4,5%, медикаментозная — у 3,4% и пищевая аллергии — у 2% больных. Наиболее часто эти заболевания в семейном анамнезе указывались у больных с пруригоподобной (87%) и экзематоидной (69,4%) формами атопического дерматита. При этом в первом случае превалировали респираторные заболевания, преимущественно по отцовской линии, а во втором — кожные, чаще по материнской линии. При эритемо-сквамозной и лихеноидной формах частота аллергических заболеваний в анамнезе были приблизительно одинаковы — 57 и 43% соответственно.

В анамнезе многих больных отмечают такие характерные признаки, как начало болезни в раннем детстве, фазовость течения, а также возрастную и сезонную цикличность обострений, непереносимость ряда химических веществ, лекарств, шерсти и др.

Ввиду затяжного течения атопического дерматита важно получить сведения о жилищно-бытовых условиях больного, о проведенных ранее аллергологических тестах, о полученном ранее лечении, его эффективности, переносимости, включая реакции на профилактические прививки и введение вакцин и сывороток.

Физикальное обследование

В большинстве случаев диагноз «атопический дерматит» может быть поставлен уже при первичном осмотре и выявлении у больного характерных поражений кожи при типичной и атипичной формах течения. Необходимо помнить о наиболее вероятных возрастных интервалах возникновения атопического дерматита — от 3 мес до 30–40 лет. Наличие зуда и белого дерматографизма подтверждает диагноз атопического дерматита.

Оценка степени тяжести атопического дерматита

По клиническому течению выделяют легкую, среднюю и тяжелую степени течения атопического дерматита. Для объективной оценки степени тяжести кожного процесса и динамики течения в 1994 г. Европейской рабочей группой по атопическому дерматиту предложена шкала SCORAD (*Scoring atopic dermatitis*). Она объединяет объективные (распространенность кожного поражения) и субъективные (выраженность дневного кожного зуда и нарушение сна) критерии. С помощью шкалы SCORAD можно провести сравнительный анализ полученных результатов с помощью компьютерной обработки, а также получить объективную оценку эффективности различных методов терапии.

В практической деятельности дерматологи ориентируются также на клинические признаки степени активности атопического дерматита, разработанные К.Н. Суворовой и соавт. [1989].

- Максимальная степень активности соответствует атопической эритродермии. Значительная острота воспаления процесса, особенно в первом возрастном периоде болезни, сопровождающаяся везикуляцией и мокнутием.
- Высокая степень активности процесса проявляется многоочаговыми кожными поражениями подострovоспалительного характера.
- Минимальная степень активности выражается локализованными поражениями кожного покрова (у детей грудного возраста — эритемо-свамозные очаги на щеках, в более старшем возрасте — локальная периоральная лихенификация или ограниченные лихенифицированные очаги в локтевых и подколенных сгибах, инфильтрированные очаги на кистях и запястьях).

Методы обследования

Существенную помощь в диагностике играют специальные методы, представляющие подсчет эозинофилов в периферической крови (превышает 7%). По нашим данным, количество эозинофилов варьировало от 0,5 до 15,5% и достоверно коррелировало ($P < 0,0001$) с уровнем IgE.

Сывороточная концентрация IgE повышена более чем у 80% больных атопическим дерматитом в сочетании с респираторными заболеваниями. Повышенный уровень общего IgE выявляют у больных как с распространенным кожным процессом, так и в стадии ремиссии.

Изменение содержания IgE у наших больных не носило абсолютно однозначного характера. По нашим данным, у группы больных атопическим дерматитом средней тяжести повышенное содержание IgE выявлялось у 57% больных, а у остальных 43% он был в пределах нормы. Выявленную гетерогенность сыворотного IgE при атопическом дерматите можно трактовать индивидуальными особенностями течения заболевания.

При этом низкие уровни IgE при атопическом дерматите могут предполагать участие в патогенезе заболевания иммунных комплексов, анафилатоксинов, Ig G4 антител и др.

Таким образом, определение в сыворотке содержания общего IgE помогает выявить повышенный уровень аллергизации, но на него нельзя полностью ориентироваться в ведении больных атопическим дерматитом.

Скарификационные (*Prick*) и внутрикожные тесты малоинформативны у больных атопическим дерматитом в связи с сенсибилизацией к широкому спектру тестируемых аллергенов, — с одной стороны, — и неадекватным ответом пораженной кожи, затрудняющим оценку полученных результатов, — с другой. По нашим данным, при постановке кожных проб у больных атопическим дерматитом часто возникали извращенные ответы на тестирование, наблюдаемые как в период ремиссии заболевания, так и при распространенном процессе. В связи с этим большое распространение получили методы иммунологического обследования.

Лабораторные методы диагностики аллергии

В последнее десятилетие значительно расширились возможности лабораторной диагностики (радиоиммуносорбентный и радиоаллергосорбентный тесты, ИФА, множественный аллергосорбентный тест), которые позволяют теперь определять содержание в сыворотке крови общий IgE и аллерген-специфических IgE и IgG-антител. Эти методы хорошо коррелируют с кожными тестами и провокационными пробами. Они требуют меньшей траты времени на постановку, на их результаты не влияют принимаемые лекарства, нет риска развития у больного анафилаксии. Некоторые из них дают возможность количественно оценить результаты исследования. Следует, однако, всегда помнить, что аллергические реакции определяются фиксировавшимися в тканях антителами, и в 10–20% случаев положительные кожные пробы и клинические симптомы могут проявляться при негативных результатах (радиоаллергосорбентный тест).

Наш опыт использования этих методов при атопическом дерматите показывает их высокую диагностическую значимость.

Аллергологическое обследование проводить больному необходимо, так как оно позволяет выявить провоцирующие факторы заболевания и блокировать рецидивы, позволяет строить профилактическую программу на перспективу. Это в ряде случаев приводит к радикальному изменению образа жизни, позволяет предотвращать развитие других проявлений атопии, особенно вызываемых респираторными аллергенами.

Изучение взаимосвязей между клиническими характеристиками больных атопическим дерматитом и содержанием иммунорегулятоных субпопуляций Т-лимфоцитов, впервые проведенные нами с помощью однофакторного дисперсионного анализа, показало, что эти данные могут быть использованы как для оценки тяжести и прогноза течения атопического дерматита, так и контроля за эффективностью иммунокорригирующего лечения.

Общее клинико-лабораторное обследование

Для выявления сопутствующих заболеваний у пациентов с атопическим дерматитом необходимо проводить комплекс лабораторных, функциональных и инструментальных диагностических исследований, выбор которых определяется индивидуально.

Целесообразно включать микробиологическое обследование мазков с кожи с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) при наличии наиболее часто встречаемых бактериальных, вирусных, грибковых патогенов. В детском возрасте исследовать кал на дисбиоз.

Диагностическая биопсия показана в случаях позднего развития атопического дерматита — для исключения лимфом кожи.

Психологическое обследование позволяет выявлять психологический тип у больных атопическим дерматитом, что способствует более обоснованному назначению психотропных средств.

Диагностическая программа при атопическом дерматите представлена в табл. 6-2.

Таблица 6-2. Диагностическая программа для атопического дерматита

Метод	Содержание
Анамнез	Аллергические заболевания в семье в прошлом и настоящем. Реакции на применение сывороток, вакцин, медикаментов. Сезонность заболевания. Влияние погодных факторов на течение заболевания. Состояние психического здоровья. Начало заболевания и его течение. Склонность к кожным инфекциям (герпес, вирусные бородавки, пиодермия, микозы). Другие факторы
Общий статус	Осмотр и оценка общих свойств кожи: наличие или отсутствие ксероза, ихтиоза, гиперлинеарности ладоней, *keratosis pilaris*, *pitiriasis alba*, бледности кожи лица, периорбитального затемнения и др. Состояние периферических лимфатических узлов, миндалин, ушных раковин, носа, легких, пищеварительного тракта, почек, печени, глаз, кровеносной системы
Локальный статус	Характер поражения кожи (экссудативный, пролиферативный, острый, подострый, хронический). *Pruritus* (зуд — выраженный, сильный, умеренный). Локализация (лицо, разгибательные поверхности — в детстве; сгибательные поверхности, голова, шея — у взрослых). Элементы сыпи (папулы: лихеноидные полигональные и фолликулярные, мелкие пруригинозные; папуловезикулы, лихенификация). Субъективные ощущения
Дермографизм	Белый, смешанный, стойкий (красный)
Тяжесть течения	Легкое, среднетяжелое, тяжелое (по клиническим проявлениям). Оценка тяжести по индексу SCORAD
Общий анализ крови	Определение содержания эозинофилов и других параметров
Биохимический анализ крови	Диспансерный стандарт
Специфическое аллергологическое обследование	Лабораторное исследование (RAST, MAST, IFA и др.). Определение аллерген-специфических IgE-антител. Ведение пищевого дневника
Иммунологическое обследование	Иммуноглобулины E, A, M, G. $CD3^+/CD4^+/CD8^+/CD16^+/CD20^+/CD22/CD25^+/CD71^+/CD72^+/CD95^+$, B-IgG, B-IgM, B-IgA. Фагоцитоз. Циркулирующие иммунные комплексы. Исследование бактериальных антигенов методом ИФА
Анализ мочи	Общие свойства. Физико-химическое исследование. Микроскопическое исследование
Анализ кала	Общий анализ кала (копрограмма). Исследование кала на яйца глистов и простейшие. Анализ кала на дисбактериоз
Микробиологическое обследование	Посев на флору и определение чувствительности к антибиотикам с очагов поражения или пиодермии. Обследование на патогенные грибы. Вирусологическое обследование
Диагностическая биопсия	Исключение морфологических признаков лимфомы

Окончание табл. 6-2

Консультации специалистов	Терапевт (педиатр). Аллерголог-иммунолог. Дерматолог. Диетолог. ЛОР, гастроэнтеролог, эндокринолог, офтальмолог по необходимости
Психологическое обследование	По показаниям

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику атопического дерматита проводят с такими болезнями, как себорейный дерматит, аллергический дерматит, иммунодефицитные заболевания (синдром Вискотта–Олдрича, гипериммуноглобулинемия Е), микробная экзема, розовый лишай, нарушение обмена триптофана, чесотка и лимфомы кожи.

Себорейный дерматит

При себорейном дерматите отсутствует наследственная предрасположенность к атопии. Характерная особенность себорейного дерматита — появление на волосистой части головы на фоне гиперемии и инфильтрации скопления жирных, сальных чешуек, покрывающих голову в виде корок. При поражении естественных складок кожи туловища и конечностей наблюдают гиперемию с наличием пятнисто-папулезных элементов, покрытых чешуйками на периферии. Зуд умеренный или отсутствует. Отсутствует связь обострений с действием тех или иных аллергенов.

Аллергический дерматит

Заболевание кожи, обусловленное реакциями на агенты окружающей среды. Характеризуется эритемой, уртикарной сыпью, иногда пузырями и пузырьками; наблюдают выраженный отек соединительной ткани. Высыпания локализуются на участке контакта с раздражающим веществом (например, пеленочный дерматит).

Синдром Вискотта–Олдрича

Встречают у детей начиная с первого месяца жизни до 3 лет. Характеризуется триадой симптомов: дерматитом, клинически идентичным атопическому, тромбоцитопенией, рецидивирующими инфекциями желудочно-кишечного и респираторного трактов. В основе заболевания лежит первичная комбинированная иммунологическая недостаточность с преимущественным поражением гуморального звена иммунитета.

Синдром гипериммуноглобулинемии Е (синдром Джоба)

Симптомокомплекс, характеризующийся высоким уровнем общего IgE в сыворотке крови, атопическим дерматитом и рецидивирующими инфекционными процессами. Развивается в раннем возрасте с появления кожных высыпаний в виде гиперемии, инфильтрации и склонных к слиянию папул, локализующихся в области лица (при интактном носогубном треугольнике), на разгибательных поверхностях конечностей, ягодицах, туловище. У детей старшего возраста отмечают лихенификацию, экскориации, локализованные в параорбитальной и периоральной областях, на шее, сгибательных поверхностях конечностей, в области суставов. Сопутствуют при этом синдроме подкожные абсцессы, гнойные отиты, пневмонии, кандидоз кожи и слизистых оболочек. В крови отмечают лейкоцитоз, увеличение СОЭ, высокую концентрацию общего IgE, снижение фагоцитарного индекса, увеличение соотношения $CD3^+/CD19^+$.

Микробная экзема

Развитие этого кожного заболевания связано с сенсибилизацией к микробным антигенам, чаще стрепто- и/или стафилококковым. Характерна для детей старшего возраста. Микробной экземе свойственны очаги с четко очерченными границами с фестончатыми очертаниями, насыщенного красного цвета. В дальнейшем развивается обильное мокнутие со значительными корками. «Точечные колодцы» и эрозии отсутствуют. Очаги локализуются асимметрично, часто на голенях, тыльных поверхностях стоп, в области пупка. Зуд умеренный, возможны жжение, боль. При установлении диагноза учитывают не только типичные клинические проявления, но и данные анамнеза о предшествующих гнойных процессах и травмах.

Розовый лишай

Заболевание кожи из группы инфекционных эритем. Часто возникает на фоне ОРЗ. Не характерен для детей раннего возраста. При розовом лишае наблюдают круглые пятна розового цвета, диаметром от 0,5–1,0 до 2 см, в центре которых расположены сухие складчатые чешуйки, по периферии — красная кайма. Локализуются на туловище, конечностях, по линиям Лангера. Выраженный зуд кожного покрова. Отмечают цикличность течения с характерными обострениями весной и осенью.

Наследственные нарушения обмена триптофана

Состояния, связанные с генетически детерминированными ферментопатиями триптофанового обмена. Начало заболевания приходится на ранний детский возраст. Наблюдают гиперемию, отечность, везикулы, мокнутие, корки, себорею. Процесс локализуется на лице при интактном носогубном треугольнике, на разгибательных поверхностях конечностей, туловище, ягодицах. У детей старшего возраста отмечают гиперемию, инфильтрацию, папулы, склонные к слиянию, лихенификацию, экскориации с локализацией в периорбитальной, перианальной областях, на шее, сгибательных поверхностях конечностей, в области суставов. Зуд кожного покрова разной степени выраженности. Сопутствуют неврологические расстройства (мозжечковая атаксия, снижение интеллекта и др.), реактивный панкреатит, гепатит, синдром мальабсорбции. В крови — эозинофилия, высокое содержание общего IgE, дисбаланс $CD4^+/CD8^+$. Для диагностики данных состояний необходимы хроматография аминокислот мочи и крови, нагрузочные тесты с триптофаном, тест на ксантуреновую кислоту.

Чесотка

Контагиозное заболевание из группы дерматозоонозов, вызываемое чесоточным клещом (*Sarcoptes scabies*). Несмотря на широкую известность этого заболевания и внешнюю простоту диагностики, именно при чесотке встречают большое число диагностических ошибок. Больные с чесоткой длительно получают лечение по поводу «атопического дерматита». Для чесотки характерны везикулы, папулы, эрозии, корочки, расчесы. Вследствие расчесов появляются линейно расположенные высыпания в виде удлиненных, слегка выступающих на уровне кожи беловато-розовых валиков, с пузырьками или корочками на одном конце. Высыпания локализуются чаще всего в межпальцевых складках, на сгибательных поверхностях конечностей, в паховой области и в области живота, на ладонях и подошвах; у детей раннего возраста — на спине и в подмышечных впадинах.

Лимфома кожи

Среди Т-клеточных лимфом кожи в дифференциально-диагностическом плане с атопическим дерматитом представляют интерес грибовидный микоз и синдром Сезари. Особые трудности могут возникнуть в редких случаях развития атопического дерматита в позднем возрасте.

Грибовидный микоз, его эритематозная и бляшечная стадии отличаются поздним развитием заболевания (40–60 лет), преимущественным поражением мужчин, длительным и упорным течением. В этих стадиях высыпания могут напоминать атопический дерматит. Для диагностики обращают внимание на резкость границ очагов поражения, увеличение периферических лимфатических узлов, непрекращающийся зуд, резистентность к противовоспалительной и десенсибилизирующей терапии. Гистопатологическое исследование кожи выявляет очаговые и полосовидные инфильтраты, состоящие из малых лимфоцитов с церебриформными ядрами, которые проникают в эпидермис диффузно или с образованием микроабсцессов Потрие.

Для синдрома Сезари характерны упорный зуд, эритродермия, увеличение лимфатических узлов, ладонно-подошвенная кератодермия, содержание свыше 20% клеток Сезари в периферической крови.

При подозрении у больного эпидермотропной Т-клеточной лимфомы кожи нужно исследовать лимфатические узлы и внутренние органы. В случае аденопатии необходима биопсия лимфоузла, при синдроме Сезари исследуется пунктат костного мозга.

Подытоживая, следует подчеркнуть, что далеко не все случаи атопического дерматита в клинической практике могут быть расшифрованы на основании предлагаемых критериев. Сложности возникают чаще всего в верификации атопической природы заболевания. На современном этапе в основу диагностики атопического дерматита следует включать клинико-анамнестический метод и данные специализированного аллергологического обследования.

ЛЕЧЕНИЕ

Приступая к лечению атопического дерматита, следует учитывать возрастную стадию, клинические проявления и сопутствующую патологию. Клинико-лабораторное обследование больного позволяет установить ведущий патогенетический механизм, выявить факторы риска, наметить план лечебно-профилактических мероприятий. В нем необходимо предусмотреть этапы курсового лечения, смену лекарственных препаратов, закрепляющее лечение и профилактику рецидивов.

Принципиально отличается лечебно-профилактическая стратегия для детей и взрослых, так же как не могут существовать единые стандарты лечения больных в острой и хронической стадии и при разной степени тяжести процесса. Лечение страдающих атопическим дерматитом должно быть индивидуально и в первую очередь направлено на устранение механизмов развития клинических симптомов заболевания с последующим введением профилактической программы.

В тех случаях, когда атопический дерматит становится проявлением атопического синдрома (сопутствуют астма, ринит и т.д.) или спровоцирован нарушением функции других органов и систем, следует обеспечить коррекцию выявленных сопутствующих заболеваний. Например, в детском возрасте большую роль играет дисфункция желудочно-кишечного тракта, в пубертатном — эндокринные дисфункции и т.д.

В целом принципы и этапы терапии можно свести к следующему:

- в острый период атопического дерматита назначают интенсивную терапию (в зависимости от тяжести заболевания) для снятия остроты процесса (глюкокортикоиды внутривенно или внутрь, антигистаминные препараты, плазмаферез); по показаниям — антибактериальные и/или антигрибковые препараты; базисная терапия (в зависимости от ведущего патогенетического механизма) — антимедиаторы, мембраностабилизаторы;
- в период затихания применяют поддерживающую и превентивную терапию — мембраностабилизаторы, иммуномодуляторы, витамины, физиотерапию, энтеросорбенты.

В ремиссии проводят профилактические противорецидивные мероприятия — специфическую иммунотерапию, курсы гистаглобулина* (МНН — иммуноглобулин человека нормальный + гистамин), немедикаментозные и физиотерапевтические методы, деаллергизацию быта больного. Во все периоды необходима гипоаллергенная и элиминационная (если аллерген известен) диета.

Для лечения атопического дерматита можно использовать препараты, угнетающие иммунологическую, патохимическую и патофизиологическую стадии воспаления. Однако многие из них оказывают влияние не на одну, а на две или на все три стадии аллергической реакции (например, глюкокортикоиды). Поэтому средства неспецифической терапии аллергии разнообразны по происхождению, механизму действия и могут применяться как в острый период, так и при ремиссии с противорецидивной целью (кетотифен, кромоглициевая кислота и т.д.). Одни из них (антигистаминные) преимущественно оказывают антимедиаторные эффекты, блокируя или угнетая связывание лимфоцитов с рецепторами клеток-мишеней, другие (глюкокортикоиды) оказывают многосторонний эффект на все стадии аллергической реакции. Третьи препараты блокируют или стимулируют различные адренергические, холинергические или аденозиновые рецепторы, угнетая синтез медиаторов.

Как правило, большинство физиологических и патофизиологических, в том числе аллергических, реакций в организме реализуется через те или иные посредники-медиаторы, продуцируемые разными клетками. Широко распространены и достаточно изучены медиаторы лейкоцитов, а среди них в наибольшей степени гистамин. Поэтому антигистаминные средства традиционно служат основной группой антимедиаторных препаратов. Однако наряду с ними появились антилейкотриеновые, антисеротониновые, антибрадикининовые, антипростагландиновые препараты. Многие из них уже применяются при лечении атопического дерматита.

Антигистаминные препараты

Блокаторы H_1-рецепторов I поколения

Блокируя H_1-рецепторы, антигистаминные препараты подавляют аллергическую реакцию. Эти препараты назначают внутрь и/или в инъекциях, в том числе внутривенно, 2–3 раза в сутки.

У большинства антигистаминных блокаторов I поколения (хлоропирамин, дифенгидрамин, клемастин, ципрогептадин, хифенадин) выражены седативный и снотворный эффекты, которые могут сочетаться с нарушением концентрации внимания и атаксией (эти эффекты потенцируются алкоголем). В связи с антихолинергическими свойствами высокие их дозы могут вызывать возбуждение, дрожь, сухость во рту, потерю аппетита, тошноту, рвоту, задержку мочи, тахикардию, запор (атропиноподобные эффекты). Эффективность препаратов в процессе лечения неодинакова: первые 7 дней применения дают терапевтический эффект, затем наступает фаза привыкания, а на 3-й нед — фаза побочных действий. С учетом этого более 10–14 дней один препарат принимать нельзя. Кроме того, надо делать перерывы в приеме.

Вместе с тем некоторые побочные эффекты, такие, как седативный и снотворный, необходимы для определенной части больных, отличающихся повышенной возбудимостью и страдающих нарушениями сна. Эти препараты можно рекомендовать назначать вечером и на ночь.

Блокаторы H_2-рецепторов II поколения

Препараты II поколения лишены многих недостатков предыдущих. Они не обладают снотворным эффектом, не вызывают тахифилаксию, могут применяться длительно, обычно в виде пероральных форм. Антигистаминные препараты

II поколения не проникают через гематоэнцефалический барьер и не оказывают выраженного седативного действия.

В настоящее время накоплен значительный опыт применения антигистаминных препаратов II поколения — лоратадина (кларитин*), астемизола® (гисманал*, гисталонг*), эбастина (кестин*), цетиризина (зиртек*), фексофенадина (телфаст*). Важное место в терапии атопического дерматита отводят лоратадину. На сегодняшний день это один из самых безопасных и эффективных антигистаминных препаратов, наиболее часто назначаемый в мире. Даже при значительном увеличении суточной дозы он не вызывает практически никакого побочного действия.

Сейчас появился новый, более эффективный препарат — дезлоратадин® (эриус*). Это активный метаболит лоратадина. Эриус* обладает сходными фармакодинамическими свойствами, однако по активности превосходит лоратадин и другие препараты этой группы в 2,5–4 раза. Особенно эффективен препарат при сочетании атопического дерматита с аллергическим ринитом.

При распространенных формах атопического дерматита мы рекомендуем назначать эбастин в дозировке 10–20 мг/сут. Препарат оказывает выраженный клинический эффект и хорошо переносится. В последнее время при атопическом дерматите стали применять цетиризин и фексофенадин, однако методики их применения до конца не отработаны.

Показаниями для назначения антигистаминных препаратов служат обострение атопического дерматита и выраженный зуд кожного покрова.

Мембраностабилизирующие препараты и принципы превентивной фармакотерапии

Из данной группы препаратов для лечения атопического дерматита используют кетотифен и кромоглициевую кислоту (налкром*). Эти препараты не обладают столь выраженным быстрым эффектом, как антигистамины. Однако их длительное применение позволяет предотвращать развитие рецидива заболевания за счет их уникальных свойств. Основными показаниями к применению кетотифена следует считать долечивание и превентивную фармакотерапию. Мы рекомендуем его прием в периоды ожидаемых обострений (весна и осень) в качестве превентивного мероприятия.

Широкий спектр сенсибилизации больных атопическим дерматитом к обширному кругу аллергенов, в том числе несезонных, позволяет рассматривать кетотифен в профилактике атопического дерматита как основное фармакологическое средство. Отдаленные наблюдения за пациентами в сроки до 7 лет позволили констатировать, что применение кетотифена приводит к уменьшению числа обострений в 66% случаев. Эффективность лечения кетотифеном зависит от длительности приема препарата, а также клинической формы атопического дерматита. Анализ результатов клинического применения кетотифена при атопическом дерматите свидетельствует, что в качестве средства интенсивного лечения его эффективность недостаточна.

Препараты, улучшающие восстановление функций органов пищеварения

Эти средства назначают в острый и подострый (неполная ремиссия) периоды атопического дерматита для улучшения процессов расщепления аллергенных субстанций пищи, коррекции функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта и дисбактериоза кишечника. С этой целью наряду с диетотерапией используют такие препараты, как панкреатин и препараты на его основе и желчегонные средства. Длительность курсового лечения данными препаратами составляет в среднем 10–14 дней. Их применяют индивидуально с учетом выявленных нарушений со стороны пищеварительного тракта и при дисбактериозах.

Дисбактериоз кишечника у детей первых лет жизни (при наличии клинических симптомов в сочетании с данными микробиологического обследования) служит показанием для целенаправленной селективной деконтаминации (уничтожение патогенной флоры) и использования эу-, пре- или пробиотиков, нормализующих микробный пейзаж кишечника. Эубиотики применяют в зависимости от состава микрофлоры кишечника. В ряде случаев хороший эффект достигают при назначении пиобактериофага (комбинированный или поливалентный).

Клинический опыт ведения больных атопическим дерматитом убедил нас в том, что при обострении заболевания параллельно возникают те или иные по степени выраженности нарушения дисбиоза кишечника. Поэтому мы априори рекомендуем включать в комплексную терапию зубиотики, в том числе слабые, всегда имеющиеся в продаже в виде биокефиров (бифидок, бифилайф и т.д.) и биойогуртов.

Седативная терапия и препараты, нормализующие вегетативные функции

Седативную терапию назначают при сильном зуде и нарушении сна. Назначают оксазепам по 10 мг на ночь, а также фенобарбитал, диазепам, гидроксизин, хлордиазепоксид, медазепам, нитразепам. В детской практике применяют успокаивающие микстуры, отвары трав.

Наиболее выражен противозудный эффект у психотропных средств, особенно у амитриптилина и гидроксизина. Седативную терапию назначают пациентам с выраженным компонентом психических отклонений короткими курсами. Рекомендуем начинать лечение с успокаивающих настоев (валериана, пустырник) и только при их неэффективности применять химиотерапевтические препараты.

При выраженных вегетативных дисфункциях назначают беллоид®, беллатаминал*, сульпирид (эглонил*).

Системные глюкокортикоиды

Системное введение глюкокортикоидов применяют при распространенных среднетяжелых и тяжелых формах атопического дерматита. Преднизолон (60–90 мг), дексаметазон (4–8 мг) вводят в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия через 4–6 ч внутривенно. При этих формах атопического дерматита для быстрой ликвидации обострений можно назначать метилпреднизолон или триамцинолон внутрь (10–20 мг/сут) на несколько дней с постепенным снижением дозы на фоне антимедиаторной терапии. Их назначение сочетают с плазмаферезом или гемосорбцией.

Если необходимо длительное применение глюкокортикоидов, оптимальны альтернирующие и интермиттирующие схемы, а также местные препараты. Основной смысл этих схем состоит в уменьшении подавления функции надпочечников и профилактике осложнений.

Отмена глюкокортикоидов при кратковременном применении производится быстро и не вызывает осложнений. В случае длительной поддерживающей терапии (более 3 мес) дозу снижают постепенно, так как может возникнуть синдром отмены, проявляющийся резким ухудшением состояния больного.

При подострых и рецидивирующих хронических формах атопического дерматита очень удобны и высокоэффективны пролонгированные формы глюкокортикоидов с интервалами между инъекциями от 14 дней до 4 мес, чаще — 4–6 нед. Их применяют для быстрого купирования обострений. Эффект от пролонгированного препарата наблюдают через 2–4 дня.

Наши многолетние наблюдения показали высокую эффективность применения при распространенных формах атопического дерматита бетаметазона. Даже его однократное введение позволяет быстро уменьшить остроту процесса, устранить значительные очаги поражения и зуд. В большинстве случаев это исключает и необходимость госпитализации пациента. Побочных эффектов от 1–2 доз бетаме-

тазона мы не наблюдали. Однако необходимо иметь в виду, что при прекращении действия пролонгированного эффекта препарата необратимо наступает обострение заболевания. Именно поэтому пациенту одновременно назначают превентивную терапию разными средствами — кетотифен, эубиотики, коррекция иммунной системы и весь комплекс индивидуальной профилактической программы. Такой подход — самый эффективный, быстрый, безопасный и экономичный.

Нестероидные противовоспалительные препараты

В лечении атопического дерматита возможно применение нестероидных противовоспалительных средств (индометацин, диклофенак и др.). Необходимо убедиться в отсутствии противопоказаний к их назначению, а также нередких случаях аллергии к ним. Опыт применения индометацина в комбинации с пирогеналом* показал хорошие результаты.

Энтеросорбенты

Из энтеросорбентов при атопическом дерматите чаще применяют углеродные сорбенты на основе активированного угля (карболен*, гастросорб*), гранулированных углей (СУГС, марки СКН, СКТ6А) и углеволокнистых материалов (ваулен*, актилен*), а также энтеросорбенты на основе поливинилпирролидона (энтеродез*, энтеросорб*, энтеросгель*). В последнее время внедряют энтеросорбенты на основе лигнина (лигнин гидролизный), используют природные пищевые волокна (отруби злаковых, целлюлоза), ионообменные материалы или смолы (холестирамин®), а также другие средства (например, альмагель*). Хорошие результаты получены нами при использовании энтеросгеля* профилактическими 10-дневными курсами один раз в месяц в комплексной терапии атопического дерматита, ассоциированного с пищевой аллергией.

Витамины и антиоксиданты

Показано применение витаминов B_5 и B_6, которые способствуют быстрому уменьшению воспалительных изменений на коже, улучшению общего состояния и функционального состояния коры надпочечников и печени.

Антиоксиданты можно считать важной составной частью терапии атопического дерматита. В период обострения заболевания отмечают значительное снижение антиоксидантной активности плазмы крови, что повышает активность аллергического воспаления. Назначают тиосульфат натрия, диметилоксобутилфосфонилдиметилат (димефосфон*), поливитамин (веторон*).

Иммунокорригирующая терапия

Применение иммунокорригирующей терапии показано только в тех случаях, когда атопический дерматит протекает в сочетании с клиническими признаками иммунологической недостаточности, обычно с пиодермией. В последние годы отмечают рост числа больных, у которых атопический дерматит протекает в сочетании с клиническими проявлениями иммунологической недостаточности, отягощающей течение основного заболевания, способствующей развитию осложнений, резкому снижению качества жизни и ухудшению прогноза заболевания.

Современная концепция патогенеза атопического дерматита предусматривает наличие разных иммунологических типов течения заболевания и соответственно дифференцированных подходов к иммунокорригирующей терапии. Изучение эффективности этой терапии при атопическом дерматите позволяет говорить о том, что назначение иммунокорригирующих средств необходимо проводить при иммунологическом мониторинге больным с учетом иммунологического варианта атопического дерматита, а также свойств применяемых препаратов. Важно и определение предварительной чувствительности к используемым препаратам у обследуемого больного.

Иммуностимулирующие средства

Среди них хорошо зарекомендовали себя препараты тимуса (тимуса экстракт, тимотропин*, тактивин*, тимозин* и др.). Синтетические иммуномодуляторы (левамизол, диуцифон*, инозин пранобекс и др.) также показали свою эффективность при правильном подборе.

Кроме того, при терапии атопического дерматита широко применяют средства, повышающие неспецифическую реактивность (пирогенал*, продигиозан*, рибомунил*, анаболические гормоны, диоксометилтетрагидропиримидин [метилурацил*], взвесь плаценты*, лимонника китайского плоды, элеутерококка колючего корневища и корни, малые дозы бендазола, оротовая кислота и т.д.).

В последние годы при атопическом дерматите стали апробировать новые поколения иммуномодуляторов — глюкозаминил мурамилдипептид (ликопид*), препараты интерферонов, азоксимер, имунофан* и т.д.

Иммунодепрессивные средства

При назначении иммунодепрессивной терапии необходимо учитывать четыре основных фактора: тяжесть заболевания, возможную токсичность выбираемого препарата, его относительную эффективность и индивидуальные особенности больного с точки зрения переносимости лечения и сопутствующих заболеваний.

При упорном течении атопического дерматита, резистентного к другим видам терапии, стали назначать иммунодепрессивный препарат — циклоспорин и его микроэмульгированный аналог — неорал*. Главное в механизме терапевтического эффекта циклоспорина — подавление активности Т-клеток и снижение их антигенной чувствительности в основном за счет блокирования ИЛ-2-механизма. Будучи избирательным иммунодепрессором, циклоспорин свободен от многих побочных явлений, свойственных классическим цитостатикам и глюкокортикоидам.

Одним из главных вопросов при назначения циклоспорина возникает подбор дозировок. В подавляющем большинстве случаев применяют дозу, не превышающую 5 мг/(кг×сут). Как показывают результаты наблюдения за больными, превышение этой дозировки не увеличивает клиническую эффективность препарата, а может лишь привести к росту риска развития побочных явлений, в основном в виде нефротоксичности и гипертензивного эффекта.

Однако оба этих побочных эффекта легко отслеживаются: нефротоксичность с помощью периодического контроля за сывороточным креатинином, а регулярное измерение артериального давления позволяет вовремя предупредить возможный риск его повышения.

Клинический эффект от циклоспорина при атопическом дерматите, как показывают наблюдения, нарастает постепенно. Так, через 2 нед приема обычно констатируют улучшение на 60%, через 4 нед — на 80%, через 6 нед — на 90%. Это позволяет говорить о кумулятивном характере терапевтического действия препарата. Наряду с объективным клиническим улучшением циклоспорин приводит и к значительному противозудному эффекту. Иногда его противозудное действие превышает таковое антигистаминных препаратов, и, как правило, ослабление зуда на фоне приема циклоспорина становится заметным уже на 5–7-й день от начала лечения.

В терапии тяжелых и резистентных случаев течения атопического дерматита нашли применение традиционно используемые цитостатики: метотрексат, циклофосфамид и азатиоприн (имуран*).

Трансфузиологические методы лечения

Данные методы применяют для купирования обострений распространенных форм, в том числе эритродермических, тяжело протекающих, с явлениями интоксикации, мокнутия, лимфаденопатии. Лечение проводят для снятия остроты поражения на протяжении 3–7 дней.

Внутривенно капельно вводят повидон (гемодез*) (по 200 мл/сут), который обладает высокой комплексообразующей способностью, что обусловливает его выраженный дезинтоксикационный эффект, а также дегидратирующее действие. Кроме того, гемодез нормализует проницаемость сосудистой стенки. Для снятия экссудативных проявлений атопического дерматита применяют также препараты кальция (глюконат кальция и т.д.). В острый период при отсутствии пиодермии применяют также плазмаферез или гемосорбцию. Плазмаферез проводят 2 раза в неделю до 4 сеансов, удаляя за сеанс 1000 мл плазмы. Применение этих методов определяется тяжестью состояния пациента и возможностями лечебного учреждения.

Аллерген-специфическая иммунотерапия и десенсибилизация

Применение аллерген-специфической иммунотерапии направлено на профилактику обострений атопического дерматита, поэтому ее выполняют в период ремиссии. Наиболее эффективна при ранних формах заболевания на стадии монотерапии. Ее эффективность хорошо изучена и доказана при респираторных проявлениях аллергии — аллергическом риноконъюнктивите, бронхиальной астме. Результаты применения при лечении больных атопическим дерматитом метода аллерген-специфической иммунотерапии зависят от давности заболевания и степени выраженности полиаллергии. В.А. Самсонов провел лечение 247 больных атопическим дерматитом данным методом и получил с учетом отдаленных результатов положительный терапевтический эффект у 77% пациентов. Однако необходимость длительных и повторных курсов аллерген-специфической иммунотерапии (как правило, ежегодно в течение 3 лет), наличие большого количества аллергенов разного типа для лечения разных больных и отсутствие гарантии рецидивов, в том числе к другим типам аллергенов, делают этот вид терапии пока не слишком популярным у больных атопическим дерматитом. Широкий спектр сенсибилизации к различным классам аллергенов, диссеминированные поражения кожи, состояния обострения, а также ряд других факторов существенно осложняют или делают невозможным проведение аллерген-специфической иммунотерапии при атопическом дерматите.

Лечение инфекционных осложнений

В патогенезе атопического дерматита значительное место уделяется колонизации кожного покрова *S. aureus*, который секретирует токсины — суперантигены, что ведет к развитию иммунодефицитного состояния и запускает псевдоаллергические реакции. Плотность колонизации кожи при атопическом дерматите коррелирует с развитием воспаления и пиодермии. Угнетение Т-клеточного иммунитета может вести к тяжелым вирусным и грибковым инфекциям.

Целесообразность применения антибиотиков при атопическом дерматите давно доказана эмпирически. При наличии микробных осложнений предпочтение отдают антибиотикам широкого спектра действия, обладающим малой анафилактической активностью. Назначают цефалоспорины (цефалотин, цефазолин), аминогликозиды (гентамицин, бетаметазон + гентамицин), макролиды (эритромицин, азитромицин, рокситромицин, кларитромицин). Как правило, исключают антибиотики пенициллинового ряда.

При генерализации или активации герпетической инфекции (герпетиформная экзема Капоши) назначается внутрь ацикловир или лучше фамцикловир.

Грибковая кожная инфекция, как правило, хорошо поддается местной терапии. При диссеминированных процессах и активации оппортунистических грибковых инфекций применяют флуконазол (дифлюкан*), итраконазол (орунгал*) или кетоконазол (низорал*).

Наружные антимикробные, противогрибковые и противовирусные средства

При осложнении атопического дерматита вторичной инфекцией, чаще стафилококковой этиологии, применяют местные антибактериальные средства: анилиновые красители (бриллиантовый зеленый), мази и кремы с антибиотиками и антисептиками (гентамициновая, эритромициновая, тетрациклиновая, мупироцин, сульфадиазин, фузидовая кислота и т.д.); глюкокортикоидные мази с антимикробными добавками. При присоединении герпетической инфекции назначают противовирусные средства.

Среди местных противогрибковых средств можно рекомендовать шампунь «Низорал», мази «Фуцикорт», «Микозолон», «Тридерм», «Дермозолон», «Пимафуцин», «Пимафукорт», лосьон клотримазола. «Пимафукорт» имеет в своем составе антибиотик неомицин и может использоваться при комбинированных поражениях.

Физиотерапевтические методы

Электросон, рефлексотерапия, лазеротерапия, гипербарическая оксигенация, индуктотермия области надпочечников, магнитотерапия, поляризованный полихроматический свет и другие методы полезны и приводят к положительным результатам в комплексной терапии заболевания.

Однако фототерапия всегда занимала первостепенное место. Следует отметить, что она включает как ультрафиолетовые облучения при нахождении на солнце, особенно в таких климатических зонах, как Южный берег Крыма, Кавказ, Средиземноморье, так и использование искусственных источников длинноволнового (зона А) и средневолнового (зона В) ультрафиолетовых излучений. Точный механизм зависит от состояния клеток Лангерганса и эпидермоцитов, стабилизации мембран тучных клеток, устойчивости кожи к внешним раздражителям, к инфекции и другим факторам. Для получения эффекта иногда бывает достаточно 3–4 процедур ультрафиолетового облучения в неделю. Фототерапия показана при легком и средней тяжести течении атопического дерматита; она рекомендуется в качестве профилактического мероприятия.

При среднетяжелых формах атопического дерматита, резистентных к традиционной терапии, можно применять воздействие псорален ультрафиолетовым излучением зоны А. В особо резистентных случаях ее используют в комбинации с фотосенсибилизаторами. При атопическом дерматите применяют длинноволновое ультрафиолетовое облучение (зона А), которое синергично со средневолновым ультрафиолетовым облучением (зона В). Из побочных эффектов следует отметить избыточную эритему, появление признаков увядания кожи, в редких случаях у взрослых описаны случаи рака кожи. Метод исключен при наличии пигментных невусов и общих противопоказаний к физиотерапии.

Диетотерапия

Элиминационная диета, т.е. диета, направленная на устранение выявленных причинных пищевых аллергенов, обычно не представляет трудностей у старших детей и взрослых. Существенно то обстоятельство, что у больных атопическим дерматитом нередко отсутствует корреляция между кожными тестами или ИФА и пищевым анамнезом.

При атопическом дерматите рекомедуют гипоаллергенную диету с исключением экстрактивных мясных и рыбных бульонов, шоколада, кофе, какао, цитрусовых, земляники, дыни, меда, орехов, грибов, икры, крабов, креветок, специй, пива и алкоголя, сыров, кондитерских изделий. Также исключают консервы, копчености, пряности и другие продукты, содержащие пищевые добавки и консерванты. Некоторые больные могут употреблять отварную рыбу, желток яиц, мясо птиц.

При атопическом дерматите особую роль играет гипохлоридная диета (но не менее 3 г натрия хлорида в сутки). Разрешается употреблять мясо отварное, супы крупяные, овощные, масло, картофель отварной, каши, молочнокислые продукты (простокваша, творог), яблоки и компоты из них, хлеб ржаной и пшеничный.

В связи с нарушением метаболизма жирных кислот больным атопическим дерматитом рекомендуют диетическую добавку, содержащую жирные кислоты. Целесообразно добавление в пищевой рацион растительного масла (подсолнечное, оливковое и т.д.). Назначают витамин Ф-99, содержащий комбинацию линолевой и линоленовой кислот. Применяют также рыбий жир и т.д.

ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К МЕСТНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Наружное лечение — неотъемлемая и основная часть комплексного лечения атопического дерматита, а нередко и единственная процедура. Ее проводят с учетом возраста, периода и тяжести заболевания, остроты воспалительной реакции, распространенности поражения и сопутствующих осложнений местной инфекции.

Так, оценка степени тяжести кожного процесса может радикально изменить тактику применения глюкокортикоидных гормонов — при обширных поражениях и выраженной тяжести заболевания целесообразно их применение парентерально или перорально, при локализованных — только местно.

Выбор лекарственных форм и последовательность их применения

Уточнение клинической формы атопического дерматита позволяет подобрать необходимую и наиболее эффективную лекарственную форму.

- При эритематозно-сквамозной форме целесообразно использовать кремы, лосьоны с добавлением кератолитических средств и увлажнителей.
- При лихеноидной форме эффективнее использовать мази, компрессы и окклюзивную технику нанесения препарата, добавлять эпителизирующие и антимикробные добавки.
- При пруригоподобной форме лучше помогают водные взвеси, пасты с добавлением глюкокортикоидов, а также аэрозоли, кремы и гели.
- При экзематозной — мази, кремы, примочки.
- При скрытом течении или в состоянии ремиссии атопического дерматита, при так называемом кожном статусе бессимптомного атопического больного применяют весь спектр препаратов длительной поддерживающей терапии в виде эмульсионных кремов, эмульсий, жидких кремов.

Оценка тяжести атопического дерматита позволяет разработать индивидуальную программу применения различных лекарственных препаратов, степень активности применяемых противовоспалительных средств, рассчитать и прогнозировать количество и время применения препаратов, их последующую замену.

В острой стадии, сопровождающейся мокнутием и корками, применяют примочки, содержащие противовоспалительные, дезинфицирующие препараты (раствор нитрофурала, этакридина и свежеприготовленный раствор заварки чая). После снятия явлений острого воспаления применяют кремы, мази и пасты, содержащие зудоуспокаивающие и противовоспалительные вещества (нафталанская нефть 2–10%, деготь 1–2%, ихтаммол 2–5%, сера и др.).

В педиатрической практике высыпания сопровождаются чаще подострым воспалительной реакцией. При умеренных проявлениях атопического дерматита назначают мази на основе цинка (цинковая паста, салицилово-цинковая паста, деситин-цинковая мазь с добавлением рыбьего жира). При острых процессах рекомендуется добавлять к этим средствам глюкокортикоидные препараты в соотношении 1:2.

У взрослых изначально возможно применение всего спектра глюкокортикоидных препаратов (слабые или сильные средства либо варьировать концентрацией препарата, разбавляя его нейтральной основой).

На фоне многообразия фармакологических групп и лекарственных форм местных препаратов для лечения атопического дерматита у врача не складывается общей схемы лечения. Например, при дифференциации терапии в зависимости от тяжести атопического дерматита перечисляют громадные списки различных препаратов, однако последовательность применения этих средств не представлена. Уточнение клинической формы, степени тяжести, клинико-иммунологических вариатов позволит врачу в каждом конкретном случае выбрать адекватный лекарственный препарат, его лекарственную форму, длительность применения и последовательность замены одного препарата другим с учетом меняющейся клинической картины.

НАРУЖНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И ОСОБЕННОСТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Местные глюкокортикоиды

Наружная терапия — важнейшая составная частью комплексного лечения больных атопическим дерматитом, этим обусловлено широкое применение глюкокортикоидных препаратов, условно подразделяемых по степени активности на слабые (гидрокортизон, преднизолон), средние (синалар, целестодерм, флуцинар, белодерм), сильные, том числе нового поколения (элоком, адвантан, афлодерм, локоид) и наиболее сильные (дермовейт).

Длительность применения фторсодержащих глюкокортикоидов (синалар, лоринден, целестодерм) на значительные участки кожи приводит к образованию стигм, определяемых общим термином «стероидная кожа», проявляющихся атрофиями, геморрагиями, пятнистостью, телеангиэктазиями и развитием осложнений в виде пиококковой, грибковой, вирусной и других пиодермий.

Мультифакторная концепция патогенеза атопического дерматита, а также многочисленные функциональные нарушения многих органов и систем требуют применения в терапии больных атопическим дерматитом глюкокортикоидов как патогенетически обоснованных средств противовоспалительной терапии.

В настоящее время широкое применение получили нефторированные глюкокортикоиды, которые сочетают в себе высокую противовоспалительную активность, минимальные нежелательные эффекты и оптимальную комплаентность использования.

Методики применения наружных глюкокортикоидов

Местные глюкокортикоиды назначают короткими, интермиттирующими курсами, постепенно снижая дозу. Необходимо предупреждать пациентов и родителей маленьких детей о необходимости постепенной отмены местного глюкокортикоида для того, чтобы не возник синдром отмены. Препараты при длительном использовании желательно заменять на средства других химических групп.

При выраженных кожных изменениях, требующих интенсивной терапии, назначают взрослым на большие участки кожи сильные глюкокортикоиды (дермовейт) в течение 2–3 дней с последующим переходом на афлодерм, элоком, адвантан на фоне антигистаминной терапии.

В детском возрасте наоборот, начинают лечение слабыми глюкокортикоидными мазями, например 1%-гидрокортизоновой мазью (2 раза в день ежедневно в течение 3 дней). Затем переходят на нестероидную основу, например крем витамина F-99. В тяжелых случаях прибегают к более сильным мазям в соответствующих разведениях с нестероидной основой. У новорожденных или в период кормления

возможно использование глюкокортикоидов в разведении 1:10 или 1:8; до 3 лет — 1:7; 3–5 лет — 1:4; 5–10 лет — 1:3 и у детей старше 10 лет — 1:2 или 1:1.

Из наружных глюкокортикоидов в педиатрической практике следует применять препараты, обладающие минимальными побочными эффектами при сохранении высокой степени противовоспалительного действия. В настоящее время предпочтение отдают препаратам последнего поколения — метилпреднизолону (адвантан), алклометазону (афлодерм) и мометазону (элоком). Они обладают высокой эффективностью и безопасностью, минимумом побочных эффектов.

С учетом биоритма продукции кортизола в организме и ритма эпидермальной пролиферации рекомендуют для усиления действия глюкокортикоидных кремов применять их в утренние часы, а для уменьшения антипролиферативного действия — вечером.

Выбор лекарственных форм местных глюкокортикоидов

Глюкокортикоидные препараты представлены широкой гаммой наружных форм: кремы, мази, лосьоны, аэрозоли и др. Правильный выбор местного глюкокортикоида будет зависеть от клинических проявлений заболевания, а также локализации поражения.

В острой стадии следует применять кремы, аэрозоли или лосьоны, в подострой или хронической, когда преобладает сухость и лихенификация, применяют жирную мазевую основу. Выбор лекарственной формы во многом определяет локализация поражений кожи.

Негормональные средства наружной терапии

Место «традиционных» дерматологических средств в лечении и профилактике атопического дерматита

«Традиционные» наружные средства применялись и продолжают применяться при лечении атопического дерматита преимущественно дерматологами. Среди существующих препаратов в виде примочек, присыпок, паст, аэрозолей, красителей и многих других лекарственных форм, имеющих в своем составе традиционные средства (ихтиол, деготь, дерматол, нефть нафталанская, АСД-антисептик стимулятор Дорохова и др.), имеется множество вариантов их назначения. Правильность выбора данных средств будет зависеть от клинического опыта специалиста-дерматолога. Их применение находит наибольшее распространение в условиях стационара, для снятия основных клинических проявлений атопического дерматита. В качестве препаратов постоянной терапии их применение пациентами в большинстве случаев отвергается в силу их частой недоступности для больного, необходимостью их приготовления, неудобству и эстетической неприемлемости использования и наличия побочных эффектов.

Местные антимикробные, противогрибковые и противовирусные средства

Антимикробные средства. При осложнении атопического дерматита вторичной инфекцией, чаще стафилококковой этиологии, применяют местные антибактериальные средства: от анилиновых красителей (бриллиантовый зеленый, метиленовый синий) до мазей и кремов с антибиотиками и антисептиками (гентамициновая, эритромициновая, тетрациклиновая, фуцидин, дермазин и др.) или глюкокортикоидных мазей с антимикробными добавками (лоринден-С, тридерм, целестодерм с гарамицином, кортомицетиновая, оксикорт, гиоксизон, фуцидин-Г, фушикорт и др.). Хорошие результаты получены при использовании препаратов фузидиевой кислоты (фуцидин-Г, фуцикорт), имеющих низкую вероятность развития резистентности к *S. aureus*. Фузидиевая кислота крайне редко вызывает аллергические реакции, действует на резистентные к другим антибиотикам штаммы *Staphylococcus*, может применяться у детей с рождения и у беременных. При этом «фуцидин-Г», содержащий гидрокортизон, рекомендуют детям, а «фуци-

корт» — бетаметазон — взрослым. «Фуцидин-Г» предпочтителен при легкой степени поражения, у детей, на участках с тонкой кожей (в том числе на лице), «фуцикорт» — при выраженной степени поражения на участках с толстой кожей (в том числе на кистях рук). Для поддерживающей терапии рекомендуют применять мазь «фузимет», содержащую фузидиевую кислоту и метилурацил.

***Фуцикорт®** — комбинированный препарат для наружного применения, содержит бетаметазон и фузидовую кислоту. Бетаметазон оказывает противовоспалительное и противозудное действие. Фузидовая кислота является антибиотиком полициклической структуры, активным в отношении *Staphylococcus spp.*, особенно *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* (включая метициллин-резистентные штаммы), *Streptococcus spp., Neisseria spp., Clostridium spp., Nocardia asteroids, Enterococcus spp., Bacteroides spp., Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium leprae* и *Corynebacterium minutissimum*.

Антибактериальная активность фузидовой кислоты не снижается в присутствии бетаметазона.

Показания: дерматиты, осложненные бактериальной инфекцией (или при подозрении на нее): атопический дерматит, себорейный дерматит, простой контактный дерматит, аллергический дерматит, экзема, хронический лишай, дискоидная красная волчанка. Особенно показан фуцикорт при выраженной тяжести процесса, при локализации поражения на участках с толстой кожей.

Фуцидин Г® — комбинированный препарат для наружного применения, содержит гидрокортизон и фузидовую кислоту. Гидрокортизон оказывает противовоспалительное и противозудное действие. Фузидовая кислота является антибиотиком полициклической структуры, активным в отношении *Staphylococcus spp.*, особенно *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* (включая метициллин-резистентные штаммы), *Streptococcus spp., Neisseria spp., Clostridium spp., Nocardia asteroids, Enterococcus spp., Bacteroides spp., Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium leprae* и *Corynebacterium minutissimum*.

Антибактериальная активность фузидовой кислоты не снижается в присутствии гидрокортизона.

Показания: те же, что для фуцикорта, но фуцидин Г можно применять на участках с тонкой кожей (особенно на лице).

Режим дозирования: крем наносят на пораженный участок кожи тонким слоем 2 раза в сутки. Курс лечения – 2 недели.

Пиогенные осложнения течения атопического дерматита развиваются у 35–80% всех пациентов. Ведущая роль в их возникновении принадлежит *S. aureus*. Учитывая рост резистентности штаммов стафилококков к ряду антибиотиков, возрастает значимость комбинированных антибактериальных препаратов, таких, как банеоцин.

Особенностью течения атопического дерматита в настоящее время можно считать инверсию клинических проявлений, связанную с формированием осложненных форм патологии. Инфекционные осложнения атопического дерматита, вызываемые пиококками, грибами, вирусами или их ассоциациями в немалой степени связаны с дисфункцией клеточного и гуморального звеньев иммунитета, нарушением синтеза интерферона и функциональной активности естественных киллеров. В этой связи важным становится использование в терапии и профилактике атопического дерматита наружных средств, обладающих высокой терапевтической эффективностью, способных формировать длительную ремиссию и бороться с инфекционным обсеменением кожи.

В этом аспекте представляют интерес препараты линии «Скин-кап», которые оказывают выраженное противовоспалительное, антибактеральное и противо-

*Печатается на правах рекламы.

грибковое действие, что в сочетании с отсутствием у активированного пиритиона цинка системного действия позволяет применять его вне зависимости от локализации и площади поражения кожи, длительности терапии и сопутствующих осложнений (пиодермии, микозы).

Противовирусные средства. При присоединении герпетической инфекции назначают противовирусные средства — крем «Ацикловир», «Гевизош», оксолиновую мазь, «Полудан», «Алломедин» и др.

Противогрибковые средства. Среди местных противогрибковых средств можно рекомендовать шампунь «Низорал», «Кето плюс», «Микозолон», «Тридерм», «Дермозолон», «Пимафукорт», лосьон клотримазола.

Местные антигистаминные средства. Среди них наиболее известен в России «Фенистил-гель» (диметинден), блокатор H_1-рецепторов. Нашел применение в основном в детской практике. Широкого распространения препараты этой группы не нашли. Этому способствует бытующее мнение о развитии быстрой сенсибилизации при наружном применении антигистаминных препаратов.

Местные иммунодепрессивные средства и их место в лечении и профилактике атопического дерматита

В настоящее время создан новый класс нестероидных противовоспалительных препаратов для местной терапии атопического дерматита. Такими средствами стали иммунодепрессоры класса макролидов, наиболее известные из них такролимус (FK-506) и пимекролимус. Из них пимекролимус разработан специально как средство местной терапии атопического дерматита.

Пимекролимус («Элидел», SDZ ASM 981) — препарат из класса макролактамов, производное аскомицина. В наномолярных концентрациях пимекролимус связывается с молекулой макрофилина-12, что приводит к блокаде проведения внутриклеточного сигнала и в итоге — подавлению синтеза цитокинов и других) на уровне транскрипции их генов. Данный механизм — подавление синтеза ряда Т-лимфоцитарных воспалительных цитокинов — признан основным для пимекролимуса и родственных препаратов, связывающихся с макрофилинами.

Конечно, появление пимекролимуса не означает отказ от использования глюкокортикоидных гормонов и вообще других средств терапии атопического дерматита. Все существующие методы лечения могут и должны найти или сохранить свое место в терапии заболевания, если их эффективность достоверно доказана.

Наружные препараты длительной поддерживающей терапии: уход за сухой кожей и восстановление поврежденного липидного слоя. Корнеотерапия

Наружные препараты длительной поддерживающей терапии

Кожа больных атопическим дерматитом чрезвычайно суха, что объясняется нарушениями процессов кератинизации (ксероз, ихтиоз) и качественным измененем состава липидов, что ведет к нарушению ее барьерной функции. Для восполнения этой функции необходимо поддерживать на должном уровне увлажнение эпидермиса. Роговой слой также нуждается в достаточном количестве липидов для формирования межклеточных соединений между кератиноцитами. Все эти обстоятельства послужили основой современного подхода к восстановлению поврежденного рогового слоя при корнеотерапии атопического дерматита.

Помимо традиционно используемых при атопическом дерматите кремов на ланолиновой основе с добавлением салициловой кислоты, мочевины, поваренной соли, на вооружении дерматологов в последнее время появились новые поколения наружных неглюкокортикоидных средств для постоянного применения. Среди них препараты, содержащие в своей основе липиды, мочевину, керамиды и псевдокерамиды, незаменимые жирные кислоты, ламмелярные эмульсии и др. (табл. 6-3).

Таблица 6-3. Наружные препараты длительной поддерживающей терапии для атопического дерматита

Препарат	Активное вещество	Лекарственная форма
Атодерм	Вазелино-глицериновый комплекс в дисперсной форме, витамин Е, EDTA	Крем
Атодерм Р.О. Цинк	β-Ситостерол, глюконат цинка, пироктон оламин, вазелино-глицериновый комплекс	Крем
Атодерм РР	Патент (ФОС, рамноза, маннитол, ксилитол), витамин РР, вазелино-глицериновый комплекс, витамин Е	Крем
Атодерм	Рамноза, сульфат меди, сульфат цинка, EDTA, цинк PCA, экстракт огурца, глицерин, растительная моющая основа	Мыло, мусс
Атопалм	Псевдоцерамид PC-9S	Эмульсия
Бепантен	Декспантенол	Крем, мазь, лосьон
Гидраноpм	Преформированные липиды	Эмульсия
Глутамол	g-L-Глутамилгистамин	Крем
Деситин	Оксид цинка и рыбий жир	Мазь
Иделт	Незаменимые жирные кислоты Омега 3 и Омега 6	Крем
Мыло с колд-кремом	pH 5,5, термальная вода, пальмовое масло, колд-крем	Мыло
Гельс колд-кремом	Термальная вода, колд-крем, липидная фаза	Гель
Колд-крем Эмульсия для тела Бальзам для губ	Термальная вода Авен, колд-крем, белый пчелиный воск, парафин. Термальная вода Авен, масло картама, сезама и кокоса, аллантоин. Термальная вода Авен, колд-крем, сукральфат, витамины Е и F, минеральный экран	Крем. Эмульсия. Бальзам для губ
Липидиоз 1. Липидиоз 2. Липидиоз	Мочевина + лактат аммония. Преформированные липиды. Комплекс Про-Фибрил (эцексаминовая кислота) и нанокапсулы витамина А	Молочко. Жидкий крем. Крем
Липикар эмульсия. Липикар бальзам. Липикар масло	Масло Каритэ (10%), Алантоин, Альфа-Бисаболол. Термальная вода La Roche-Posay, масло Каритэ (20%), рапсовое масло, глицерин, глицин, термальная вода La Roche-Posay. Масло Каритэ (5%), стеролы, жирные кислоты	Эмульсия. Бальзам. Масло
Нутриложи 1	Сфинголипид, олеосомы, токоферол и др.	Крем
Нутриложи 2	Аналогичен Нутриложи 1 + масло Карите, вазелин, воск	Крем
СебаМед	Аминокислоты, церамиды	Гидрогель
Скин-кап	Активированный цинк, пиритион	Аэрозоль, крем, шампунь
Топикрем	Глицерин, мочевина	Эмульсия
Топик-10	Мочевина	Эмульсионный крем
Трикзера	Церамиды и ненасыщенные жирные кислоты	Крем, ванна
Эгзомега	Комплекс жирных кислот Омега 6, глицерин, витамин B_5	Крем, молочко, масло
Элидел	Пимекролимус	Крем
Эй-Пи	Хинокитиол	Крем, пенка

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ

Ультрафиолетовое облучения

Среди немедикаментозных методов терапии и профилактики атопического дерматита фототерапия занимает первостепенное значение. Она включает как прямое ультрафиолетовое облучение на солнце, в климатических зонах Крыма, Кавказа, Средиземноморья, так и использование искусственных источников длинноволнового и средневолнового ультрафиолетового облучений. Механизм действия ультрафиолетовых лучей зависит от угнетения или активации клеток Лангерганса и эпидермоцитов, стабилизации мембран тучных клеток, способной связывать синглетный кислород, повышения устойчивости кожи к внешним раздражителям. Для получения эффекта иногда бывает достаточно 3–4 процедур ультрафиолетового облучения в неделю.

Фототерапия показана в качестве профилактического мероприятия. Уместно рекомендовать пациентам самостоятельно приобретать аппараты для искусственного загара и в осенне-зимнее время и профилактически получать процедуры ультрафиолета. Необходимо объяснить пациенту о желательности консультации врача-физиотерапевта с целью подбора биодозы, возможных побочных эффектах (избыточная эритема, появление признаков увядания кожи и др.) и других практических советов. Метод противопоказан при наличии пигментных невусов и общих противопоказаний к физиотерапии.

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Профилактика атопического дерматита — важнейшее звено в общем комплексе лечебно-профилактических мероприятий при этом заболевании.

Знание современных аспектов этиологии и патогенеза атопического дерматита позволило нам сформулировать основные принципы профилактики атопического дерматита, основанные на учении о факторах риска. Среди них выделяются эндогенные и экзогенные факторы, а также фоновые состояния выступающие в роли усугубляющих действие этих факторов риска развития атопического дерматита (см. табл. 6-1).

Основные принципы профилактики атопического дерматита были изложены в 1986 г. Они предусматривают выделение первичной и вторичной профилактики. При этом в комплексе мероприятий первичной профилактики выделяют антенатальную и постнатальную профилактику. Комплекс сформулированных, предложенных и апробированных мероприятий позволил нам значительно снизить частоту рецидивов, удлинить ремиссию атопического дерматита и даже добиться полного клинического выздоровления.

Первичная профилактика

Профилактику атопического дерматита необходимо проводить еще до рождения ребенка — в антенатальном периоде и продолжать после рождения ребенка на первом году жизни — постнатальная профилактика.

Вопросы первичной профилактики напрямую связаны с прогнозированием риска развития заболевания.

Прогнозирование риска развития атопического дерматита

Прогнозирование риска развития атопического дерматита имеет большое значение и вполне реально. Учитывают семейный анамнез и клинические данные, т.е. нарушения, наблюдаемые с первых месяцев жизни: диатез, экзема, нарушения пищеварения, оториноларингологические заболевания и патология дыхательных путей. У 80% детей, страдающих атопическим дерматитом, отмечают отягощенный семейный анамнез.

Определение IgE в крови из пуповины при кордоцентезе — важный индикатор аллергии, имеющий безусловно прогностическое значение в отношении риска развития аллергии. Показано, что аллергия развивается у 50% детей с повышенным уровнем IgE, тогда как при нормальных его значениях — лишь у 3–12%. В основном определение IgE следует выполнять детям с промежуточной степенью риска, а также детям с семейным анамнезом атопии. Профилактические мероприятия назначают только при повышенном уровне общего IgE.

При прогнозировании риска развития атопического дерматита всегда необходимо учитывать экзогенные факторы риска, способствующие проявлению генетической предрасположенности к атопическому дерматиту. Важны организация медико-генетического консультирования и обучение родителей, направленные на предупреждение развития болезни.

Антенатальная профилактика

Существенно увеличивают риск формирования аллергического заболевания высокие антигенные нагрузки (токсикозы беременных, массивная медикаментозная терапия беременной, воздействие на нее профессиональных аллергенов, однообразное углеводное питание, злоупотребление облигатными пищевыми аллергенами и др.). Исключение этих воздействий — важный фактор профилактики атопического дерматита. Еще внутриутробно ребенок приобретает повышенную чувствительность к антигенам, циркулирующим в крови матери и проходящим к плоду через плаценту. Поэтому беременные женщины с отягощенной наследственностью по пищевой аллергии должны соблюдать гипоаллергенную диету.

Постнатальная профилактика

В раннем постнатальном периоде необходимо ограничить новорожденных от излишней медикаментозной терапии, раннего искусственного вскармливания, которые ведут к стимуляции синтеза IgE. Следует помнить, что грудное вскармливание и отсроченное введение пищевых продуктов могут снизить вероятность развития аллергического заболевания, равно как и позднее введение твердых продуктов. Строгая диета касается не только ребенка, но и кормящей грудью матери. У новорожденного с фактором риска по атопическому дерматиту необходимо грудное вскармливание, рациональный прикорм.

Первичная профилактика атопического дерматита обусловливает преемственность в работе дерматолога, аллерголога, гинеколога и педиатра.

Вторичная профилактика

Во всех случаях противорецидивная программа для атопического дерматита должна быть построена с учетом мероприятий, направленных на практическое осуществление всех аспектов, аналогичных таковым при реабилитации: медикаментозного, физического, психического, профессионального и социального. Доля каждого аспекта вторичной профилактики неодинакова в разных фазах заболевания. Программа профилактики должна быть составлена с учетом комплексной оценки состояния больного и преемственности с предшествующим лечением. Вопросы вторичной профилактики всегда связаны с прогнозом течения заболевания.

Прогнозирование течения атопического дерматита

Общий прогноз течения атопического дерматита основывается на закономерностях ослабления и прекращения заболевания к 30 годам. Однако у значительной части больных заболевание может продолжаться всю жизнь. Встречают абортивные, кратковременные формы. При этом ограниченные поражения на щеках и распространенные формы острого экзематозного процесса у маленьких детей могут исчезать бесследно.

В жизни детей больных атопическим дерматитом принято выделять критические периоды. Возраст до 3 лет — самый благодарный для лечения. В этом перио-

де можно с максимальной вероятностью добиться прерывания «марша» атопии. Физиологические механизмы роста и созревания ребенка способствуют успеху усилий врача. В возрасте 6–7 и 12–14 лет, наоборот, возможно обострение поражения кожи и генерализация процесса. В пубертатном периоде можно наблюдать два наиболее частных варианта течения атопического дерматита: полное разрешение высыпаний (чаще у юношей) или резкое обострение заболевания, обусловленное эндокринными дисфункциями.

В литературе имеются попытки определить прогноз течения атопического дерматита по клинической форме и степени распространенности заболевания. Данные литературы и наши собственные наблюдения свидетельствуют о склонности к затяжному течению лихеноидных и пруригоподобных форм атопического дерматита. В большей степени прогноз зависит от наличия внешних факторов, провоцирующих их проявление.

Предварительное обследование — основа профилактики атопического дерматита

Одна из причин высокой частоты обострений атопического дерматита — игнорирование мер профилактики, основанных на тщательном обследовании больного.

Здесь особо подчеркнем необходимость тщательного обследования в группах риска по развитию атопического дерматита:

- лица, имеющие семейный анамнез аллергических заболеваний;
- лица с высоким уровнем сывороточного IgE;
- лица, страдающие какими-либо другими аллергическими заболеваниями.

Особое значение имеют лабораторные методы диагностики аллергии (*Immuno* CAP, *Phadiatop*, радиоаллергосорбентный и радиоиммуносорбентный тесты) у больных атопическим дерматитом. Результаты лабораторного обследования у больных атопическим дерматитом позволяют врачу сразу оценить весьма обширный спектр аллергенов различных групп — бытовых, эпидермальных, грибковых, бактериальных, паразитарных, пищевых, пыльцевых и др. Получаемая информация носит стратегический характер для принятия профилактических мер, порой меняющих жизненный уклад больного и его семьи.

Контроль окружающей среды

Контроль окружающей среды и коррекция выявленных сопутствующих заболеваний, а также ведущих патогенетических механизмов — важные меры в противорецидивном лечении.

Связь развития атопического дерматита с воздействием домашней пыли и содержащимися в ней клещами (*Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*) диктует необходимость проведения элиминационных мероприятий, уменьшающих контакт с данными аллергенами.

Аллергия к клещам домашней пыли может вызвать целый ряд симптомов: конъюнктивит, ринит, экзему и бронхит. Постоянный контакт часто приводит к аллергической астме. Поскольку число пациентов во всем мире постоянно увеличивается, это заболевание становится все более и более значимым не только для больных аллергией, для врачей-клиницистов, а также для тех, кому важна постоянная множественная профилактика и личный комфорт.

Поскольку существующие методы терапии (гипосенсибилизация, симптоматическое лечение) не всегда достаточно эффективны, в лечении больных атопическим дерматитом с чувствительностью к клещам домашней пыли все более важной становится элиминация аллергенов с помощью защитных чехлов и покрытий.

Такой вид профилактики аллергии позволяет пациенту избегать развития клинических проявлений болезни, что приводит к экономии средств, затрачиваемых на лекарственные препараты.

Противоаллергенные защитные чехлы — это одно из самых эффективных средств снижения концентрации аллергенов клещей домашней пыли до такого уровня, при котором аллергические симптомы не возникают. Поэтому противоаллергенные защитные чехлы рекомендованы отечественными и зарубежными аллергологами и учреждениями здравоохранения как эффективный метод лечения пациентов, страдающих аллергией к клещам домашней пыли.

Эти уникальные защитные средства используют в качестве покрытия для матрасов, одеял и подушек, применяют в медицинских учреждениях, гостиницах и, безусловно, в быту.

Если больной пользуется обычным бельем, то необходимо его регулярное (еженедельное) кипячение, покрытие подушки двумя наволочками; подушки должны быть набиты синтетическим материалом. Постельное белье необходимо менять не реже двух раз в неделю.

В квартире не должно быть большого количества мягкой мебели и ковров, недопустим ковер в детской спальне, а также использование ковролинов с резким запахом синтетического материала.

Обязательна регулярная влажная уборка всей квартиры и особенно комнаты, где пациент проводит больше всего времени, чистка труднодоступных мест скопления пыли.

Квартира, где живет больной атопическим дерматитом, страдающий аллергией к домашней пыли, должна убираться в его отсутствие, предпочтительно с помощью особых пылесосов.

Обычные пылесосы использовать не рекомендуют. Как это ни парадоксально, уборка с использованием большинства бытовых пылесосов способствует увеличению концентрации наиболее аллергенной, мелкодисперсной пыли в воздухе как за счет ее непосредственного выброса после фильтрации, так и за счет создания дополнительных воздушных потоков в помещении, а также выбросов из фильтрующих мешков обитающих там микроорганизмов (главным образом, плесневых грибов). Стандартные «моющие» пылесосы также не служат эффективной альтернативой обычным пылесосам, поскольку повышают влажность в ковровых покрытиях, что усиливает рост плесневых грибов, а также благоприятствует размножению оставшихся клещей.

Существенно улучшило ситуацию применение в современных моделях пылесосов (S-класса) «на выходе» высокоэффективных карбоновых и HEPA-фильтров, позволяющих отфильтровывать частицы до 0,3 мкм в диаметре.

Принципиально новым шагом в очистке бытовых помещений стало появление комплексных очистительных систем, основанных на сепарации пыли в водяной суспензии. Использование для очистки от пыли и воды сепаратора с высокой скоростью вращения (более 20 тыс. об/мин) позволяет проводить как эффективную уборку помещения без выброса микрочастиц в воздух, так и постоянную очистку воздуха в квартире. Такие аппараты выпускаются фирмами *Rainbow* (Соединенные Штаты Америки) и HYLA (Германия).

Профилактические прививки

В последнее время атопический дерматит у детей не служит противопоказанием для вакцинации (Научно-практическая программа «Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика», Москва, 2000).

Вместе с тем известно, что вакцинация может стать провоцирующим фактором развития или обострения атопического дерматита. В связи с этим вакцинацию рекомендуют проводить в период ремиссии заболевания и на фоне необходимой сопроводительной терапии, зависящей от тяжести, длительности и клинической картины заболевания.

Вакцинацию рекомендуют проводить всем детям, страдающим атопическим дерматитом, в полном объеме с использованием АКДС, АДС препаратов, ЖКВ,

ЖПВ, БЦЖ, вакцин против полиомиелита, краснухи, гепатита В и других согласно существующему календарю прививок.

Иммунизацию детей, страдающих атопическим дерматитом, следует проводить только в кабинетах по иммунопрофилактике или в прививочных кабинетах детских поликлиник. Вакцинацию больных с тяжелым течением атопического дерматита проводят в стационарах, располагающих средствами противошоковой терапии. В поствакцинальном периоде следует поддерживать постоянную связь с родителями в течение недели с последующим осмотром ребенка через 7–10 дней. Это необходимо делать после каждого введения вакцины для своевременной диагностики и устранения возможных побочных реакций, а также для определения способа медикаментозной терапии больного при последующих прививках.

Перед проведением вакцинации обязательна консультация аллерголога с целью выявления перекрестных аллергических реакций.

Детей, имевших в анамнезе аллергические реакции на микробные аллергены, следует вакцинировать с осторожностью.

В период вакцинации детям, страдающим атопическим дерматитом, для предупреждения обострений болезни необходимо проводить медикаментозную терапию антигистаминными средствами в течение 4–5 дней до и 5–6 дней после введения вакцинных препаратов. У детей первых лет жизни вакцинацию рекомендуют проводить на фоне применения кетотифена (задитена*) или лоратадина (кларитина*), которые назначают в течение 1–1,5 мес до и 1,5 мес после вакцинации.

Не подлежат иммунизации вышеуказанными препаратами дети в остром периоде заболевания (за исключением больных, находящихся в очагах инфекции).

Элиминация неспецифических (неаллергенных) факторов

В лечении больных, страдающих атопическим дерматитом, необходимо предусмотреть элиминацию не только причинно-значимых аллергенов, но и неспецифических (неаллергенных) факторов, которые могут провоцировать обострение заболевания или поддерживать его хроническое течение. К ним относят стресс, экстремальные значения температуры, влажности, интенсивную физическую нагрузку (одна из составляющих — воздействие пота), инфекционные заболевания.

Известен факт обострения атопического дерматита у детей на фоне острых респираторных и/или кишечных инфекций. В эти периоды для профилактики обострения атопического дерматита необходим более строгий контроль над проведением элиминационных мероприятий.

Превентивная фармакотерапия

Термин «превентивная фармакотерапия», введенный нами в 1985 г. для атопического дерматита, предусматривает назначение кетотифена в периоды ожидаемых обострений (весна и осень) в качестве превентивного мероприятия. Результаты отдаленных наблюдений за больными в сроки до 8 лет позволили констатировать, что применение кетотифена приводит к уменьшению числа обострений у 66% больных. Эффективность лечения кетотифеном зависит от длительности приема препарата, а также клинической формы атопического дерматита.

Профилактическое (превентивное) назначение указанного средства в периоды ожидаемого обострения атопического дерматита длительными 3-месячными курсами позволяет предотвращать рецидивы, что, в свою очередь, приводит к угасанию симптомов заболевания. Особенно эта методика эффективна у больных атопическим дерматитом детского возраста.

Социально-бытовая адаптация

Социально-бытовая адаптация и профессиональные аспекты имеют большое значение. В необходимых случаях следует освобождать больных атопическим дерматитом от работ, связанных с необходимостью контактирования с водой, загрязненными и прочими раздражающими кожу веществами. В рекомендациях

по трудоустройству больных атопическим дерматитом необходимо предусмотреть работу в односменном постоянном режиме. В период обострения заболевания показано освобождение школьников от экзаменов. Профессиональную ориентацию проводят с 7–8-го класса, во многом она зависит от результатов аллергологического обследования.

Психологическая коррекция

Больные атопическим дерматитом нуждаются в психологической коррекции. Невротические изменения наблюдают практически у всех страдающих атопическим дерматитом, что обусловливает необходимость постоянной психотерапии.

Особого внимания требует оценка психического статуса ребенка и членов его семьи. Хроническое течение атопического дерматита и связанные с ним постоянный зуд, нарушение сна становятся причиной постоянного стресса и очень часто приводят к психонейровегетативным нарушениям, ухудшающим течение атопического дерматита. В таких ситуациях необходима консультация у психоневролога.

Санаторно-курортное лечение и климатотерапия

При этапной противорецидивной терапии атопического дерматита санаторно-курортное лечение для закрепления полученных результатов имеет большое значение. Мощное оздоровительное действие при атопическом дерматите оказывает перемена климата на более теплый, а также морской и высокогорный. В этих случаях особенно показано пребывание в Крыму, на Черноморском побережье Кавказа.

Больные атопическим дерматитом должны длительное время находиться под активным диспансерным наблюдением.

КОНЦЕПЦИЯ «КОНТРОЛИРУЕМОГО САМОЛЕЧЕНИЯ» ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Длительное, многолетнее течение атопического дерматита, обращение больного к различным специалистам и в различные учреждения, полноценное обследование и выявление ведущих патогенетических механизмов и провоцирующих факторов у конкретного больного, подобранная терапия позволяют выдвинуть, основанную на нашем многолетнем опыте ведения больных атопическим дерматитом новую концепцию «контролируемого самолечения». Суть ее сводится к обучению пациента самостоятельно снимать и предотвращать вспышки заболевания самому, без обязательного обращения к лечащему врачу. Это стало возможным на основе внедрения обучающих программ в практическую деятельность, а также появление эффективных препаратов, позволяющих приобретать их без рецептов (безрецептурные препараты). Кроме того, пациенты «со стажем» на основе собственного предыдущего опыта могут задействовать аналогичные противорецидивные программы, включающие многокомпонентный комплекс лечебных мероприятий.

В этой концепции ключевым моментом служит самое раннее применение противорецидивной терапии. Пациенту нельзя дожидаться, когда процесс распространится до такой степени, что возникает необходимость обращаться за помощью к врачу. Эта концепция предусматривает самое раннее применение лечебных мероприятий, на стадии доклинических проявлений, выявляемых самим пациентом, а также обучение его превентивным мерам профилактики. Подобный подход позволяет своевременно предотвращать развитие рецидива, что в итоге приводит к затиханию процесса и в большинстве случаев ведет к стойкой ремиссии и выздоровлению. Кроме того, важно объяснить больному необходимость проведения «превентивной фармакотерапии» в известные ему периоды возможных обострений.

Следует подчеркнуть, что рекомендовать этот подход необходимо пациентам, прошедшим полноценное обследование и полный курс специального обучения.

Больные должны активно наблюдаться и при любом неясном вопросе немедленно обращаться к лечащему врачу за консультацией.

Программы обучения пациентов и их родителей

Важную роль в общем комплексе профилактических мер при атопическом дерматите отводят сотрудничеству между пациентом или его родителями и лечащим врачом. Это касается прежде всего обучения их контролю течения заболевания, предупреждения обострений и их своевременному лечению, а также детальному информированию о причинах атопического дерматита, механизмах развития, факторах риска и прогнозе течения, а также современных методах лечения и профилактики.

Необходимо информировать пациентов и их родителей о сущности заболевания, о вызывающих обострения аллергенах, о возможных осложнениях, о зуде и методах его купирования, возможном присоединении респираторной аллергии, необходимости профилактики обострений, гипоаллергенной диете, правильном уходе за кожей, климатотерапии, выборе профессии и многом другом. Обучающие программы для больных атопическим дерматитом следует строить в зависимости от различных возрастных периодов больных или их родителей.

Виды обучения и их методы разнообразны и могут включать лекции, круглые столы, дискуссии, аллергошколы, школы здоровья и др. Очень важно снабжать пациентов различными памятками и инструкциями по контролю окружающей среды, гипоаллергенной диете и прочему.

Обучение мерам профилактики атопического дерматита проводят дерматолог, аллерголог, а также в специализированных детских санаториях и на дому.

К различным контингентам, подлежащим обучению, необходимо привлекать различных специалистов: дерматолога, педиатра, аллерголога, патронажную медицинскую сестру, диетолога, психотерапевта, представителей социальных служб, учителя. Программа привлечения специалистов также будет определяться возрастной группой больных атопическим дерматитом.

Важно обучение на специализированных курсах самих медработников и специалистов современным методам и подходам к данной работе.

Активное динамическое наблюдение за больными атопическим дерматитом

Основа диспансерного наблюдения — выявление и формирование групп повышенного риска развития атопического дерматита. Их формирование основывают на учении о факторах риска. С этой группой (родители, дети) проводят все вышеперечисленные мероприятия по профилактике атопического дерматита.

Больные атопическим дерматитом подлежат активному динамическому наблюдению — маленькие дети у педиатра и/или аллерголога, взрослые — у дерматолога. Основой профилактики у них становится предотвращение рецидива заболевания и сдерживание заболевания в неактивной форме. С этой целью проводят необходимое обследование и коррекцию выявленных провоцирующих факторов. В частности, проводят превентивную фармакотерапию кетотифеном в периоды ожидаемых обострений — весна и осень, постоянное использование местных дерматологических средств, терапию ультрафиолетовым облучением и др. В обязанности врача входит и направление таких пациентов на санаторно-курортное лечение, профилактические госпитализации, оформление инвалидности и прочее.

Критерием эффективности такой программы активного наблюдения служит снижение числа рецидивов, удлинение межрецидивных периодов и выздоровлений в группах активного наблюдения.

Новые концепции и технологии в профилактике атопического дерматита

Осознание проблемы атопического дерматита в развитых странах привело и к осознанной необходимости новых мер его профилактики, выходящих за рамки

врачебного приема, т.е. общения отдельных врачей с отдельными пациентами. Эта проблема получила развитие в новой, общественной стадии, когда должное внимание атопическому дерматиту стало уделяться врачебным сообществом как одной частью современного общества, сообществом пациентов — как другой его частью и вместе с тем — обществом вообще: в рамках существующих систем здравоохранения и социального развития, охраны детства и образования, рынка лекарственных средств и других институтов современной цивилизации.

Главной предпосылкой этому послужила разработка современного учения об атопическом дерматите — едином заболевании со сложной концепцией патогенеза, объединившем ранее существовавшие синдромные наименования.

С одной стороны, изучение такой крупной нозологической единицы, как атопический дерматит, впервые позволило оценить эпидемиологические масштабы заболевания, его распространенность в современной популяции. Как только стало видно, что не менее 10% европейцев предрасположены к атопии и могут страдать атопическим дерматитом с детства, проблема атопии заняла одну из лидирующих позиций в дерматологии и педиатрии и во многом обусловила развитие детской аллергологии как почти самостоятельного направления в медицине. Значительная распространенность заболевания не допускает игнорирования проблемы атопии современным обществом, заставляя его адаптироваться к ней в той или иной форме. Так, с помощью рыночных или социальных механизмов современное общество реагирует на проблему, предоставляя пациентам специальные продукты питания, средства по уходу за кожей, особые товары и услуги (одежда, предметы обихода и пр.).

С другой стороны, признание генетической концепции атопии, т.е. перспективы пожизненного течения заболевания, подверженности тем или иным формам аллергических реакций в течение неопределенно долгого периода или даже прогрессированию в форме «атопического марша», обусловливает перенесение акцента с эпизодического купирования симптомов заболевания на долговременную профилактику. Более того, семейный характер атопии, т.е. наличие в одной семье нескольких лиц (а в принципе — хотя бы одного члена семьи) с атопическим дерматитом или другими аллергическими заболеваниями, в известной степени меняет уклад жизни всей семьи, заставляя всех ее членов отчасти ограничивать себя в чем-то (еда, домашние животные, курение), отчасти — вместе соблюдать дополнительные меры предосторожности (уборка и др.).

Эти обстоятельства формируют и во многом меняют взгляды общества на атопию, аллергические заболевания и предрасположенных к ним лиц. Распространенность заболевания на современном этапе позволяет представить современное население развитых стран как содержащее значительную долю атопиков, к которым следует добавить и членов их семей — либо как несущих часть бремени атопии, либо как воспроизводящих потомство с атопической предрасположенностью.

Однако высокая социальная значимость атопического дерматита и атопии означает не только ответственность всего общества перед популяцией атопиков. Она указывает и на то, что лица с атопией несут большую ответственность за контроль состояния своего здоровья и проявления атопии. Это касается не только экономических и организационных проблем здравоохранения (лозунг «профилактика дешевле лечения») с учетом колоссальных затрат на лечение атопического дерматита у миллионов людей.

Сегодня на повестку дня стала ответственность самих лиц с атопической предрасположенностью за способность сдерживать и контролировать проявления атопии. Такая постановка вопроса становится возможной именно в наши дни, когда заболевание в целом хорошо изучено, имеются эффективные средства лечения и профилактики. При этом ответственность пациента не означает снятие ответственности с врачей или системы здравоохранения. Ответственность и инициатива,

исходящие от пациента, а не врача, медицинского учреждения, оказывающего ему помощь или фармацевтической компании, производящей препараты для лечения атопического дерматита, позволят защитить интересы пациента, более эффективно контролировать качество оказания медицинской помощи и в результате повысят эффективность лечения и профилактики заболевания.

Защита интересов больных с атопическим дерматитом — заболеванием, дебютирующем в раннем детстве и обычно требующем поддержки пациента с первых лет жизни, — во всем мире в настоящее время осуществляется организациями защиты и поддержки больных. Такие общества, ассоциации и фонды существуют в разных странах и объединяют самих пациентов, их родителей, врачей, работников системы здравоохранения и социального обеспечения. В качестве примера крупного общества можно привести британское Национальное общество экземы (*National Eczema Society*), основанное в 1975 г., а также американскую Национальную ассоциацию изучения экземы и обучения пациентов (*National Eczema Association for Science and Education*).

В России действует Общество помощи больным атопическим дерматитом. Это независимая организация пациентов и для пациентов, участниками которой могут быть также члены их семей, врачи, другие лица и организации, желающие содействовать работе Общества.

Одной из основных задач Общества на современном этапе стала просветительская деятельность, т.е. распространение современной, объективной и достоверной информации о проблеме атопического дерматита в доступной форме для пациентов и членов их семей, врачей всех специальностей. Выполнение этой задачи предоставит пациентам и их семьям знания, достаточные для ответственного контроля заболевания и его лечения, вооружит их навыками эффективной профилактики обострений атопического дерматита и других проявлений аллергии.

Внедрение новых информационных технологий предоставило новые возможности для просветительской работы в области охраны здоровья. Интернет как открытое пространство позволяет вести интенсивный обмен и распространение информации, по масштабам сопоставимые с традиционными средствами массовой информации, но доступные значительно большему кругу лиц, предоставляющих эту информацию и дающее возможность обратной связи от тех лиц, кому эта информация адресована. Опыт отечественных Интернет-проектов (*www.gribok.ru* и др.), посвященных распространенным заболеваниям и ориентированных на пациентов, показал высокую эффективность новых информационных технологий, превзошедших традиционные средства санитарного и медицинского просвещения как по охвату аудитории, так и по эффективности воздействия на нее.

Поэтому создание отечественного Интернет-проекта, посвященного проблемам атопического дерматита, стала закономерным и обоснованным шагом, представляя одно из наиболее эффективных средств образования и просвещения пациентов и всего общества в области атопии.

Интернет-ресурс *www.atopic.ru* был создан российским Обществом помощи больным атопическим дерматитом в 2004 г. Целевую аудиторию проекта составляют как пациенты, так и родители детей, страдающих атопическим дерматитом, а также врачи.

Создание этого проекта получило большой отклик у отечественной Интернет-аудитории. Через несколько месяцев от начала работы проекта его посещаемость превысила 150 заходов в день, т.е. около 4500 в месяц. Пациенты активно задают вопросы, участвуют в работе форума, изучают все представленные материалы и предлагают свои решения проблемы.

Текущая активность проекта показывает его значительную востребованность и адекватность поставленным задачам. В то время как число лиц с атопической предрасположенностью и атопическим дерматитом растет, создание такого мощного

профессионального средства медицинского просвещения оказывается как нельзя кстати, особенно с учетом того, что целевая аудитория проекта (пациенты, обычно сравнительно молодые люди, а также молодые родители детей, у которых развиваются первые проявления заболевания) — одна из наиболее активных пользователей услуг Интернета.

Таким образом, в России созданы и внедрены новые технологии по превентивному воздействию и информационной профилактике атопического дерматита. Эффективное просвещение и обучение больных с помощью Интернета позволит реализовать перспективные концепции «ответственного пациента» и «контролируемого самолечения». Создание общества помощи больным атопическим дерматитом и сайта *www.atopic.ru* позволило многим пациентам и членам их семей получить новую и объективную информацию о заболевании, заочные и бесплатные консультации специалистов, узнать о новых возможностях лечения и необходимых мерах профилактики аллергии.

6.3. ПОЧЕСУХА

Почесуха, пруриго (лат.: *prurigo*, от *prurio* — чешусь) — гетерогенное заболевание кожи аллергического генеза из группы нейродерматозов, характеризующееся рассеянными зудящими полиморфными высыпаниями.

ЭТИОЛОГИЯ

В развитии почесухи важную роль играют различные экзогенные и эндогенные раздражители (сенсибилизаторы):

К экзогенным раздражителям относят.

- **пищевые аллергены**: жирная, соленая, маринованная, острая, копченая, экзотическая (суши) пища; тропические фрукты (цитрусы, киви, бананы, ананасы, дыни, манго, гранаты, абрикосы, персики, виноград); овощи (томаты, баклажаны, чеснок, острый и сладкий перец и др.); различные соусы, горчица, кетчуп, майонез; яйца; ягоды (клубника, малина, земляника, ежевика, арбуз и др.); морепродукты (красные сорта рыб, креветки, омары, кальмары, раки, мидии, осьминоги); материнское молоко; коровье, козье молоко, кумыс; орехи; мед; варенье, джем; шоколад; приправы и пряности; соки, нектары; кофе, какао; газированные напитки (*Pepsi-Cola*, *Coca-Cola*, *Sprite*, *Fanta* и др.); алкогольные и энергетические напитки (*Red Bull*, *Adrenalin Rush* и др.);
- **лекарственные средства**: галогены, витамины, антибактериальные и гормональные препараты;
- **инсектные аллергены**: укусы, ужаления насекомыми (контакт); вдыхание частиц тела насекомых и продуктов их жизнедеятельности (соприкосновение) [Пыцкий В.И., Артомасова А.В., 1991];
- **экологические причины**: состояние питьевой воды, состав вдыхаемого воздуха, содержание нитратов в почве.

К эндогенным раздражителям относят:

- **гельминты** (глисты) — стационарные (постоянные) паразиты, живущие внутри организма хозяина (человека, животного, растения). В настоящее время известно около 300 глистных заболеваний человека и животных. Выделяют кишечные и внекишечные гельминтозы. В первом случае глисты и их личинки живут в кишечнике, а во втором — вне его (легкие, печень, мышцы). Самые распространенные кишечные гельминтозы — энтеробиоз и аскаридоз;
- **протозойные инфекции**: амебиаз, криптоспоридиоз, лямблиоз, малярия, лейшманиоз, токсоплазмоз, трипаносомоз [Уайт Н., Бреман Д., 2002];
- **заболевания желудочно-кишечного тракта**: панкреатит, холецистит, гастродуоденит, гастрит, колит, дисбактериоз, в возникновении которых

огромную роль играют погрешность в диете, нерегулярное питание, еда всухомятку, недостаток белков, жиров и витаминов в рационе;

- **эндокринопатии**: сахарный диабет, заболевания щитовидной железы и надпочечников;
- **неопластические заболевания**: лейкоз, лимфогранулематоз, опухоли кожи и внутренних органов;
- **нервно-психические расстройства**: стрессы, неврозы, психозы различного генеза, навязчивые состояния, патомимия.

Патомимия (от греч. *pathos* — страдание, болезнь + *mimesis* — подражание, изображение), или синдром Мюнхгаузена, характеризуется чрезмерно драматическими, неправдоподобными жалобами на мнимое соматическое заболевание (кожное, неврологическое, кардиологическое и др.) и тенденцией к самоповреждениям для инсценировки его симптомов. Один из частных вариантов патомимии проявляется преимущественно самоповреждениями, имитирующими болезни кожи и ее придатков.

Причины самоповреждений бывают сознательные (уклонение от трудовой деятельности, военной обязанности) и бессознательные (навязчивые состояния).

Самоповреждающие заболевания в дерматологии:

- дерматомания (*Dermatomania*) — неудержимое стремление повреждать кожу, ее придатки, слизистые оболочки;
- трихотилломания (*Trichotillomania*) — навязчивое выдергивание волос;
- онихофагия (*Onychophagia*) — обкусывание ногтей;
- хейлофагия (*Cheilophagia*) — обкусывание, прикусывание губ;
- дерматотлазия (*Dermatothlasia*) — навязчивое стремление вызывать у себя раздражение кожи, обкусывание кожи вокруг ногтевого ложа.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез заболевания вариабелен. В формировании патологического процесса имеют значение большое число факторов.

- **Истинная пищевая аллергия**. Подобно поллинозам и инфекционной астме почесуху относят к группе атопических болезней, она обусловлена способностью макроорганизма образовывать реагины на пищевые антигены. Антигены проникают через слизистую оболочку кишечника и вызывают сенсибилизацию с накоплением IgE на тучных клетках кишечника, кожи и респираторного аппарата. Пищевые аллергены стимулируют образование и других классов иммуноглобулинов. При повторной экспозиции с антигеном образуются иммунные комплексы IgG-антиген и развертывается аллергическая реакция немедленного типа местно (желудочно-кишечный тракт), отдаленно (кожа, респираторный аппарат) или в виде общей анафилаксии различной степени тяжести [Пыцкий В.И., 1991].
- **Ферментопатия желудочно-кишечного тракта** — сенсибилизация детей грудного возраста к белку материнского или коровьего молока; детей старшего возраста к различным пищевым продуктам.
- **Нарушение нейрогуморальной регуляции моторики желчевыводящих путей**. Симпатикотония или ваготония, возникающие в результате неврозов, диэнцефальных расстройств или конституциональных особенностей функционирования вегетативной нервной системы, приводят к стойкой гипотонии или гипертонии желчевыводящих путей и развитию соответствующей формы дискинезии сфинктера Одди. В зависимости от тонуса желчевыводящих путей выделяют две формы: гипертонически-гиперкинетическую (повышенный тонус сфинктера); гипотонически-гипокинетическую (пониженный тонус сфинктера). Дистония вегетативной нервной системы приводит к дис-

балансу в выработке холецистокинина и ингибитора его выделения антихолецистокинина, что усугубляет нарушения моторики.

- **Укусы кровососущих насекомых** — введение под кожу слюны, содержащей противосвертывающие кровь (антикоагулянты), анестезирующие и токсические вещества.

Кровососущие насекомые распространены повсеместно: в лесу, возле водоемов, в заболоченных местностях, на улицах и в домах населенных пунктов (подвалы, чердаки). Существует понятие «гнус» — условно объединяющее пять семейств кровососущих насекомых: настоящие комары, мокрецы, мошки, москиты и слепни, вызывающие не только аллергизацию макроорганизма, но и служащие переносчиками различных инфекционных заболеваний — малярии, японского энцефалита, лепры, сибирской язвы, лейшманиоза, полиомиелита, сапа и др.

По способу сенсибилизации различают три способа попадания инсектных аллергенов в макроорганизм:

- с ядом при ужалениях, что характерно для отряда перепончатокрылых (*Hymenoptera*);
- со слюной при укусе насекомыми отряда двукрылых (*Diptera*);
- контактным и ингаляционным способом с чешуйками тела и пыли от тел насекомых отряда чешуекрылых (*Trichoptera*).

Изучение инсектной аллергии выявило большое количество перекрестных аллергенов, вызывающих аллергизацию макроорганизма, порой приводящие в состояние анафилаксии.

КЛАССИФИКАЦИЯ

По формам:

- почесуха детская, строфулюс, крапивница детская папулезная (*Prurigo infantum seu strophulus*);
- почесуха взрослая (*Prurigo adultorum seu temporanea*);
- почесуха узловатая, узловатая почесуха Гайда (*Prurigo nodosum, nodularis*).

По типу:

- почесуха зимняя (*Prurigo hiemalis*) — хроническая рецидивирующая почесуха, обостряющаяся в холодное время года;
- почесуха весенняя (*Prurigo aestivalis*), летняя, солнечная (*Prurigo solaris*) — хронический рецидивирующий фотодерматоз, обостряющийся весной и летом.

По клиническим проявлениям:

- почесуха диатезная (*Prurigo diathetica*) — клинические проявления диффузного нейродермита;
- почесуха простая ограниченная хроническая (*Prurigo simplex circumscripta chronica*) — клиническая картина ограниченного нейродермита;
- почесуха лимфатическая Дюбрея, почесуха лимфатическая декальвирующая (*Prurigo lymphatica*) — общее название гемодермий при лимфогранулематозе;
- почесуха профессиональная — развивается у работников шелкоперерабатывающей промышленности, лесников, зоологов, орнитологов, археологов, туристов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина почесухи зависит от форм, типов, разновидностей ее проявлений.

Детская почесуха развивается чаще на первом году жизни преимущественно на фоне экссудативного диатеза. На коже лица, волосистой части головы, туловища, ягодиц, конечностей отмечают рассеянные ярко-розовые отечные папулы, уртикарные высыпания. Наиболее характерны папулезные высыпания, на верхушке которых возникают пузырьки (папуловезикулы), ссыхающиеся в серозно-геморрагические

корочки. В ряде случаев строфулюс может трансформироваться в почесуху взрослых, нейродермит, экзему. Провоцирующие факторы — употребление пищевых продуктов, приводящих к сенсибилизации организма, ферментопатия, нарушение функций желудочно-кишечного тракта (всасывающей, выделительной).

Почесуха взрослых характеризуется появлением преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей, спины, живота, ягодиц рассеянных, плотных папул, не склонных к слиянию, покрытых геморрагическими и серозными корочками, сопровождающихся изнурительным зудом, расчесами. Лицо, сгибательные поверхности конечностей в процесс не вовлекаются. Чаще встречают у пожилых лиц женского пола. Провоцирующие факторы — сопутствующая патология.

Узловатую почесуху встречают редко, наблюдают чаще у женщин. На разгибательной поверхности конечностей формируются плотные, полушаровидные, бурово-красного цвета, с гладкой или веррукозной поверхностью узелки и узлы, расположенные изолированно, диаметром от 5 мм до 1 см. Субъективно — длительно существующий зуд. Провоцирующие факторы — укусы насекомых, обострение хронических вялотекущих заболеваний.

ДИАГНОСТИКА

Тщательно собранный анамнез, доказательство сенсибилизации к определенным раздражителям.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Проводят с чесоткой, токсидермией, нейродермитом, аллергическим дерматитом, экземой, стойкой папулезной крапивницей, герпетиформным дерматитом Дюринга.

ЛЕЧЕНИЕ

Соблюдение гипоаллергенной диеты, предусматривающей исключение продуктов, вызывающих аллергизацию организма (острых, копченых, соленых блюд, сладостей, кофе, шоколада, варенья, цитрусовых и др.). Применение седативных, антигистаминных, противозудных средств, витаминов. Специфическая иммунотерапия. Местное назначение спиртовых обтираний с рацементолом, фенолом, бензокаином; паст, мазей, содержащих глюкокортикоидные компоненты; аэрозоль «Скин-кап» (пиритион цинка). Ванны с лекарственными травами. Физиотерапевтические методы терапии: светолечение — ультрафиолетовое облучение субэритемными дозами; электролечение — дарсонвализация, ультратонтерапия, электросонтерапия, транскраниальная электростимуляция, лечение диадинамическими и синусоидальными модулированными токами; водолечение: гидрокинезотерапия (лечебная гимнастика в бассейне), гидрокинетические ванны; гипноз; иглоукалывание; курортолечение.

ПРОФИЛАКТИКА

Заключается в коррекции сопутствующей патологии, ограничении применения различного рода раздражителей. Использование репеллентов и инсектицидов, приборов, уничтожающих кровососущих насекомых. Оснащение оконных проемов москитными сетками. Ограничение выезда лиц с аллергическими реакциями в места повышенного скопления насекомых.

6.4. КРАПИВНИЦА

Крапивница (*Urtica*, лат.: крапива) — полиэтиологический токсико-аллергический дерматоз, характеризующийся мономорфной уртикарной сыпью, сопровождающийся зудом различной интенсивности.

Крапивница — распространенное заболевание: 10–20% населения хотя бы один раз в жизни отмечало у себя ее симптомы. По данным отечественных авторов, частота возникновения крапивницы составляет от 15,3 до 31% [Феденко Е.С., 2002]. Среди аллергических состояний занимает второе место после бронхиальной астмы.

По данным Б.А. Беренбейна, уртикарная сыпь — симптом различных синдромов: Леффлера, Висслера–Фанкони, Шелли–Херли, Макла–Уэльса, Малькерссона–Розенталя, зерновой чесотки, флюороза, линейного мигрирующего миаза, гельминтов (аскаридоз, трихоцефалез, шистосомоз, фасциолез, трихинеллез, лоаоз, акантохейлонематоз); трипаносомоза и ряде дерматозов: герпетиформный дерматит Дюринга, токсидермия, геморрагический васкулит, паховая лимфопатия (четвертая венерическая болезнь), гемобластозы, острая СКВ.

ЭТИОЛОГИЯ

Большую роль в возникновении крапивницы отводят экзогенным и эндогенным факторам.

К экзогенным факторам (внешним) относят физические, механические, пищевые (пищевые добавки, консерванты, некачественные, испорченные продукты питания); лекарственные препараты, химические средства (производственные и бытовые); переливания крови и ее компонентов, вакцинация.

Эндогенные (внутренние): нарушение деятельности вегетативной (различные проявления вегетососудистой дистонии) и ЦНС (психозы, неврозы, навязчивые состояния); интоксикации, отравления продуктами обмена макроорганизма; накопление в тканях химически активных веществ типа гистамина; очаги хронической инфекции (тонзиллит, простатит, аднексит, кариес, стоматит, холецистит и др.); глистная инвазия; иммунодефицитные состояния (онкология, ВИЧ-инфекция, болезни соединительной ткани); венерические заболевания (сифилис, гонорея), гестоз беременных.

ПАТОГЕНЕЗ

При всем разнообразии этиологических факторов для всех видов крапивницы характерен общий патогенетический механизм — повышение проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, расширение капилляров, следствием чего становится отек сосочкового слоя дермы, обусловливающий появление волдырей.

В основе развития уртикарной реакции при крапивнице лежит аллергическая реакция гиперчувствительности немедленно-замедленного типа, обусловленная высокой концентрацией биологически активных веществ. У больных крапивницей отмечают увеличение содержания гистамина в сыворотке крови, способность инактивировать гистамин резко снижена. В реализации гиперчувствительности немедленно-замедленного типа у больных крапивницей участвуют и другие химически и физиологически активные вещества (серотонин, ацетилхолин, брадикинин, ИЛ, простагландины), потенцирующие действие гистамина. Таким образом, крапивница — токсикоаллергический дерматоз с полиэтиологическим генезом. Неаллергические формы хронической крапивницы возникают вследствие диспротеинемии с избыточным накоплением внутриклеточных протеиназ, в результате чего развиваются процессы аутоагрессивного характера за счет патологии иммунной системы, приводящей к образованию агрессивных циркулирующих иммунных комплексов, вызывающие сосудистую реакцию, сходную с реакцией на гистамин. Изменение содержания сывороточных иммуноглобулинов с гиперпродукцией IgE и недостаточностью IgA приводит к развитию крапивницы, не связанной с гиперпродукцией гистамина. Крапивница, возникшая при воздействии серотонина, брадикинина, пептидов, не поддается терапии антигистаминными средствами. К данному виду заболевания относят холодовую крапивницу, обусловленную избыточным выделением криоглобулинов при охлаждении. Холинергическая

крапивница — проявление вегетососудистой дистонии с повышенной продукцией ацетилхолина, который вызывает сосудистую реакцию, подобную гистамину [Скрипкин Ю.К., 2007]. Механизм температурной крапивницы до конца не изучен, хотя установлено, что при воздействии холода или тепла происходит высвобождение гистамина и других медиаторов [Феденко Е.С., 2002].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Крапивницы подразделяют по этиологическому фактору.

- Физическая крапивница — крапивница, возникающая на физические и другие воздействия внешней среды.
  - ◊ Дермографическая крапивница (уртикарный дермографизм, механическая крапивница) — наиболее часто встречающийся тип физической крапивницы, возникает в местах механического воздействия (царапины, расчесы), в месте сдавливания кожи одеждой или при нанесении штрихового воздействия на кожу каким-либо предметом.
  - ◊ Вибрационная крапивница, вызванная воздействием механической вибрации (работа с отбойным молотком).
  - ◊ Замедленная крапивница от давления (вертикальное давление).
  - ◊ Температурная крапивница — крапивница, возникающая при воздействии низких и высоких температур:
    - ∨ холодовая крапивница (холодный воздух/вода/ветер);
    - ∨ тепловая крапивница (локальное тепловое воздействие).
  - ◊ Солнечная крапивница (воздействие солнечного света, ультрафиолетовое излучение, видимый свет).
  - ◊ Контактная крапивница: пищевая крапивница — употребление продуктов, содержащих гистамин и другие вазоактивные амины (некоторые виды сыров, рыба семейства тунцовых, копчености, кислая капуста); лекарственная — применение различных лекарственных средств; бытовая — использование моющих, парфюмерных, косметических средств.
- Другие виды крапивницы: холинергическая, адренергическая, контактная (аллергическая или псевдоаллергическая), аквагенная (от воздействия воды), инфекционная, паранеопластическая, психогенная, эндокринная, пигментная (мастоцитоз) [Лусс Л.В., 2003].
- Идиопатическая крапивница — причина заболевания неясна.

По течению различают острую (продолжается не более 6 нед) и хроническую крапивницу (более 6 нед).

По предрасположенности различают крапивницу:

∨ приобретенную;

∨ наследственную:

- ♦ наследственный ангионевротический отек;
- ♦ нарушение метаболизма протопорфиринов;
- ♦ синдром Шнитцлера (крапивница, амилоидоз, глухота);
- ♦ наследственная (семейная) холодовая крапивница;
- ♦ дефицит С3 инактиватора [Лусс Л.В., 2003].

По возрасту выделяют детскую крапивницу и крапивницу взрослых.

По патогенетическому принципу выделяют иммунологическую крапивницу: IgE-опосредованную, комлемент-зависимую (наследственный или приобретенный дефицит ингибитора С1-эстеразы, снижение концентрации С2, С4, аутоиммунные заболевания) [Тинсли Р., 2002], в механизме которой лежат нарушения в системе иммунитета: аллергическая, анафилактоидная реакция; псевдоаллергическую крапивницу [Пыцкий В.И., 1991]. Иммунные комплексы активируют комплемент с образованием фрагментов С3а и С5а, которые вызывают дегрануляцию тучных клеток (сывороточная болезнь, введение иммуноглобулинов, переливание цельной крови).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина острой крапивницы (*Urticaria acuta*) характеризуется мономорфной сыпью, первичный элемент которой — волдырь — представляет остро возникающий отек сосочкового слоя дермы. Заболевание начинается внезапно с интенсивного зуда кожи различных участков тела, иногда всей поверхности тела. Вскоре на местах зуда появляются гиперемированные участки сыпи, выступающие над поверхностью. По мере нарастания отека происходит сдавливание капилляров, и цвет волдыря бледнеет. При значительной экссудации в центре отека может образоваться пузырек с отслойкой эпидермиса. Крапивница может приобретать геморрагический характер за счет выхода из сосудистого русла форменных элементов крови. В дальнейшем эритроциты, распадаясь в окружающей ткани, образуют пигментные пятна, которые не следует смешивать с пигментной крапивницей (мастоцитоз). Величина элементов сыпи различна — от булавочной головки до гигантских размеров. Элементы могут располагаться отдельно или, сливаясь, образовывать элементы с причудливыми очертаниями и фестончатыми краями. Претерпевая в центре обратное развитие, они могут приобретать кольцевидные очертания. Длительность острого периода — от нескольких часов до нескольких суток. Крапивница может рецидивировать. Если общая продолжительность ее превышает 5–6 нед, то заболевание переходит в хроническую форму.

При тяжелом течении заболевания отмечают выраженную слабость, недомогание, желудочно-кишечные расстройства; озноб (крапивная лихорадка); подъем температуры тела до 38–39 °С; невротические состояния; боли в суставах и мышцах, нарушение дыхания, глотания. Особенность острой крапивницы — быстрое развитие и столь же быстрое исчезновение (от нескольких минут до нескольких часов) после применения рационального лечения [Скрипкин Ю.К., 2006].

Атипичная разновидность острой крапивницы — искусственная крапивница (*Urticaria factitia*), характеризующаяся возникновением волдырей линейной формы в ответ на механическое раздражение при выявлении дермографизма. Субъективно зуд отсутствует.

Острый ограниченный отек Квинке (*Oedema angioneurotica Quincke*) (отек Квинке, гигантская крапивница, ангионевротический отек) — внезапное развитие ограниченного отека кожи, слизистой оболочки, подкожно-жировой клетчатки чаще в области лица, носоглотки и половых органов. Впервые описан в 1882 г. швейцарским ученым H. Quincke. У 10% больных может возникать изолированно от крапивницы [Феденко Е.С., 2002]. Отек Квинке имеет вид большого, плотного инфильтрата, при надавливании на который не остается ямки. Локальные поражения при отеке Квинке чаще наблюдают в местах с рыхлой клетчаткой и слизистых оболочках. Излюбленная локализация: губы, веки, мошонка, слизистые оболочки полости рта (язык, мягкое небо, миндалины), половые органы. Субъективно жжение, незначительный зуд. Особенно опасен отек Квинке в области гортани и глотки, по данным А.В. Артомасовой, встречают в 25% всех случаев, он приводит к стенозу и асфиксии. При отеке глазниц возможны отклонения глазного яблока в медиальном направлении, приводящего к снижению остроты зрения [Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., 2007]. Через 1–2 дня отек спадает.

Хроническая рецидивирующая крапивница (*Urticaria chronica*) характеризуется волнообразным течением. Течет иногда очень длительное время (до 20–30 лет) на фоне продолжительной сенсибилизации, обусловленной наличием очагов хронической инфекции, нарушением функций желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы, сопровождающается периодами обострений и ремиссий. Обострение заболевания может продолжаться в течение нескольких недель и даже месяцев — весь холодный период года. Для рецидивирующей формы крапивницы характерна сезонность: осень, зима, ранняя весна. Круглогодичные обострения возникают при воздействии на кожу холодной воды. Очень часто она сопровожда-

ется отеком Квинке. При хронической крапивнице изредка наблюдают трансформацию уртикарных элементов в папулезные. Эта форма крапивницы характеризуется особенно мучительным зудом. Больные расчесывают кожу до крови, заносят инфекцию. Мономорфность сыпи в этом случае отсутствует. В периферической крови отмечают тромбоцитопению, эозинофилию.

Стойкая папулезная хроническая крапивница (*Urticaria perstans papulosa*) — трансформация стойких уртикарий в папулезные элементы в результате присоединения к стойкому ограниченному отеку клеточной инфильтрации в дерме, состоящей в основном из лимфоцитов; акантоз, гиперкератоз. Узелковые элементы с застойно эритематозной окраской, плотноватой или плотноэластической консистенции, располагающиеся преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей. Заболевание наблюдают чаще у женщин. По мнению многих авторов, папулезную крапивницу следует рассматривать как разновидность почесухи.

Солнечная крапивница (*Urticaria solaris*) — фотодерматоз, развивается при заболеваниях печени и нарушении порфиринового обмена с выраженной сенсибилизацией к ультрафиолетовым лучам. Болеют чаще женщины. Высыпания — уртикарные элементы, локализующиеся на открытых участках кожного покрова (лицо, шея, грудь, верхние и нижние конечности), субъективно зуд. Для течения дерматоза характерна сезонность (весна, лето).

Рефлекторная холодовая крапивница (*Urticaria reflectorica*) — общая или местная реакция на холод, подобная холинергической крапивнице. Иногда она возникает только при переохлаждении всего тела. Местная реакция на холод проявляется сыпью, возникающей вокруг охлажденного участка кожи, в то время как кожа, непосредственно контактировавшая с холодом, не поражается.

Детскую крапивницу (*Urticaria infantum*, строфулюс, детская почесуха, папулезная крапивница детей) наблюдают у детей в возрасте от 5 мес до 3 лет. Заболевание развивается на фоне экссудативного диатеза при повышенной чувствительности к пищевым продуктам (яйца, коровье и материнское молоко, сладости, цитрусы). Сыпь уртикарная, мелкая. Через несколько часов (дней) в центре волдыря образуется папуловезикула размером с булавочную головку, после чего волдырь исчезает, присоединяются расчесы и геморрагические корочки. Характерная локализация — разгибательные поверхности конечностей, туловище. Слизистые оболочки не поражаются.

Пигментная крапивница — мастоцитоз (*Mastocytosis*) — характеризуется очаговыми скоплениями тучных клеток в коже и наличием красновато-бурых папул и пятен. Высыпания наблюдают чаще всего на туловище и конечностях, реже на лице и слизистых оболочках. Ладони и подошвы, волосистая часть головы обычно остаются свободными от высыпаний. При потирании пятен и папул шпателем они становятся более яркими и отечными (феномен Унны–Дарье), что связано с высвобождением гистамина из гранул лаброцитов (гепариноциты, тучные клетки, мастоциты, клетки Эрлиха). В таком виде элемент сохраняется от нескольких минут до многих часов и часто сопровождается ощущением зуда или жжения. Различают три формы пигментной крапивницы: пятнистую, папулезную, смешанную. Мужчины и женщины болеют одинаково часто. Заболевание чаще возникает в грудном или раннем детском возрасте. Системный мастоцитоз сопровождается инфильтрацией тучными клетками печени, селезенки, лимфатических узлов и других органов. Под влиянием различных факторов тучные клетки (клетки соединительной ткани с базофильными гранулами в цитоплазме, содержащие гепарин, хондроитинсерную и гиалуроновую кислоты, гистамин и серотонин) выделяют медиаторы, в результате чего возникают нарушение дыхания, головная боль, слабость, отеки [Адаскевич В.П., Козин В.М., 2006].

Контактная крапивница (*Contact-urticaria*) — форма аллергического дерматита, возникающая через несколько минут после контакта с аллергенами, характери-

зующаяся появлением волдырей в зоне контакта с раздражителем и за его пределами. В течении контактной крапивницы выделяют четыре стадии:

- локализованная контактная крапивница (место контакта);
- контактная крапивница и ангионевротический отек;
- контактная крапивница и астма;
- контактная крапивница и анафилактическая реакция [Пыцкий В.И., 1991].

Профессиональная крапивница — редкая форма крапивницы, возникающая при контакте раздражителей с кожей и слизистыми оболочками; при ингаляции аллергена.

Семейная холодовая крапивница — редкая форма крапивницы, наследуемая по аутосомно-доминантному типу. Характерны пятнисто-папулезная сыпь и жжение, возникающие через 0,5–3 ч после действия холода. Возможны системные проявления: лихорадка, озноб, боли в суставах, лейкоцитоз. Описана редкая форма заболевания, при которой крапивница возникает спустя 20–30 ч после действия холода. Поскольку высыпания при этом сопровождаются зудом и жжением, нередко ошибочно ставят диагноз хронической идиопатической крапивницы.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика крапивницы основывается на характерной клинической картине, тщательно собранном анамнезе, показателях периферической крови (эозинофилия, лейкоцитоз), наличии яркого красного уртикарного дермографизма, проведении провокационных тестов и анализа на определение специфических IgE-антител; положительным феноменом Унны–Дарье при пигментной крапивнице.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Крапивницу следует отличать от почесухи (детской, взрослой), токсидермии, аллергического дерматита, герпетиформного дерматита Дюринга, чесотки, гельминтов, геморрагического васкулита, венерической лимфогранулемы, укусов насекомых, контактов с различными растениями и ряда синдромов: Леффлера, Висслера–Фанкони, Шелли–Херли; Макла–Уэльса, Малькерссона–Розенталя и др.

ЛЕЧЕНИЕ

Терапию крапивницы определяют этиологические факторы и патогенетические механизмы. При всех клинических разновидностях крапивницы применяют этиотропную и патогенетическую терапию.

Этиотропная терапия больных аллергической крапивницей сводится к элиминации аллергенов. Отличный терапевтический эффект отмечен при проведении элиминационного теста (госпитализация, отмена медикаментозного лечения, голодание), так как этим достигается элиминация всех возможных видов неинфекционных аллергенов. При положительном эффекте элиминации в восстановительный период ставят цель выявить вызывающий крапивницу аллерген. Поэтому питание (диета) больного начинается с одного вида продукта, который принимают утром натощак в количестве 100 г и в последующем по 200 г 4 раза в день в течение 2 сут. Через каждые 2 дня к ранее назначенному продукту добавляют новый (в чистом виде) на двое суток, при этом каждый раз утром натощак проводят провокационный пероральный тест с вновь подключенным продуктом.

При подозрении на лекарственный генез крапивницы назначают голодание на 1–3 сут, дают солевое слабительное (однократно), назначают воду до 2 л/сут, очистительные клизмы (2 раза в день) в течение 3 дней и душ 2 раза в день. При этом отменяют медикаментозную плановую терапию. Больному с лекарственной аллергией пожизненно запрещают (элиминируют) назначение «виновных» препаратов и других веществ, имеющих с ними перекрестные свойства [Пыцкий В.И., 1991].

При развитии реакции на парентеральное введение лекарства показано, если это возможно, наложение жгута выше места инъекции и обкалывание его раствором эпинефрина (0,1% по 0,5 мл подкожно), а в тех случаях, когда развивается тяжелая реакция на препараты пролонгированного действия, даже иссечение мышцы. Последнее позволяет предупредить развитие высокой степени сенсибилизации, формирование анафилактического шока и диффузных системных поражений соединительной ткани.

При аллергии бытового и пыльцевого происхождения проведение постоянной пожизненной этиотропной (элиминационной) терапии сложнее. Поэтому при обострении заболевания показана госпитализация больного для элиминации аллергена с последующим проведением (в фазе ремиссии) специфической гипосенсибилизации и профилактических мероприятий.

Патогенетическая терапия аллергической крапивницы зависит от развития основных иммунологических механизмов (4 типа аллергических механизмов повреждения ткани), ведущее значение отводят 1-му типу повреждения тканей (реагиновый) [Адо А.Д., 1963]. Больным назначают антигистаминные, десенсибилизирующие, гормональные препараты (при тяжелом проявлении заболевания), витамины. С целью детоксикации применяют гемосорбцию, энтеросорбцию с использованием углеродных сорбентов типа «ИГИ», «СКН». Местная терапия — назначение растворов, взбалтываемых средств со спиртом и водой, линиментов и мазей с введением противозудных, противовоспалительных средств (индометациновая, бутадионовая, пармидиновая), мазей и кремов с глюкокортикоидными гормонами [Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., 2007].

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика крапивницы — исключение повторного воздействия аллергенов (раздражителей), санация очагов хронической инфекции, своевременная терапия сопутствующей патологии, консультации различных специалистов (эндокринолога, гастроэнтеролога, гинеколога, отоларинголога, ревматолога, стоматолога, психоневролога), соблюдение санитарно-технических мер по предупреждению возникиовения профессионального заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Адаскевич В.П., Козин В.М. Кожные и венерические болезни. — М.: Медицинская литература, 2006. — 672 с.

Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика (научно-практическая программа) / Союз педиатров России. — М., 2000. — 76 с.

Атопический дерматит у детей: рук. для врачей / Под ред. Н.Г. Короткого. — Тверь: Триада, 2003. — 238 с.

Атопический дерматит. Новые подходы к профилактике и наружной терапии: реком. для практ. врачей: 2-е изд. / Под ред. Ю.В. Сергеева. — М.: Медицина для всех, 2005. — 64 с.

Атопический дерматит: реком. для практ. врачей. — М.: Фармарус Принт, 2002. — 192 с.

Атопический дерматит: руков. для врачей / Под ред. Ю.В. Сергеева. — М.: Медицина для всех, 2002. — 183 с.

Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей. — М.: Медицина, 1999. — 240 с.

Беренбейн Б.А. Зудящие дерматозы (нейродерматозы). — М., 1971. — 229 с.

Вулф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология по Томасу Фицпатрику. Атлас-справочник. — М.: Практика, 2007.

Кунгуров Н.В., Герасимова Н.В., Кохан М.М. Атопический дерматит. Типы течения, принципы терапии. — Екатеринбург, 2000. — 272 с.

Лусс Л.В. Хроническая рецидивирующая крапивница, проблемы диагностики и терапии. Роль антигистаминных препаратов в лечении хронической рецидивирующей крапивницы // РМЖ — 2003. — Т. 11. — № 5. — С. 302–306.

Львов А.Н. и др. Атопический дерматит: школа для пациентов и их родственников. — М.: Миклош, 2005. — 102 с.

Новиков Д.К. Клиническая аллергология. — Минск, 1991. — 561с.

Потекаев Н.С., Сергеев Ю.В. Атопический дерматит (клиника, диагностика, лечение и профилактика) : метод. указ. — М.: МЗ СССР, 1986. — 40 с.

Потоцкий И.И., Гребенников В.А., Коляденко В.Г. Нейродермит. — Киев: Здоров'я, 1986. — 134 с.

Сергеев Ю.В., Караулов А.В., Сергеев А.Ю., Новиков П.Д. Атопический дерматит: новые подходы к профилактике и наружной терапии // Иммунопатол. аллергол. инфектол. — 2003. — № 2. — С. 67–85.

Сергеев А.Ю., Караулов А.В., Кудрявцева Е.В. Новые подходы к профилактике атопического дерматита // Русский медиц. журнал. — 2003. — Т. 11. — № 1. — С. 42–46.

Сергеев Ю.В, Иванов О.Л., Новиков Д.К., Караулов А. В. и др. Атопический дерматит: современная диагностика и лечение // Иммунопатол. аллергол. инфектол. — 2001. — № 4. — С. 28–48.

Сергеев Ю.В. Атопический дерматит. Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике // Медицина для всех. — 2001. — Т. 2. — № 19. — С. 2–8.

Сергеев Ю.В. Кетотифен (задитен) в профилактике и терапии аллергических заболеваний кожи // Актуальные вопросы клинической иммунологии. — М., 1985. — С. 119–123.

Сергеев Ю.В., Новиков Д.К., Караулов А.В., Сергеев А.Ю. Атопический дерматит: гетерогенность клинических форм и разнообразие механизмов патогенеза // Иммунопатол. аллергол. инфектол. — 2001. — № 3. — С. 61–73.

Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю. Атопический дерматит. Современные концепции иммунопатогенеза // Успехи клинической иммунологии и аллергологии. — М., 2001. — Т. 2. — С. 287–294.

Скрипкин Ю.К. Нейродермит. Вопросы этиологии, патогенеза и терапии. — М., 1967. — 175 с.

Скрипкин Ю.К. Фармакологический справочник дерматолога. — 2001.

Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., Акимов В.Г. Кожные и венерические болезни. — М., 2007.

Скрипкин Ю.К., Селисский Г.Д., Федоров С.М. и др. Болезни кожи и инфекции, передаваемые половым путем. — М.: Медицинское информационное агентство, 2006.

Смирнова Г.И. Аллергодерматозы у детей. — М., 1998. — 299 с.

Смирнова Г.И. Новые возможности лечения атопического дерматита у детей // Иммунопатол. аллергол. инфектол. — 2005. — С. 1–16.

Современная практическая аллергология / Под ред. А.Д. Адо и А.А. Польнера. — М., 1963.

Современные технологии реабилитации детей с аллергодерматозами: прак. руков. для врачей / Под ред. Л.Ф. Казначеевой. — Новосибирск, 1999. — 112 с.

Суворова К.Н., Антоньев А.А., Довжанский С.И. Атопический дерматит. — Саратов: Сарат. ун-т., 1989. — 335 с.

Торопова Н.П., Синявская О.А. Экзема и нейродермит у детей. — Екатеринбург, 1993. — 446 с.

Торсуев Н.А. и др. Руководство по детской дерматовенерологии. — М., 1983. — 250 с.

Феденко Е.С. Принципы диагностики и лечения крапивницы // Consil. med. — 2000. — Т. 1. — № 1.

Феденко Е.С. Крапивница — актуальная проблема клинической аллергологии / Аллергология. — 2002. — № 4.

Хэбиф Т.П. Кожные болезни. Диагностика и лечение. Пер. с англ. / Под общ. ред. А.А. Кубановой. — М.: МЕДпресс-информ, 2007.

Baron E.D., Barzilai D., Johnston G., Kawashima M. et al. Atopic dermatitis management: comparing the treatment patterns of dermatologists in Japan, U. S. A. and U. K // Br. J. dermatol. — 2002. — Vol. 147. — P. 710–715.

Baumer J.H. Atopic eczema in children. NICE // Arch Dis Child Educ Pract Ed. — 2008. — Vol. 93. — P. 93–97.

Bernard L.A., Eichenfield L.F. Topical immunomodulators for atopic dermatitis // Curr. opin. pediatr. — 2002. — Vol. 14. — P. 414–418.

Boguniewicz M. Combination therapy and new directions for managing atopic dermatitis // Allergy asthma proc. — 2002. — Vol. 23. — P. 243–246.

Bonness S., Bieber T. Molecular basis of atopic dermatitis // Curr Opin Allergy Clin Immunol. — 2007. — Vol. 7. — P. 382–386.

Buggiani G., Ricceri F., Lotti T. Atopic dermatitis // Dermatol Ther. — 2008. — Vol. 21. — P. 96–100.

Buys L.M. Treatment options for atopic dermatitis // Am Fam Physician. — 2007. — Vol. 75. — P. 523–528.

Chamlin S.L., Kao J., Frieden I.J., Sheu M.Y. et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity // J. am. acad. dermatol. — 2002. — Vol. 47. — P. 198–208.

Chan L.S. Atopic dermatitis in 2008 // Curr Dir Autoimmun. — 2008. — Vol. 10. — P. 76–118.

Chien Y.H., Hwu W.L., Chiang B.L. The genetics of atopic dermatitis // Clin Rev Allergy Immunol. — 2007. — Vol. 33. — P. 178–190.

Dai Y.S. Allergens in atopic dermatitis // Clin Rev Allergy Immunol. — 2007. — Vol. 33. — P. 57–66.

Eedy D.J. What's new in atopic dermatitis? // Br. J. dermatol. — 2001. — Vol. 145. — P. 380–384.

Galli E., Cicconi R., Rossi P., Casati A. et al. Atopic dermatitis: molecular mechanisms, clinical aspects and new therapeutical approaches // Curr. mol. med. — 2003. — Vol. 3. — P. 27–38.

Gates T. Atopic dermatitis: diagnosis, treatment, and aeromedical implications // Aviat Space Environ Med. — 2007. — Vol. 78. — P. 29–37.

Gavino A.C., Needham G.R., High W.A. Atopic dermatitis, patch testing, and house dust mites: a brief review // Dermatitis. — 2008. — Vol. 19. — P. 121–128.

Gregurek-Novak T. Topical therapy with fluorinated and non-fluorinated corticosteroids in patients with atopic dermatitis // J. eur. acad. dermatol. venereol. — 2001. — Vol. 15. — P. 81–82.

Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis // Curr Probl Dermatol. — 2007. — Vol. 35. — P. 154–172.

Hanifin J., Gupta A.K., Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients // Br. J. dermatol. — 2002. — Vol. 147. — P. 528–537.

Hsu C.J., Wang L.F. Emerging treatment of atopic dermatitis // Clin Rev Allergy Immunol. — 2007. — Vol. 33. — P. 199–203.

Jekler J., Larko O. UVA solarium versus UVB phototerapy of atopic dermatitis: a paired-comparison study // Br. J. dermatol. — 1991. — Vol. 125. — P. 569–572.

Jung T. New treatments for atopic dermatitis // Clin. exp. allergy. — 2002. — Vol. 32. — P. 347–354.

Kiyohara C., Tanaka K., Miyake Y. Genetic susceptibility to atopic dermatitis // Allergol Int. — 2008. — Vol. 57. — P. 39–56.

Kowalzick L. UVA1 for atopic dermatitis: medium dose superior to low dose // J. am. acad. dermatol. — 2001. — Vol. 44. — P. 548.

Kristal L., Klein P.A. Atopic dermatitis in infants and children. An update // Pediatr. clin. north. am. — 2000. — Vol. 47. — P. 877–895.

Leicht S., Hanggi M. Atopic dermatitis. How to incorporate advances in management // Postgrad. med. — 2001. — Vol. 109. — P. 119–227; quiz 11.

Leung D.Y., Bieber T. Atopic dermatitis // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 151–160.

Lewis-Jones S., Mugglestone M.A. Management of atopic eczema in children aged up to 12 years: summary of NICE guidance // BMJ. — 2007. — Vol. 335. — P. 1263–1264.

Lin Y.T., Wang C.T., Chiang B.L. Role of bacterial pathogens in atopic dermatitis // Clin Rev Allergy Immunol. — 2007. — Vol. 33. — P. 167–177.

Lio P.A. Atopic dermatitis and food allergies: true, true and related? // Arch Dis Child Educ Pract Ed. — 2007. — Vol. 92. — P. 56–60.

Lipozencic J., Wolf R. Atopic dermatitis: an update and review of the literature // Dermatol Qin. — 2007. — Vol. 25. — P. 605–612.

Maintz L., Novak N. Getting more and more complex: the pathophysiology of atopic eczema // Eur J Dermatol. — 2007. — Vol. 17. — P. 267–283.

McKenna S.P., Doward L.C. Quality of life of children with atopic dermatitis and their families // Curr Opin Allergy Clin Immunol. — 2008. — Vol. 8. — P. 228–231.

Meduri N.B., Vandergriff T., Rasmussen H., Jacobe H. Phototherapy in the management of atopic dermatitis: a systematic review // Photodermatol Photoimmunol Photomed. — 2007. — Vol. 23. — P. 106–112.

Moneret-Vautrin D.A. Optimal management of atopic dermatitis in infancy // Allerg. immunol. — 2002. — Vol. 34. — P. 325–329.

Munzenberger P.J., Montejo J.M. Safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis // Pharmacotherapy. — 2007. — Vol. 27. — P. 1020–1028.

Novak N. Allergen specific immunotherapy for atopic dermatitis // Curr Opin Allergy Clin Immunol. — 2007. — Vol. 7. — P. 542–546.

Ohya Y., Williams H., Steptoe A., Saito H. et al. Psychosocial factors and adherence to treatment advice in childhood atopic dermatitis // J. invest. dermatol. — 2001. — Vol. 117. — P. 852–857.

Ong P.Y., Boguniewicz M. Atopic dermatitis // Prim Care. — 2008. — Vol. 35. — P. 105–117.

Orlow S.J. Topical calcineurin inhibitors in pediatric atopic dermatitis: a critical analysis of current issues // Paediatr Drugs. — 2007. — Vol. 9. — P. 289–299.

Ou L.S., Huang J.L. Cellular aspects of atopic dermatitis // Clin Rev Allergy Immunol. — 2007. — Vol. 33. — P. 191–198.

Ravenscroft J.C., Thomas K.S., Williams H.C. Current management of atopic eczema // Practitioner. — 2002. — Vol. 246. — P. 690–695.

Reitamo S., Remitz A., Kyllonen H., Saarikko J. et al. Topical noncorticosteroid immunomodulation in the treatment of atopic dermatitis // Am. j. clin. dermatol. — 2002. — Vol. 3. — P. 381–388.

Russell J.J. Topical tacrolimus: a new therapy for atopic dermatitis // Am. fam. physician. — 2002. — Vol. 66. — P. 1899–1902.

Rustin M. Tacrolimus ointment for the management of atopic dermatitis // Hosp. med. — 2003. — Vol. 64. — P. 214–217.

Saurat J.H. Systemic side-effects of topical preparations in children (Author's transl) // Sem. hop. — 1982. — Vol. 58. — P. 1643–1649.

Schiffner R., Schiffner-Rohe J., Landthaler M., Stolz W. Treatment of atopic dermatitis and impact on quality of life: a review with emphasis on topical non-corticosteroids // Pharmacoeconomics. — 2003. — Vol. 21. — P. 159–179.

Schmid M.H., Korting H.C. Liposomes for atopic dry skin: the rationale for a promising approach // Clin. investig. — 1993. — Vol. 71. — P. 649–653.

Sergeev Y.V. Ushakova T.I., Malyshev V.S., Sergeev A.Y. Immunological classification of atopic dermatitis: a key for immunomodulation therapy. Abstr. of the IV Congress of European Academy of Dermatology and Venereology. — Brussels, 1995. — P. 245.

Sergeev Y.V., Malyshev V.S., Zimin Y.I. Immunological variants of atopic dermatitis and their immunomodulation therapy // Eur. journ. allergy clin. immunol. — 1992. — Vol. 47 (№ 12 Suppl.). — P. 191.

Sun Y-G., Chen Z-F. A gastrin-releasing peptide receptor mediates the itch sensation in the spinal cord // Nature. — Aug. 9, 2007. — Vol. 448 (7154). — P. 700–703.

Thestrup-Pedersen K. Treatment principles of atopic dermatitis // J. Eur. acad. dermatol. venereol. — 2002. — Vol. 16. — P. 1–9.

Tofte S.J., Hanifin J.M. Current management and therapy of atopic dermatitis // J. Am. acad. dermatol. — 2001. — Vol. 44. — P. 13–16.

Topical steroids for atopic dermatitis in primary care // Drug. ther. bull. — 2003. — Vol. 41. — P. 5–8.

Wellington K., Jarvis B. Topical pimecrolimus: a review of its clinical potential in the management of atopic dermatitis // Drugs. — 2002. — Vol. 62. — P. 817–840.

Wergowske G.L. Treatment-resistant atopic dermatitis // J. Am. geriatr. soc. — 2001. — Vol. 49. — P. 1008.

Williams H. New treatments for atopic dermatitis // Brit. mtd. j. — 2002. — Vol. 324. — P. 1533–1534.

Worm M. Novel therapies for atopic eczema // Curr. opin. investig. drugs. — 2002. — Vol. 3. — P. 1596–1603.

Yetman R.J., Parks D. Diagnosis and management of atopic dermatitis // J. pediatr. health care. — 2002. — Vol. 16. — P. 143–145.

Глава 7

Лихены

Термин «лихен» в переводе с греческого означает «лишай». Это кожное заболевание, проявляющееся мелкими, зудящими, нередко шелушащимися узелками. В 1860 г. Hebra предложил отнести в группу лихенов заболевания кожи, характеризующиеся папулезными, слегка шелушащимися элементами на протяжении всего периода болезни.

Обозначаемые этим термином поражения кожи: лихен микседематозный, склероатрофический, амилоидный, красный волосяной отрубевидный лишай (болезнь Девержи) и другие — не имеют ничего общего с красным плоским лишаем в истинном значении этого понятия. Однако термин прижился для названных дерматозов, характеризующихся эритематозно-папулезной сыпью с элементами отрубевидного шелушения, служащих неотъемлемыми клинико-морфологическими признаками.

Лишай красный плоский

Синонимы: лишай Вильсона, лишай плоский, лишай красный, лихен истинный.

В 1862 г. Bazin и независимо от него Hebra описали клинические проявления отдельных форм красного плоского лишая. В 1869 г. Wilson подробно и обстоятельно охарактеризовал первичные элементы этого заболевания, их локализацию и особенности расположения сыпи.

Красный плоский лишай относят к распространенным дерматозам. Среди больных с поражением кожи в дерматологических учреждениях его распространенность, по данным R.J. Gorlin et al. [1978], составляла 1%, а в соматических стационарах достигала 5%. В последние годы это значение возросло до 2,4% [Короткий Н.Г., 1977; Шинский Г.Э., Чучалина С.М., 1982; Каламкарян А.А. и др., 1983; Gorlin R.J., Sedano H.O., 1978; Hornstein O.P., Hollander K., 1980]. Следует, однако, учитывать, что данные по частоте заболеваемости красного плоского лишая тем достовернее, чем больший контингент они охватывают за продолжительное время, в том числе с учетом лиц, находящихся не только в дерматологических учреждениях, но и в общесоматических клиниках.

Таким образом, распространенность красного плоского лишая за последние 30 лет среди других дерматозов возросла приблизительно в 2 раза. Показательно, что мужчины болеют чаще в молодом возрасте, а женщины в возрасте старше 50 лет [Hornstein O.P., 1980]. По мнению ряда исследователей [Скрипкин Ю.К., Шарапова Г.Я., 1972; Хамаганова А.В. и др., 1978], дети в раннем детском возрасте заболевали красным плоским лишаем в исключительных случаях.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В связи с отсутствием точных сведений об этиологии и патогенезе красного плоского лишая существует несколько различных теорий возникновения и формирования болезни:

- вирусная;
- неврогенная;
- наследственная;
- интоксикационная;
- иммуноаллергическая.

Вирусная концепция происхождения данного заболевания предполагает проникновение в кожу больных фильтрующего вируса, проявляющего активность в период ослабления защитных сил организма под влиянием физической травмы или психического перенапряжения. В клетках мальпигиева слоя М.М. Желтаковым (1939) в ряде случаев были обнаружены округлые электронно-плотные образования диаметром 200–300 ммк. В клетках эпидермиса выявили наличие структур, напоминающих микоплазмы, а также элементы, сходные с палочковидными бактериями или грибами [Johnson F.R., Fry L., 1967; Brodi J. и др., 1974].

Вирусное происхождение красного плоского лишая обсуждали в работах Л.Н. Машкилейсон [1965]; Д.А. Базыка, А.П. Базыка [1977]; L.H. Fabry [1977]; M.J. Fellner [1980]; E.D. Potts, M.R. Powell [1981].

Однако до настоящего времени нет данных, убедительно подтверждающих роль вируса в развитии недуга, а унилатеральное расположение высыпаний по ходу периферических нервов при распространенных формах красного плоского лишая может быть связано с заболеванием нервной системы.

Нейрогенная концепция красного плоского лишая подтверждает случаи внезапного развития дерматоза после психической травмы, появление высыпаний, напоминающих опоясывающий лишай — зостериформный вариант красного плоского лишая [Gieler U. и др., 1995]. Значительное внимание было уделено состоянию вегетативной нервной системы в патогенезе заболевания. Так, Н.Г. Короткий [1977] у пациентов с красным плоским лишаем выявил достоверное увеличение в моче адреналина и норадреналина, а также некоторое снижение дофамина. Наивысшая активация симпатико-адреналовой системы происходила на ранних фазах у пациентов с этим заболеванием продолжительностью до 1 года.

Повышенное содержание в сыворотке крови уровня адреналина, ацелихолинэстеразы и серотонина у больных красным плоским лишаем обнаружили С.И. Довжанский и соавт. [1984], что подчеркивает роль гормонально-медиаторной диссоциации симпатико-адреналовой системы. Авторы установили у пациентов три типа адаптационных реакций, связанных с продолжительностью течения, тяжестью и распространенностью дерматоза.

Дегенеративные изменения в очаге поражения окончаний нервных волокон обнаружил Т.Т. Таджибаев [1968], а нарушение терморегуляторных рефлексов зарегистрировали З.А. Корниенко [1962], O.P. Hornstein et al. [1980], показав роль нейровегетативных нарушений в патогенезе красного плоского лишая.

Е.Л. Аллик [2001] у пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта отметила широкий спектр личностных особенностей: интервертированность, низкую стрессоустойчивость, уход от решения проблем. Состояние дезадаптации пациентов характеризовалось нарушением сна, навязчивыми страхами, чувством растерянности, беспокойством.

Изменения в нейропсихологическом статусе у больных красным плоским лишаем обнаружила Т.В. Анисимова [2004], отметив наличие астеноневротического, ипохондрического и депрессивного синдромов с высокой корреляционной зависимостью между степенью реактивной тревожности и распространенностью дерматоза. Это свидетельствует о приоритетной роли психоэмоциональных рас-

стройств в патогенезе красного плоского лишая. Электроэнцефалографическое исследование больных позволило выявить функциональные изменения биоэлектрической активности мозга в виде дезорганизованности основных ритмов, выраженности диффузной медленноволновой активности, снижения усвоения фотостимуляции и выраженности пароксизмальной активности при гипервентиляции. Изменения биоэлектрической активности преобладали при распространенной форме дерматоза.

Существенные нарушения гемодинамики в микроциркуляторном русле и развитие ишемической гипоксии, связанные с утолщением сосудистых стенок вследствие их отека и пролиферации эндотелия у больных красным плоским лишаем, показала Д.Н. Кушкина [2001].

В обосновании наследственной теории приводят разноречивые данные. Так, M.L. Kofoed, G.L. Wantzin [1985] обнаружили у 11% близких родственников больных красным плоским лишаем также клинические проявления заболевания. Авторы показали, что у родственников наблюдались более раннее начало красного плоского лишая, продолжительное течение, склонность к частым рецидивам. J.M. Mahaad [1983] относит это заболевание к дерматозам наследственного генеза. Такой же точки зрения придерживается K. Verma et al. [1978], обнаружившие значительное повышение частоты HLA-A3 у 54% больных красным плоским лишаем. P.W. Copeman et al. [1978] выявили HLA-B7 в 5 семьях больных красным плоским лишаем, что, по их мнению, определяет особую чувствительность организма к стрессовым ситуациям, действию вируса и другим факторам в развитии дерматоза.

Различную частоту антигенов гистосовместимости выявили И.Б. Трофимова и соавт. [1986] при отдельных клинических формах красного плоского лишая. По их данным, у больных при распространенных формах дерматоза чаще фиксировались антигены HLA: A3, B5, B8, B35, а HLA-B8 и HLA-B5 констатированы при эрозивно-язвенной и веррукозной разновидностях. На достоверное учащение фиксации гаплотипов HLA-A3, B35 и B7 указывала также Н.А. Салесаренко [1995].

В то же время S.A. Potts, M.R. Powell [1981] не выявили взаимосвязи красного плоского лишая с антигенами гистосовместимости. При обследовании 39 148 больных, проживающих в одном из районов Голландии, L. Hellgren [1983] лишь у 93 (0,2%) обнаружил красный плоский лишай и ни в одном случае не выявил заболевание у кровных родственников и супружеских пар. По его мнению, семейные случаи заболевания — случайное совпадение.

Многие исследователи [Gorton D.W.K. et al., 1972; Fabry L.H., 1977; Fellner M.J., 1980; Mehregan et al., 1984; Huang C. et al., 2005] рассматривают красный плоский лишай как проявление особой иммунопатологической реакции кожи у лиц, имеющих, по-видимому, врожденную предрасположенность к ее развитию, так называемую лихеноидную диспозицию. Одним из механизмов, участвующих в реализации формирования патологических изменений в коже, характерных для красного плоского лишая, служит врожденная недостаточность выработки в коже фермента глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.

Определенный интерес представляет интоксикационная версия развития красного плоского лишая, связанная с токсическим воздействием на организм лекарственных препаратов, аутоинтоксикации, обусловленной заболеванием печени, желудочно-кишечного тракта.

Было замечено, что отличительным признаком обычного красного плоского лишая от так называемой лекарственной формы болезни служит длительно сохраняющаяся пигментация на местах разрешившихся папул [Wosel G. et al., 1983; Ingber A. et al., 1986]. По-видимому, в отдельных случаях лекарственные препараты действительно могут провоцировать возникновение красного плоского лишая

или токсикодермии по типу этого заболевания, на что в свое время указывал Л.Н. Машкиллейсон [1965].

Особое значение в возникновении красного плоского лишая имеют нарушения функций печени и пищеварительного тракта. Так, O.P. Hornstein et al. [1980] при обследовании 374 больных красным плоским лишаем выявили гепатит у 17%, а W. Korkij et al. [1984] — нарушение функциональных проб печени у 52% из 136 больных. Авторы полагают, что факторы, вызывающие антигенную стимуляцию кератиноцитов, оказывают повреждающее действие и на гепатоциты. На возможную ассоциацию красного плоского лишая и вирусного гепатита С указывают A.A. Al Robaee et al. [2006], Y. Noam et al. [2007], M.C.S. Grossmann et al. [2007] и рекомендуют обследование больных красным плоским лишаем для выявления антител к вирусу гепатита С. Обострение хронического гепатита наблюдали A. Rebera, P. Rongioletii [1985] у 11,3% больных красным плоским лишаем из 44, а причиной смерти 6% больных служит цирроз печени. Авторы подчеркивают связь между красным плоским лишаем и первичным билиарным циррозом печени, обращая внимание на эрозивно-язвенную форму дерматоза, которая может быть фактором риска в развитии гепатита или цирроза печени. Об этом же пишут G. Minghetti et al. [1986], выявившие изменения функциональных проб печени у 16,4% больных красным плоским лишаем, в том числе у 6,5% был констатирован цирроз печени и хронический гепатит (ни один из этих пациентов не злоупотреблял алкоголем).

На часто встречающийся диабет и снижение толерантности к глюкозе у больных красным плоским лишаем указывали Е.И. Абрамова и соавт. [1973]; Б.Г. Стоянов и соавт. [1977]; А.Л. Машкиллейсон и соавт. [1980, 1984]; Г.Э. Шинский, О.М. Чучалина [1982]; С.И. Довжанский и соавт. [1984]; S. Halevy, E.J. Feuerman [1979]; O.P. Hornstein et al. [1984] и др. Авторы высказали мнение о важной роли нарушений углеводного обмена и заболеваний пищеварительного тракта, включая гастрит, колит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, способствующих более тяжелому течению дерматоза с развитием эрозивно-язвенных очагов на слизистой оболочке полости рта. Прослеживается роль патологии щитовидной железы у больных склерозирующим лишаем [Birenbaum D.L. et al., 2007].

На роль изменений клеточного звена иммунитета в патогенезе красного плоского лишая указывали M. Simon, J.Keller [1984]. R. Fernander-Bussy, J. Thivolet [1984] обратили внимание на увеличение содержания Т-хелперов в активной фазе заболевания и повышение коэффициента Т-хелперы / Т-супрессоры. При наступлении клинической ремиссии показатели Т-клеток приходили в норму. S.A. Buechner [1984] наблюдали цитотоксическое воздействие на клетки базального слоя эпидермиса. На электронограммах полутонких срезов в пораженной коже у больных красным плоским лишаем с длительностью заболевания 3–6 лет B. Giannoti et al. [1983] выявили эффект цитотоксичности после контакта Т-лимфоцитов с клетками Лангерганса и макрофагами, которые становились токсичными для кератиноцитов. Выявленные комплексы IgG в дермо-эпидермальном сочленении в зоне поражения также указывает на иммунный характер патологии [Gorlin R.J., Sedako H.O., 1978; Felner M.J., 1980; Ragaz A. et al., 1981; Lever W.F. et al., 1983; Oegen R.G. et al., 1986]. Методом прямой иммунофлюоресценции удалось идентифицировать коллоидные тельца значительно чаще (в 87% случаев), чем при гистохимической окраске (в 37% случаев) [Abell E. et al., 1975; Vareizidis A. et al., 1979; Morell P. et al., 1981; Rogara A., Ackerman A.B., 1981]. Выявление иммуноглобулинов классов M, G и A, С3-компонента комплемента, а также фибрина помогают обнаружить гранулы, расположенные линейно в зоне эпидермально-дермального соединения с нерегулярным проникновением в дерму. Иногда обнаруживают IgM в виде гранул в сосочковом слое дермы или линейное отложение С3-компонента либо одновременное отложение С3-компонента и IgG в зоне базальной мембраны.

С помощью моноклональных антител показано повышенное содержание клеток Лангерганса не только в эпидермисе, но и в дермальном инфильтрате [Bhan et al., 1981], состоящим главным образом из Т-клеток (Т-хелперов). По мнению авторов, именно клеткам Лангерганса и Т-хелперам принадлежит важная роль в развитии дистрофических процессов в клетках базальных и супрабазальных слоев эпидермиса [Ragez A., Ackerman A.B., 1981].

Таким образом, под влиянием сложных нейрогуморальных и иммунологических взаимодействий у больных красным плоским лишаем происходит формирование патологического процесса, в котором ведущая роль принадлежит нарушению иммуноаллергической и цитохимической регуляции, связанной с повреждением базальных клеток эпидермиса по механизму гиперчуствительности замедленного типа через систему стимуляции клеток Лангерганса и Т-лимфоцитов. Последние вызывают активацию базальных кератиноцитов, обеспечивая развитие патологического процесса [Lever W.F. et al., 1983; Orsmar K.C. et al., 2007].

Уместно предположить, что неизвестный антиген, стимулирующий клетки Лангерганса и активирующий Т-клетки, тем значительнее обеспечивает цитотоксический эффект действия Т-лимфоцитов на базальные кератиноциты, чем больше в них дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы. При этом благоприятной почвой для развития иммунотоксических реакций в коже могут оказаться стрессовые ситуации, служащие пусковым механизмом в возникновении вегетативных, нейроэндокринных и гуморальных нарушений.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Основной клинико-морфологический элемент при красном плоском лишае – дермо-эпидермальная папула диаметром 1–3 мм, имеющая полигональные очертания, пупкообразное центральное западение, отсутствие тенденции к периферическому росту, наличие так называемой сетки Уикхема, просматриваемой в глубине папул после нанесения на поверхность воды или глицерина. Высыпания папул имеют синюшно-красную или лиловую с перламутровым оттенком окраску и полированный блеск при боковом освещении. Перечисленные клинические признаки характерны лишь для классических случаев заболевания. Остается неясным, чем обусловлено полигональное, типичное именно для красного плоского лишая очертание папул, хотя нередко они могут быть и округлыми. Обычно, достигнув величины примерно 3–4 мм, папулезные элементы в дальнейшем перестают увеличиваться, но имеют выраженную тенденцию к слиянию между собой, образуя более крупные очаги в виде бляшек, различных фигур, колец. В этот период развития дерматоза на поверхности бляшек образуется так называемая сетка Уикхема в виде мелких беловатых крупинок и линий, обусловленных неравномерно выраженным гипергранулезом.

В большинстве случаев свежие папулезные элементы имеют гладкую приподнятую над уровнем кожи поверхность, но в дальнейшем они покрываются мелкими прозрачными чешуйками за счет акантоза, пара- или гиперкератоза. Особенно выражены они в зоне сформированных бляшек, приобретая в ряде случаев характер гипертрофированных или бородавчатых образований. Очаги поражения при красном плоском лишае могут быть локализованными или генерализованными, приобретая характер эритродермии [Каламкарян А.А. и др., 1983; Довжанский С.И. и др., 1984; Hornstein et al., 1980].

Красный плоский лишай характеризуется хроническим рецидивирующим течением, продолжительность которого варьирует от 5 до 40 лет [Машкиллейсон А.Л., 1984].

Начало заболевания начинается с высыпаний, зуда, недомогания, нервного стресса, слабости. Нередко элементы красного плоского лишая возникают остро. Лихеноидные папулы располагаются симметрично на сгибательных поверхностях

предплечий, боковых поверхностях туловища, на животе, слизистых оболочках полости рта и половых органов. Появившись в момент возникновения, папулы вначале располагаются группой на отдельном участке кожного покрова, а через некоторое время начинается диссеминация элементов. Маркером прогрессивного течения служит положительная изоморфная реакция — феномен Кебнера.

Локализация сыпей на коже при лихене очень вариабельна, однако существует излюбленное расположение элементов: на коже сгибательных поверхностей предплечий, в области запястья и локтевых сгибов, в подмышечных складках, в подколенных впадинах, на голенях, в области поясницы, на боковых поверхностях туловища, в области половых органов (чаще на головке полового члена). На конечностях и туловище высыпания располагаются симметрично. Очень редко красный плоский лишай локализуется на волосистой части головы, на лице, в области ладоней и подошв.

В зависимости от локализации характер сыпи может быть разным. Например, очаги поражения на голенях приобретают более насыщенную, застойную окраску, на головке полового члена — ярко розовую, а на ладонях и подошвах — вид ограниченных бородавчатых образований, по периферии которых просматривается фиолетовый или темно-красный ободок [Короткий Н.Г., 1977; Базыка Д.А., 1977; Miljkovic J. et al., 2006].

В прогрессирующем периоде заболевания возникают линейно расположенные папулезные высыпания, так называемая изоморфная провоцирующая реакция Кебнера в ответ на механическое раздражение [Довжанский С.И. и др., 1984]. Из субъективных симптомов у большинства пациентов отмечают зуд, иногда — головные боли, чувство покалывания, жжение, общее беспокойство.

Несмотря на лечение, рецидивы заболевания возникают с частотой 1–3 раза в год [Довжанский С.И. и др., 1984]. Наиболее торпидно протекал красный плоский лишай у больных с веррукозной, гипертрофической и эрозивно-язвенной формами и в сочетании с сахарным диабетом, артериальной гипертензией и поражением слизистых оболочек (синдром Гриншпана–Вилаполя).

Особый интерес представляют сведения о поражении слизистых оболочек при красном плоском лишае. По клиническому течению выделяют разновидности:

- типичную;
- экссудативно-гиперемическую;
- буллезную;
- гиперкератотическую.

Их проявления могут быть изолированными или сочетаться с высыпаниями на коже. Одновременное поражение кожи и слизистых оболочек наблюдали Е.И. Абрамова [1966], а также А.А. Каламкарян и соавт. [1983]. В ряде случаев высыпания на слизистых оболочках полости рта и половых органов предшествуют возникновению сыпей на коже. В полости рта, как показал M.S. Harting [2006], они локализуются наиболее часто на слизистой оболочке щек и языке, а губы, десны и небо поражаются реже. С помощью эндоскопических методов диагностики выявлены редкие локализации лихеноидных элементов в мочеиспускательном канале, мочевом пузыре, на барабанной перепонке [Желтаков М.М., 1948; Коляденко В.Г. и др. 1986; Graciansky P. et al., 1974; Valdes F. et al., 2007].

По наблюдениям C. Kennedy, R. Galask [2007]; S. Simpkin, A. Oakley [2007]; F. Valdes et al. [2007], локализация красного плоского лишая на слизистых оболочках вульвы, мочевого пузыря, мочеиспускательного канала, пищевода, прямой кишки, а также на барабанной перепонке, на конъюнктиве глаз встречают достаточно редко. При продолжительном течении эрозивно-язвенных очагов возможна трансформация в лейкоплакию с последующей малигнизацией [Mithani S.K., 2007]. Иногда поражения исключительно слизистых оболочек полости рта и поло-

вых органов сильно предшествуют возникновению элементов на коже и остаются единственным признаком заболевания.

По данным V.C. Aranjo et al. [1980]; R.G. Gorlin, H.O. Sedano [1978]; M.S. Harting [2006], в полости рта высыпания встречаются в 62% случаев. Обычно они локализованы на слизистой оболочке щек и языка с длительным существованием очагов поражения, особенно при эрозивно-язвенной форме.

При этом высыпания могут проявляться в виде сетчатой, линейной, ануляр-ной формы с элементами атрофии и вегетирующих образований [Consalves W.C., 2007].

Проявления красного плоского лишая на коже достаточно вариабельны, и их подразделяют на формы:

- типичную (классическую);
- атипичную;
- гипертрофическую;
- пемфигоидную;
- фолликулярную;
- пигментную;
- эритематозную;
- кольцевидную.

Классический, или типичный, вариант встречается гораздо чаще остальных. Он характеризуется развитием специфических полигональных (возможно, округлых или овальных) лихеноидных, плоских папул вначале слабо-розовой окраски, а затем насыщенно-красного и фиолетового цвета с характерным перламутровым оттенком. На поверхности элементов можно обнаружить пупкообразное вдавление и так называемую сетку Уикхема в виде беловато-сероватых точек или



Рис. 7-1. Классическая форма лихена (наблюдение проф. Ю.С. Бутова).



Рис. 7-2. Типичная форма красного плоского лишая (наблюдение проф. Ю.С. Бутова).

полосок под влиянием неравномерного гипергранулеза с характерным блеском. Элементы очень медленно увеличиваются в размерах и имеют склонность к слиянию между собой с образованием бляшек различной величины и очертаний (рис. 7-1 и 7-2). В ряде случаев узелки формируют небольшие по размерам (0,5–2 см) очаги поражения анулярной (кольцевидный лихен), неправильной формы с западением в центре, как показали С.С. Кряжева, С.В. Вайншельбойм [2005]; Ponce-Olivera R.M. et al. [2007], или могут располагаться изолированно — в виде мелких рассеянных или сгруппированных лихеноидных папул. Реже на их поверхности можно обнаружить тонкие прозрачные чешуйки или плотные сероватые корочки, особенно при остром, экссудативном течении болезни. Иногда элементы располагаются по ходу нервов (зостериформный лихен), линейно расположенный (линеарный лихен) или в виде четок (монилиформный лихен).

По многочисленным данным, гипертрофическая форма красного плоского лишая встречается в среднем у 15% больных [Короткий Н.Г., 1977; Шинский Г.Э., Чучалина О.М., 1982; Каламкарян А.А. и др., 1983; Довжанский С.И. и др., 1984]. Очаги поражения локализованы на переднебоковых поверхностях голеней, чаще симметрично. В этих местах возникают бородавчатые образования, возвышающиеся над уровнем кожи, с ноздреватой гиперкератотической поверхностью, с округлыми, овальными или неровными очертаниями вследствие слияния между собой отдельных элементов. Цвет очагов застойно-красный, цианотичный или лividный. Гладкая поверхность остается лишь по самому краю бляшек в виде валика, на ней встречаются отдельные лихеноидные папулы, располагающиеся и на участках кожи в непосредственной близости от бляшек. Иногда бородавчатые



Рис. 7-3. Веррукозная форма красного плоского лишая (наблюдение проф. Ю.С. Бутова).



Рис. 7-4. Гиперкератотическая форма красного плоского лишая (наблюдение проф. Ю.С. Бутова).

элементы носят диссеминированный характер, распространяясь на кожу туловища и конечностей [Коляденко В.Г. и др., 1986] (рис. 7-3).

Одной из разновидностей гипертрофического красного лишая является роговая, или гиперкератотическая форма (*Lichen ruber planus corneus, seu hyperkeratoticus*). Для нее характерно развитие плоских бляшек неправильных очертаний, покрытых плоскими сероватыми чешуйками, напоминающими асбест. Нередко эта форма заболевания сопровождается интенсивным зудом (рис. 7-4).

Атрофический вариант встречается в 2–10% случаев [Базыка Д.А., 1977; Торсуев Н.А., 1980; Довжанский С.И. и др., 1984]. При этой разновидности красного плоского лишая элементы не выступают над уровнем кожи и представлены пятнами округлой формы с лиловой блестящей или насыщенно-розовой окраской. Могут встречаться более темные вкрапления в центре и по периферии элементов, перламутровые линии на поверхности (рис. 7-5). При атрофическом красном плоском лишае нередко типичные высыпания обнаруживают на слизистой оболочке полости рта.

Пемфигоидный вариант чаще формируется на слизистых оболочках [Шинский Г.Э., Чучалина О.М., 1982; Huang C. et al., 2005]. Клиническая картина характеризуется развитием на поверхности папулезных элементов напряженных пузырьков, а на более крупных бляшках — пузырей с серозным или серозно-геморрагическим содержимым. Обычно пузыри располагаются подэпидермально, после вскрытия их покрышек в пределах лихеноидных папул или бляшек возникают эрозивно-язвенные очаги, покрывающиеся в дальнейшем геморрагическими или серозно-геморрагическими корками. При локализации очагов поражения в местах естественных складок, на подверженных давлению и трению участках кожи возникают эрозивно-язвенные образования по типу опрелости. Вариант



Рис. 7-5. Атрофическая форма красного плоского лишая (наблюдение проф. Ю.С. Бутова).

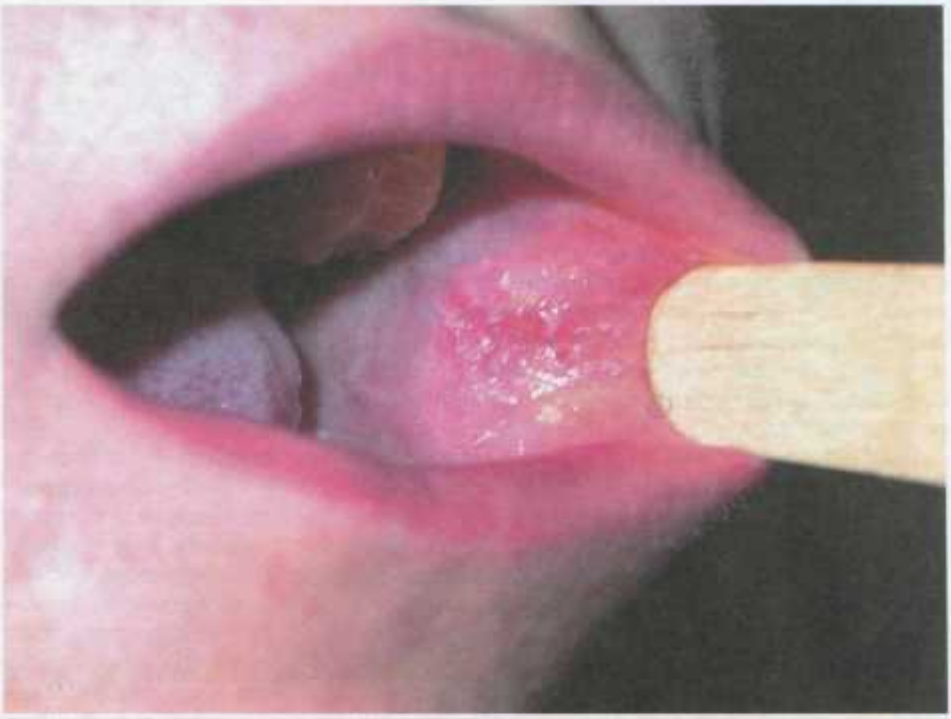


Рис. 7-6. Красный плоский лишай, поражение слизистой оболочки полости рта (наблюдение проф. Ю.С. Бутова).

эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая отличается особенно торпидным течением (рис. 7-6).

Описаны везикоэрозивные и буллезно-язвенные проявления красного плоского лишая на ладонях и подошвах, сопровождаемые дистрофией и отторжением ногтевых пластинок, развитием эрозивно-язвенных очагов в области свода стопы, в межпальцевых складках, на пятках. На этом фоне В.Н. Гребенюк, А.А. Розыева [1980] и А.М. Ариевич, Е.Б. Редченко [1986] показали, что в ряде случаев у пациентов там же возникали буроватые папулы с типичными элементами красного плоского лишая. На слизистых оболочках полости рта буллезные элементы в большинстве случаев не удается обнаружить, так как они разрушаются в период приема пищи или при чистке зубов [Gorlin R.G., Sedano H.O., 1978; Машкиллейсон А.Л., 1984]. У больных пемфигоидной формой красного плоского лишая в ряде случаев встречают как доброкачественные (тимома), так и злокачественные опухоли ретроперитонеального пространства [Абрамова Е.И. и др., 1985; Rachinger W., 1983]. Удаление новообразования вело к развитию клинической ремиссии заболевания, что дает основание рассматривать такое состояние как паранеопластический синдром. Также показано, что нерациональное лечение гипертрофических и эрозивно-язвенных форм красного плоского лишая также приводило к малигнизации заболевания примерно в 1% случаев [Бреженко А.И., 1961; Машкиллейсон Л.Н., 1986]. Есть наблюдения сочетанного течения красного плоского лишая с псориазом, ревматоидным артритом, витилиго, тимомой [Гольдштейн Е.И., 1977; Wassel G., 1983; Guel U. et al., 2007].

Фолликулярный, или остроконечный, лишай представляет собой фолликулярные и перифолликулярные папулы и проявляется в виде нерубцовой алопеции, поредения и выпадения волос области подмышечных впадин и лобка.

При этой разновидности на коже конечностей, иногда и туловища, появляются остроконечные папулезные элементы небольших размеров в зоне фолликулярного аппарата. Показано, что фолликулярные и перифолликулярные папулы имеют застойно-красную или цианотическую окраску, свойственную элементам красного плоского лишая, поверхность которых покрыта коническими роговыми шипиками. При разрешении папул формируется поверхностная рубцовая атрофия. Наряду с фолликулярными и перифолликулярными элементами, располагающимися изолированно или скученно с формированием разнообразных фигур, встречают лихеноидные папулы, покрытые плотными сероватыми корочками (рис. 7-7).

Зуд — один из важных клинических симптомов этой формы красного плоского лишая [Жаворонкова Т.С., Шахнес И.Е., 1980; Кряжева С.С., 1980]. Нет единого мнения в вопросе о встречаемости фолликулярной и перифолликулярной формы красного плоского лишая. Так, по данным Д.А. Базыки [1977], Г.Э. Шинского и О.М. Чучалиной [1983], эта форма наблюдается у 1% больных, по данным С.И. Довжанского и соавт. [1984] — у 8%, а Silver et al. [1953] обнаружил ее у 42% пациентов.

При этом фолликулярные и перифолликулярные элементы располагаются в области паховых складок, в подмышечных впадинах, на волосистой части головы, сливаясь между собой и образуя диффузные очаги поражения, покрытые роговыми или серозно-кровянистыми корочками. У многих больных на волосистой части головы развивается ограниченная псевдопелада, а в подмышечной и лобковых областях — пелада (синдром Литтла–Лассюэра). Дискуссия о неруб-



Рис. 7-7. Красный плоский лишай, фоликулярно-гиперкератотическая форма (наблюдение проф. Ю.С. Бутова).

цовом характере алопеции в подмышечных впадинах и области лобка закончена С.С. Кряжевой [1980], гистологически подтвердившей наличие участков атрофии. К тому же А.В. Самцов [2001] обнаружил деструкцию сально-волосяного аппарата у пациентов с данным симптомокомплексом, отметив снижение концентрации гормонов щитовидной железы, не обеспечивающих полноценного развития волосяного фолликула.

В сформированных участках псевдопелады на волосистой части головы наблюдается белесоватая атрофия с эритемой, единичными фолликулярными и перифолликулярными папулами по периферии. Таким образом, типичная триада синдрома Литтла–Лассюэра характеризуется рубцовой алопецией, фолликулярными и перифолликулярными папулами на коже, алопецией подмышечных впадин и области лобка, но возможен и неполный набор симптомов.

Особенно тяжелое течение красного плоского лишая обнаружено у пациентов с поражением слизистой оболочки полости рта, наличием сахарного диабета и гипертонии (синдром Гриншпана–Вилаполя). Нередко красный плоский лишай сочетается с псориазом, ревматоидным артритом, витилиго [Гольдштейн Л.М. и др., 1977; Wasel G. et al., 1983; Guel U. et al., 2007].

В литературе есть сообщения о своеобразном проявлении заболевания кожи, определяемом как кератоз лихеноидный хронический. Оно имеет клинические симптомы красного плоского лишая, дискоидной красной волчанки и простого хронического лихена. По мнению A. Boer [2006], диагноз хронического лихеноидного кератоза правомочен при наличии у пациента симптомов себорейного дерматита на лице, милиарных папул с инфундибуло- и акросирингоцентричным расположением, принимающих линейную или сетчатую конфигурацию. В гистологических препаратах констатируют наличие паракератоза, некротических кератиноцитов и нейтрофильного инфильтрата.

Локализация резко пигментированных очагов поражения может быть самой разнообразной. Ограниченные или распространенные очаги пигментации могут локализоваться на коже живота, ягодиц или нижних конечностях и существовать длительное время, пока не сформируются мельчайшие лихеноидные элементы красного плоского лишая на других участках кожи или слизистых оболочках.

Пигментный красный плоский лишай относят к одной из редких форм дерматоза: 1–3% в центральном регионе РФ [Короткий Н.Г., 1977; Кривошеев А.Б. и др., 2000] и до 30% в восточноазиатских регионах [Lever W., Schaumburg-Lever G., 1983]. Один из важных симптомов этой формы — выраженная пигментация, предшествующая формированию лихеноидных папул и затрудняющая их обнаружение. Появление типичных лихеноидных высыпаний на слизистой оболочке полости рта или на кожном покрове позволяет рассматривать пигментные пятна как проявление красного плоского лишая. Ограниченные или распространенные очаги пигментации могут быть локализованы на животе, ягодицах, нижних конечностях и существовать длительное время, пока не сформируются мельчайшие элементы красного плоского лишая на других участках кожи или слизистых оболочках. Приводят описания двух случаев пигментной формы с локализацией пятен в паховых и подмышечных областях. С помощью иммуногистохимических исследований удалось обнаружить наличие инфильтрата, характерного для красного плоского лишая, из $CD8^+$ Т-лимфоцитов, оказывающих повреждающее действие на кератиноциты [Tajiri A., Kashimo A., 2007]. Это наблюдение подтверждает, что пигментные пятна могут быть локализованы в необычных местах и содержать инфильтративные клетки, обладающие токсическим воздействием (рис. 7-8).

Эритематозная форма характеризуется внезапным покраснением кожи туловища и конечностей с повышением температуры, появлением отека и типичных папулезных высыпаний лихеноидного характера. Атипичность клинической картины объясняется либо повышением сенсибилизации к медикаментам с развитием



Рис. 7-8. Красный плоский лишай, пигментная форма (наблюдение проф. Ю.С. Бутова).

токсидермии [Felner M.L., 1980; Wosel G. et al., 1983], либо сочетанным течением эритематоза с красным плоским лишаем подмышечных впадин и области лобка [Grunwald M. et al., 1982], но возможен и неполный набор симптомов.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Гистоморфологические особенности типичных элементов красного плоского лишая позволяют диагностировать заболевание по характерному гистологическому рисунку, руководствуясь патогистоморфологическим исследованием. Основные из них:

- неравномерно выраженный акантоз;
- гиперкератоз с участками паракератоза;
- увеличение рядов клеток зернистого слоя (гранулез);
- вакуольная дистрофия базальных клеток эпидермиса;
- диффузный аркадообразный, полосовидный инфильтрат.

При этом клетки инфильтрата проникают в эпидермис, создавая картину размытости ее нижней границы из лимфоцитов, полиморфноядерных лейкоцитов с примесью гистиоцитов. Степень выраженности акантоза, гипергранулеза и гиперкератоза зависит от клинико-морфологических особенностей дерматоза. Эти изменения наиболее выражены при веррукозной и гипертрофической формах красного плоского лишая, при которых акантоз достигает степени псевдокарциноматозной гиперплазии, а гипергранулез и гиперкератоз — паракератозной структуры. В дерме — инфильтрат из лимфоидных клеток, расширенные кровеносные и лимфатические сосуды. Изучая гистоморфологические особенности различных клинических форм красного плоского лишая, Ю.С. Бутов и соавт. [2000] составили таблицу морфологических признаков при красном плоском лишае, позволяющих подтвердить клинический вариант заболевания.

При фолликулярной форме отмечают резкое расширение волосяного мешочка с образованием роговой пробки. К нижнему полюсу волосяного мешочка вплотную примыкает лимфоидно-клеточный инфильтрат, клетки которого окружают волосяной мешочек и проникают в наружное корневое влагалище, стирая границу с дермой и распространяясь далее на все участки.

Атрофическая форма проявляется истончением эпидермиса, наличием перифолликулярного инфильтрата из лимфоидных элементов и отсутствием эластических волокон. В структуре инфильтрата отмечают значительное число меланофоров с пигментом в цитоплазме, отражая морфологические признаки пигментной разновидности красного плоского лишая.

При атрофической форме наблюдали наличие внутриклеточного отека в шиповатом слое и вакуольной дистрофии базальных клеток с выраженным снижением уровня ядерной ДНК и с уменьшением количества клеток в М-фазе. Изменения митотического цикла, вероятно, связаны с нарушенной деятельностью естественных регуляторов деления эпидермальных клеток. Обнаруженное снижение активности окислительно-восстановительных ферментов в эпидермисе (лактатдегидрогеназы, малатдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) связано со структурными и дистрофическими изменениями в эпидермальных клетках, обусловленные, вероятно, капиллярной недостаточностью [Лейбман И.Г., 1983].

Буллезной разновидности красного плоского лишая свойственно образование подэпидермального пузыря с отслойкой эпидермиса.

С помощью ауторадиографии [Шуцкий И.В., Базыка Д.А., 1983; Black M., 1977], а также электронно-гистохимическим и цитофотометрическим методами [Ebner, 1977; Maidrol, 1981] было обнаружено резкое снижение пролиферативной активности клеток эпидермиса. При этом индекс меченых клеток был резко повышен как в очагах поражения, так и в пограничной, клинически неизмененной коже.

Таким образом, исследования биоптатов кожи из очагов поражения пациентов с красным плоским лишаем позволяют заключить, что в основе этого заболевания лежат дистрофические процессы в базальном и супрабазальном слоях эпидермиса.

ДИАГНОЗ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В типичных случаях диагноз красного плоского лишая ставят по ряду признаков:

- характерная сиреневато-перламутровая окраска элементов;
- наличие плоских папул полигональных очертаний с пупкообразным вдавлением в центре;
- наличие сетки Уикхема, просматриваемой в глубине папул после нанесения на поверхность воды или глицерина;
- локализация очагов поражения на сгибательных поверхностях предплечий и нередко на слизистой оболочке полости рта и половых органов.

Классическую (типичную) форму красного плоского лишая отличают от **ограниченного нейродермита**, при котором образуются матовые папулы, плотно располагающиеся от периферии очага к центру с формированием лихенизации кожи, сопровождаясь интенсивным зудом и наличием расчесов в типичных местах.

От **сифилиса**, характеризующегося наличием эрозивных, язвенных или кондиломатозных высыпаний на половых органах, регионарного лимфа- или полиаденита, розеолезно-папулезно-пустулезных элементов на коже туловища, папул на ладонях и подошв, бледной трепонемы в соскобе, положительных серологических реакций.

Гигантские бородавчатые разрастания бовеноидного папулеза, в отличие от красного плоского лишая, имеют округлую, а не полигональную форму, коричневатый, а не сиреневатый оттенок, склонны к самопроизвольному разрешению и

рецидивированию на тех же местах, положительную специфическую ПЦР (полимеразная цепная реакция) диагностику.

Лихеноидный парапсориаз не поражает слизистые оболочки, характеризуется торпидным течением и наличием феномена облатки.

Лихеноидный туберкулез кожи отличается наличием эпителиоидноклеточного инфильтрата, отсутствующего при красном плоском лишае.

При блестящем лишае высыпания преимущественно локализованы на половом члене, в гистоморфологическом препарате выявляют периваскулярные гранулемы из эпителиоидных клеток.

Гипертрофическую, веррукозную форму красного плоского лишая отличают от амилоидного и микседематозного лихена, бородавчатого туберкулеза кожи, хромомикоза, узловатой почесухи Гайда, бородавчатой формы нейродермита и застарелого псориаза.

Первичный амилоидный лихен характеризуется округлыми уплощенными стекловидно-подобными блестящими папулами телесного цвета, плотно располагающимися на передних поверхностях голеней и вызывающими интенсивный мучительный зуд. В постановке правильного диагноза помогают реакции на амилоид с конго красным или метиленовым синим.

Микседематозный лихен возникает у женщин среднего и пожилого возраста, страдающих пониженной функцией щитовидной железы [Антоньев А.А., Шапоренко М.В., 1989] и характеризуется формированием на коже конечностей образований полушаровидной формы мягковатой консистенции с начальными признаками лимфостаза.

Бородавчатый туберкулез кожи проявляется бугорками, локализованными преимущественно на тыльной поверхности кистей и стоп, которые в дальнейшем трансформируются в бляшки с центральной (бородавчатой), средней (гладкой) и периферической зонами. Центральная и средняя зоны имеют застойную окраску, а периферическая имеет вид воспалительного ореола вокруг очага поражения. При бородавчатом туберкулезе кожи процесс заканчивается образованием гладких поверхностных рубцов.

Хромомикоз характеризуется узловатыми очагами поражения буроватой окраски, преимущественно на нижних конечностях у мужчин, с тенденцией роста в опухолевидную бляшку, склонную к изъязвлению, формированию рубцов и развитию фиброза. При хромомикозе в отделяемом из очага поражения гистологически обнаруживают возбудителя (*Cromodendrum pedrosi, seu compactum*) — гриб, никогда не выявляемый при бородавчатом красном лишае.

Узловатая почесуха Гайда отличается образованием отграниченных крупных выпуклых экскориированных узлов с биопсирующим зудом, поверхность которых покрыта кровянистыми корками.

Атрофическую форму красного плоского лишая необходимо отличать лишь от **первичного белого лихена Цумбуша** (каплевидная склеродермия). Обычно это не вызывает затруднений: атрофия при красном плоском лишае развивается вторично, в пределах существующих первичных элементов.

Фолликулярную форму красного плоского лишая необходимо дифференцировать от болезни Дарье, красного волосяного отрубевидного лишая (остроконечный красный лишай Девержи или болезнь Девержи), болезни Кирле, шиповидного лишая. А синдром Литтла–Лассюэра — от фолликулярного муциноза, синдрома Сименса и синдрома Лютца.

Болезнь Дарье — наследственное заболевание. При этом заболевании папулы располагаются на боковой поверхности шеи, в области грудины, в межлопаточной зоне и имеют сероватую или серовато-желтую с буроватым оттенком окраску. Элементы склонны к развитию вегетации, мокнутию. При болезни Дарье высы-

пания на волосистой части головы не приводят к рубцовой атрофии и отличаются гистологически (явление дискератоза).

При **болезни Девержи** часто наблюдают фолликулярные элементы на тыльной поверхности пальцев кистей, в области локтевых и коленных суставов (конусы Бенье). Эти элементы часто сопровождаются диффузной кератодермией ладоней и подошв с типичной для этого дерматоза розоватой окраской, диффузной эритемой лица и генерализованной эритродермией с отрубевидным шелушением.

Болезнь Кирле – проникающий в кожу фолликулярный и перифолликулярный гиперкератоз, характеризуется наличием плотных роговых папул сероватой или желтовато-коричневой окраски, имеющих тенденцию к периферическому росту с локализацией на голенях и предплечьях, а также отсутствием поражения на слизистых оболочках и волосистой части головы. Различна и гистологическая картина этих дерматозов.

Шиповидный лишай возникает чаще у детей. При этом заболевании на поверхности папул образуются нитевидные шипики, чаще локализованные на ягодицах, бедрах и в области шеи. Мелкие фолликулярные узелки никогда не сливаются между собой, не поражают слизистых оболочек и отличаются гистологической картиной.

При **синдроме Сименса** высыпания появляются уже на первом году жизни и могут существовать без изменений длительное время. Они напоминают угревидные элементы или папулы шиловидного лишая. Завершается процесс рубцовой алопецией на ограниченном участке кожи головы (чаще у мальчиков). Кроме этого у пациентов наблюдают блефароконъюнктивит, помутнение роговицы, дистрофию ногтей, развитие пузырей, лейкоплакию слизистой оболочки полости рта. Возможна также олигофрения.

Фолликулярный муциноз характеризуется выпадением длинных и пушковых волос на голове без формирования рубцовой атрофии. Лихеноидные папулы при фолликулярном муцинозе имеют тенденцию к слиянию в округлые бляшки слабо-розовой окраски с желтоватым оттенком с хорошо развитым фолликулярным аппаратом. Высыпания не поражают слизистых оболочек и имеют совершенно иную, чем при фолликулярной форме красного плоского лишая, гистологию, с наличием кистозных полостей, заполненных муцином, выявляемом при окраске толуидиновым синим [Студницин А.А., Мордовцев В.Н., 1983].

В ряде случаев трудно отличать **дискоидную красную волчанку** от очагов рубцовой атрофии на волосистой части головы при синдроме Литтла–Лассюэра. Гистологические изменения при этих дерматозах имеют много общего: фолликулярный гиперкератоз, экзоцитоз клеток инфильтрата в волосяных мешочках, дистрофия клеток базального слоя эпидермиса, отложение фибрина на базальной мембране, наличие гиалиновых тел в эпидермисе вследствие гибели эпидермоцитов, отложение IgG, IgM, IgA в области базальной мембраны и др.

Буллезный пемфигоид Левера от пузырной формы лихена отличается инфильтрированным основанием. Дифференциально-диагностический признак, по мнению Ingber et al. [1982], возникновение пузырей на папулах красного плоского лишая при обострении последнего и их исчезновение после разрешения папул.

Герпетиформный дерматит Дюринга отличается герпетиформным расположением элементов, наличием эозинофилии в пузырной жидкости и крови, отложением IgA в зоне базальной мембраны.

Многоформная экссудативная эритема отличается циклическим течением в связи с переохлаждением, наличием очагов хронической инфекции, непереносимостью лекарственных средств.

Для **вульгарной пузырчатки** характерно наличие акантолитических клеток в мазках-отпечатках, отложение IgG в межклеточных пространствах, положительный симптом Никольского.

Пигментную форму красного плоского лишая дифференцируют с **токсической меланодермией**. Последняя отличается локализацией очагов поражения на открытых участках кожного покрова, длительным их существованием, обострением под влиянием на организм больного инсоляции, при воздействии углеводородов и древесины, а также отсутствием высыпаний на слизистых оболочках.

Саркома геморрагическая Капоши характеризуется медленным развитием пигментированных узлов на конечностях и отсутствием, как правило, диффузных очагов поражения. При диссеминированной форме необходимо обследовать больного на ВИЧ-инфекцию.

Эритематозную форму красного плоского лишая трудно отличить от токсидермии. Оба заболевания могут быть спровоцированы препаратами золота, антибиотиками, антималярийными препаратами. Установлению правильного диагноза помогают результаты гистологического и иммуноморфологического исследований, обнаружение элементов красного плоского лишая на слизистых оболочках полости рта или половых органов. При сочетании красного плоского лишая с дискоидной красной волчанкой отличительными признаками могут быть участки атрофии, локализация очагов поражения на ушных раковинах и обострение процесса под влиянием инсоляции, что более характерно для красной волчанки. Для красного плоского лишая характерно наличие типичных для этого заболевания элементов на коже или слизистых оболочках.

Красный плоский лишай только слизистых оболочек следует дифференцировать от лейкоплакии, сифилитических папул, вульгарной пузырчатки, лихеноидной реакции слизистой оболочки полости рта, болезни Кейра, плазмоцитарного баланита Зона, бовеноидного папулеза.

Лейкоплакия характеризуется белесоватой бляшкой, иногда с ороговением на ограниченном участке слизистой оболочки.

Сифилитические папулы на слизистой оболочке имеют более крупные размеры, чем элементы красного плоского лишая, покрыты легко снимающимся серовато-белым налетом, и в соскобе с их поверхности можно обнаружить бледные трепонемы. При этом всегда положительные серологические и трепонемные реакции.

Обыкновенная пузырчатка при локализации только на слизистой оболочке полости рта представлена эрозиями, иногда с отслаивающимися краями, а при локализации на губе — в виде диффузного очага с корковыми наслоениями. Цитологическое исследование на клетки Тцанка помогают дифференцировать это заболевание.

Болезнь Кейра при локализации на головке полового члена или в области больших половых губ характеризуется исключительно торпидным течением, представлена чаще одним очагом поражения в виде бляшки с легко кровоточащей бархатистой поверхностью и отсутствием папулезных элементов по периферии, развивается в преклонном возрасте. Диагноз можно легко установить на основании анамнеза (длительное течение), клинической картины, отсутствия высыпаний на слизистой оболочке полости рта, по данным цитологического и гистологического исследований (рак *in situ*).

Плазмоцитарный баланит отличают от красного плоского лишая по скоплению плазматических клеток, выявленному при цитологическом или гистологическом исследовании.

Изолированное поражение ногтей при красном плоском лишае следует дифференцировать с поражениями ногтей при псориазе, экземе, болезни Девержи, фолликулярном дискератозе Дарье, инфекционных и грибковых заболеваниях.

Диагноз красного плоского лишая ставят при наличии продольной ребристости ногтя, продольных трещин, уменьшении ногтевых пластинок в проксимально-дистальном направлении вплоть до их лизиса, развитии анонихии, птеригиума ногтя. Для исключения грибковых заболеваний всегда необходима микроскопическая и культуральная диагностика.

ЛЕЧЕНИЕ

Для лечения больных красным плоским лишаем необходимо установить форму болезни, оценить распространенность патологического процесса на коже, выяснить локализацию очагов поражения (высыпания на слизистых оболочках полости рта и половых органов). Все эти данные имеют определенное значение в выборе тех или иных терапевтических средств. Необходимо уточнить длительность заболевания, связь его возникновения с нервно-психическим стрессом или перенесенными инфекциями, предшествующее лечение, наличие сопутствующих заболеваний. Если больной обратился впервые и ранее не был обследован, необходимо перед началом лечения провести углубленное обследование для выяснения состояния нервной системы, пищеварительного тракта, в том числе состояния функции печени, а также убедиться в отсутствии скрытого или явного сахарного диабета.

При поражении только слизистой оболочки полости рта необходимо проконсультировать пациента у стоматолога для исключения аномалий развития или наличия артефактов, создающих проблемы во рту, включая травматический характер.

Роль стресса в развитии красного плоского лишая, по нашим данным, составляет 63%. Установлено, что стресс через систему нейрогуморальных факторов оказывает общее воздействие на организм больного красным плоским лишаем, влияя на адаптационные структуры ЦНС, психоэмоциональный статус, состояние иммунитета, усугубляя клиническое течение и явно ухудшая прогноз.

Мы применили схему лечения, включающую эбастин (кестин*) по 20 мг 1 раз в сутки на ночь в течение 20 дней; ретинол + витамин Е (аевит*) по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение месяца; меглумина акридонацетат (циклоферон*) по 2 мл внутримышечно № 10; инфракрасное лазерное облучение по 10–15 мин надвенно в сканирующем режиме локально на очаги высыпаний.

Нейропсихические изменения купировали дормиплантом* по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 2–2,5 мес, тианептином (коаксил*) по 1,25 мг в течение 3–4 нед, тромбассом® по 50 мг в сутки после еды, кальция добезилат (доксиум®) по 500 мг 2 раза в сутки продолжительностью от 3 нед до 1,5 мес, а также вегетотропными препаратми: беллатаминалом* по 1 таблетке на ночь, 3–4 нед. Обоснованием антиагрегатного воздействия были выявленные Ю.С. Бутовым и Т.В. Анисимовой [2004] различной степени выраженности гемореологические нарушения при красном плоском лишае. Наружно применяли кремы: метилпреднизолона ацепонат (адвантан*), мометазон (элоком*). При склеротических формах красного плоского лишая вульвы Simkin et al. [2007] в 85% случаев показали эффективность клобетазола. Авторы обнаружили ассоциации красного плоского лишая с болезнью щитовидной железы и псориазом.

Е.Л. Алик [2001] на основании личностных особенностей пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта успешно использовала гипнотерапию, применяя метод группового взаимодействия, расслабления и релаксации.

Для нормализующего влияния на ЦНС Н.А. Торсуев [1980] рекомендует гипносуггестивное воздействие и электросон. Автор справедливо отмечал, что в процессе лечения пациентам следует создавать покой и исключить из рациона питания продукты, возбуждающие нервную систему (кофе, пряности, алкоголь и т.д.). В острой фазе болезни Н.А. Слесаренко [1995] отметила положительный эффект от иммуномодулятора экстракта тимуса (вилозена*).

Для коррекции изменений иммунологического статуса у больных красным плоским лишаем Е.В. Тихонова [2006] использовала интерферон альфа-2 (реаферон-ЕС-липинт*) внутрь за 30 мин до еды по 1 000 000 МЕ 1 раз в сутки в течение 10 дней ежедневно, что приводило к нормализации большинства параметров.

При распространенных высыпаниях на фоне острого и подострого течения красного плоского лишая, кроме седативных средств, целесообразно назначение антибиотиков и противовирусных препаратов. Во многих случаях эффективными оказались тетрациклиновые препараты [Шинский Г.Э., Чучалина О.М., 1982]. Курс лечения тетрациклиновыми антибиотиками составляет 2 нед по 1 000 000 ЕД в сутки.

Исходя из гипотезы инфекционного и, в частности, вирусного происхождения красного плоского лишая, некоторые авторы [Рождественская О.С., 1968; Скрипкин Ю.К. и др., 1979] с успехом лечили больных противовирусными препаратами. Так, О.С. Рождественская [1968] наблюдала положительный терапевтический эффект при назначении интерферона.

Дезоксирибонуклеазу* внутримышечно применяли Ю.К. Скрипкин и соавт. [1979] по 0,25 г в первые 2 сут, затем 8 инъекций по 0,5 г 1 раз в 3 сут. Авторы отмечают снижение зуда, исчезновение или значительное улучшение клинических симптомов у 41 из 47 пациентов и считают, что препарат целесообразно сочетать с седативными средствами.

На положительный терапевтический эффект метисазона* указывают С.Я. Сергеев и соавт. [1986]. Его назначали 29 больным красным плоским лишаем, в том числе девяти с поражением слизистых оболочек, в суточной дозе 20 мг/кг в 2 приема – утром и вечером через 30 мин после еды в течение 6 сут.

Разноречивые данные получены Н.И. Маргориной [1968], Д.А. Базыкой [1977], S.P. Rauclazzo, A. Giardini [1964] при применении гризеофульвина, обладающего иммуносупрессивным свойством. На отсутствие клинического эффекта указывал А.Л. Машкиллейсон [1984] при ограниченном поражении слизистых оболочек.

Положительный терапевтический эффект был достигнут с использованием глюкокортикоидов при генерализованных формах красного плоского лишая Л.Н. Машкиллейсоном, [1965], J. Al-Hashimi et al. [2007]. Изучив состояние обмена половых стероидных и ряда гипофизарных гормонов (пролактина, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, эстрадиола, тестостерона, прогестерона, тиреотропного гормона) у женщин с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта, Л.В. Петрова [2002] выявила у всех обследуемых больных снижение коэффициента лютенизирующий гормон / фолликулстимулирующий гормон. Обнаруженные изменения развивались на фоне патологически протекающего климактерического периода. Автор отмечала хороший терапевтический эффект при лечении красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта эстрадиол + норэтистерона (трисеквенс*, клиогест*), эстрадиола (эстрофем*). Назначение каждого из препаратов проводилось индивидуально, с учетом возраста пациентки и сохранности у нее менструальной функции.

Дополнительно широко использовали тиамин (витамин B_1) и пиридоксин (витамин B_6). При веррукозной, фолликулярной и перифолликулярной формах красного плоского лишая, синдроме Литтла–Лассюэра, а также при поражении слизистых оболочек эффективно длительное применение препарата ретинол + витамин Е (аевит*) по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 3–4 нед. В комплексе назначали никотиновую кислоту по 0,05 г 2–3 раза в сутки после еды либо препараты, сочетающие никотиновую кислоту и ксантинола никотинат (теоникола таблетки*), ксантинола никотинат®, компламин®, по 0,15–0,3 г 3 раза в день после еды или в виде внутримышечные инъекции 15% раствора по 2 мл 1–2 раза в сутки в течение 3–4 нед.

Для лечения больных лейкоплакией слизистой оболочки полости рта Я.Л. Макаров [2004] сочетал традиционное воздействие с назначением спиронолактона (верошпирон*) по 200 мг/сут в течение четырех месяцев, постепенно снижая дозу препарата каждый месяц: 150 мг/сут, 100 мг/сут и 50 мг/сут. При диабете предпочтение отдавали добезилату кальция, (доксилек®, докси-хем*). При экссудативных формах назначали рутозид (рутин*) с аскорбиновой кислотой, рибофлавин.

На целесообразность применения антималярийных препаратов, хлорохина (делагил*, хингамин*) при красном плоском лишае с хорошим терапевтическим и эффектом указывал Ю.К. Скрипкин [1979]. Хороший лечебный эффект получили от применения пресоцила* при распространенных формах болезни Г.Э. Шинский, О.М. Чучалина [1982] и А.А. Каламкарян и соавт. [1983].

Есть данные об эффективном применении тигазона®, при изолированной локализации высыпаний на слизистых оболочках и распространенных формах [Машкиллейсон А.Л. и др., 1986; Maidhof R., 1979; Cordero A.A. et al., 1981]. Тигазон® назначали первые 10 сут по 0,5 мг/кг, а затем 2 нед — по 0,25 мг/кг. Такое лечение позволило получить ремиссии почти у всех больных. Необходимо помнить, что ароматические ретиноиды при длительном применении могут вызывать побочные явления.

Л.Р. Плиева [2005] отмечала высокий терапевтический эффект при проведении кислородно-озоновой терапии в виде внутривенных инфузий озонированного изотонического раствора натрия хлорида в объеме 200 мл, с концентрацией озона в растворе 2 мг/л.

Косвенную рефлекторную диатермию паравертебральных симпатических узлов применили и показали ее эффективность Л.Н. Машкилейсон [1965], С.И. Довжанский и соавт. [1986]. У больных красным плоским лишаем Н.Г. Короткий [1977] с успехом использовал метод индуктотермии в сочетании с метилдопой (допегит*), нормализующие функцию симпатоадреналовой системы. Автор наблюдал у 31 из 32 больных клиническое выздоровление или значительное улучшение. В последние годы перспективным оказалось применение лазеротерапии при различных формах красного плоского лишая [Каламкарян А.А. и др., 1983; Bonfigli F. et al., 1987].

Монохроматическое красное излучение применила С.С. Рустамова [2002]. Курс составлял 10–12 процедур. Применение данной методики приводило к устранению клинических симптомов заболевания, пролонгированию периодов его ремиссии, нормализации микробиоциноза полости рта. При генерализованном и резистентном красном плоском лишае показали эффективность фотохимиотерапии [Каламкарян А.А. и др., 1983; Wackernagel A. et al., 2007].

Как в России, так и за рубежом изучают возможность использования фотодинамического воздействия при различных заболеваниях, включая красный плоский лишай [Alexiades-Armenakas M., 2006; Taub A.F., 2007].

Успешное применение циклофосфамида при эрозивно-язвенном поражении слизистой оболочки полости рта было показано D.A. Poslin [1985]. Он назначал цитостатик в дозе 50–100 мг в сутки в течение 5–7 нед и во всех случаях добился полной ремиссии. Особенно серьезные трудности возникают при лечении синдрома Гриншпана–Вилаполя. Сочетанное применение преднизолона по 20–25 мг в сутки в сочетании с хлорохином (хингамин*) и компламином® с хорошим результатом провел А.Л. Машкиллейсон [1984]. Эффективно внутриочаговое введение 10% суспензии триамцинолона (триамцинолона ацетанид*) 1 раз в 7–14 дней показал J. Capusan et al. [1983].

Успешно применяли G. Lodi et al. [2007] миконазол для лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. Авторы отмечали, что дополнительное назначение глюкокортикоидов не повышало эффективность воздействия.

Успешно применила лимфотропное лечение, назначая пациентам с поражением слизистой оболочки полости рта дезоксирибонуклеат натрия (деринат*) и ксантинола никотинат, Л.П. Трунина [2005]. Препараты вводили в заушную область подкожно в объеме 1–1,5 мл. Перед лекарственными препаратами вводили гиалуронидазу (лидаза*) 8 ЕД в объеме 0,25–0,5 мл в растворе прокаина (новокаин*). Гиалуронидаза (лидаза*) в данном случае служила «проводником» лекарственного вещества. Инъекции проводили ежедневно, чередуя ксантинола никотинат и дезоксирибонуклеат натрия (деринат*). Под влиянием проводимого лечения улучшалось клиническое течение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта: уменьшались неприятные субъективные ощущения, размеры площади поражения, выраженность папулезного рисунка.

Проводила лечение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта местным применением циклоспорина Л.В. Петрова [2005], используя для полосканий раствор капсулы циклоспорина А в 50 мл воды для инъекций в течение 20 дней. Местное применение циклоспорина А уменьшает риск побочных эффектов и не перегружает пациента препаратами.

Наружные методы лечения при красном плоском лишае могут быть разнообразными, но в большинстве случаев они симптоматические. При локализованных формах широко используют содержащие глюкокортикоиды аэрозоли, кремы и мази: флуоцинолона ацетонид (флуцинар*, синафлан*), лоринден, триамцинолон (фторокорт*) и другие [Ариевич А.М., Редченко Е.Б., 1986].

В случае неприятных ощущениях при локализации очагов поражения на слизистых оболочках полости рта и половых органов целесообразны ванночки или полоскания раствором шалфея, ромашки, эвкалипта и другими растительными средствами.

Если поражены ногтевые пластинки, то на фоне общего лечения часто эффективны компрессные повязки с концентратом ретинола (витамин А), гидрокортизона в 40% растворе диметилсульфоксида (димексид*), контрастные ванночки, электрофорез цинка, глюкокортикоидных мазей.

Следует подчеркнуть, что во всех случаях лечение больных красным плоским лишаем должно быть комплексным, индивидуальным. Необходимо предусмотреть назначение средств, направленных на лечение сопутствующих заболеваний, нередко осложняющих течение этого дерматоза.

Прогноз для жизни больного обычно благоприятный. Заболевание нередко самопроизвольно разрешается спустя 2–3 мес после возникновения.

Одной из главных задач в профилактике красного плоского лишая является борьба с рецидивом болезни. В связи с этим важны санации очагов фокальной инфекции, своевременное лечение выявленных сопутствующих заболеваний, предотвращение приема медикаментозных препаратов, способных спровоцировать развитие заболевания, общие оздоровительные мероприятия, закаливание организма, предупреждение нервного перенапряжения, санаторно-курортное лечение.

С целью предупреждения возможной малигнизации длительно существующих гипертрофических и эрозивно-язвенных очагов поражения больные должны находиться под диспансерным наблюдением. Ему подлежат также лица с частыми рецидивами болезни.

Лишай блестящий

Синоним: гранулема блестящая.

Заболевание описано F. Pincus как *lichen nitidus* в 1907 г. Нет единого мнения на нозологическую самостоятельность данного дерматоза. Так, Н.С. Смелов [1977]; С.П. Хлебникова, И.Е. Шахнес [1979]; С.С. Кряжева [1980]; Л. Попов [1961]; W. Gertler [1970]; R. Jetton et al. [1972]; W. Lever, G. Schaum-burg-Lever [1983] считают блестящий лишай самостоятельным заболеванием, основываясь на клиниче-

ской картине и характерных гистологических признаках. Другие авторы [Ellis F.A., Hull W.F., 1938; Gaugerat H., Civatte A., 1953; Mollers E.M., 1955] рассматривают его как разновидность красного плоского лишая.

Этиология и патогенез заболевания не выяснены. Есть мнение, что мелкоузелковый блестящий лишай представляет собой своеобразную аллерготоксическую реакцию кожи, связанную либо с туберкулезной интоксикацией или саркоидозом, либо с вариантом течения красного плоского лишая. Отсутствие убедительных данных о наличии у больных блестящим лишаем туберкулеза внутренних органов противоречит гипотезе туберкулезного происхождения данного дерматоза. Можно предположить, что данный дерматоз, как и красный плоский лишай, в отдельных случаях можно рассматривать как своеобразную лихеноидную реакцию кожи на те или иные эндогенные и экзогенные факторы.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

При классическом варианте течения блестящего лишая характерно наличие симметрично расположенных мелких (1–3 мм в диаметре) округлых, реже полигональных, плотных папул с блестящей гладкой, слегка выпуклой или плоской поверхностью цвета нормальной кожи либо слабо-розовой окраски. При высыпаниях отсутствуют субъективные жалобы. Наиболее часто болеют дети и подростки, но иногда заболевание встречается и у взрослых.

Элементы сыпи могут быть сгруппированы или рассеяны, но они никогда не сливаются между собой. Редко на поверхности элементов наблюдают слабовыраженное шелушение с элементами гиперкератоза.

Бывают и атипичные варианты в виде геморрагических и везикулезных форм болезни.

Наиболее часто элементы сыпи локализованы на коже полового члена, внутренних поверхностях предплечий, областях локтевых сгибов и подколенных впадин. Иногда высыпания возникают на коже нижней части живота, на боковой поверхности туловища. В редких случаях высыпные элементы появляются на слизистой оболочке ротовой полости. Очень редко сыпь носит генерализованный характер. В период активного течения процесса может наблюдаться положительный феномен Кебнера. Примечательно, что кожа лица, волосистая часть головы, ладоней и подошв свободны от высыпаний. Течение дерматоза хроническое, длительное, с благоприятным прогнозом.

Патогистологическая картина отличается наличием периваскулярного или диффузного инфильтрата, примыкающего к эпидермису и состоящего из лимфоидных клеток, гистиоцитов, эпителиоидных клеток и единичных гигантских клеток типа Лангханса. Эпидермис и дерма пронизаны клетками инфильтрата с признаками паракератоза и дистрофии базальных клеток [Цветкова Г.М., Мордовцев В.Н., 1986; Bardach, 1981; Banse-Kupin L. et al., 1983].

При иммунологических исследованиях в единичных случаях отмечено в зоне дермо-эпидермального сочленения незначительное отложение IgG [Michel J. et al., 1970; Weisman M. et al., 1973; Donofrio P. et al., 1985]. B. Michel et al. [1970] отметили слабое свечение IgG у 1 из 5 больных этим дерматозом.

ДИАГНОЗ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагностическим критерием блестящего лишая служит наличие мономорфных, не сливающихся между собой мелких блестящих папул, чаще обнаруживаемых в типичных локализациях кожного покрова с типичными гистопатоморфологическими признаками.

Дифференцируют блестящий лишай от красного плоского лишая, лихеноидного туберкулеза кожи, лихеноидных сифилидов, шиловидного лишая, а при генерализованной форме — от контагиозного моллюска.

Блестящий лишай отличается от красного плоского лишая отсутствием типичной сиреневой окраски перламутровых полигональных папул, имеющих тенденцию к группировке и слиянию между собой. Кроме того, для блестящего лишая характерно наличие папул у мальчиков на половом члене, а при красном плоском лишае такая локализация папул у детей наблюдается редко.

Папулы лихеноидного туберкулеза имеют желтовато-розовую окраску, располагаются на боковых поверхностях туловища, нередко группируются, чаще имеют коническую форму, шелушатся и после их разрешения остается поверхностная атрофия, а при блестящем лишае такого не наблюдается. При лихеноидном туберкулезе кожи нередко диагностируют активный туберкулез внутренних органов.

Лихеноидные и микропапулезные сифилиды имеют насыщенно красный с ветчинно-подобным оттенком цвет, коническую форму, сопровождаются полиаденитом и другими проявлениями сифилиса, в том числе обнаружение бледной трепонемы и положительные серологические реакции.

Элементы шиповидного лишая возникают на коже разгибательных поверхностей верхних конечностей, бедер, ягодиц, туловища, боковых поверхностей шеи. Мелкие элементы всегда имеют клинику фолликулярного кератоза с наличием на поверхности узелков нитевидных шипиков, дающих ощущение терки. Наблюдается наличие роговых пробок в устьях расширенных волосяных фолликулов и слабовыраженная лимфоцитарная инфильтрация в дерме вокруг фолликулов при шиповидном лишае, гранулематозный инфильтрат с истончением эпидермиса, явлениями дегенерации базальных клеток при блестящем лишае.

Элементы контагиозного моллюска могут быть локализованы на любых участках кожи. Они имеют выраженное пупкообразное вдавление в центре, более крупные размеры. В анамнезе у больных контагиозным моллюском можно выявить контакт с аналогичным больным. Кроме того, при надавливании с боков элементов контагиозного моллюска выделяется густое крошковатое отделяемое.

ЛЕЧЕНИЕ

Применяют симптоматические общеукрепляющие средства, включая тиамин (витамин B_1), пиридоксин (витамин B_6), цианокобаламин (витамин B_{12}), препараты валерианы. Наличие очаговой инфекции диктует необходимость санации этого очага.

Из физиотерапевтических средств рекомендуют общее ультрафиолетовое облучение, фотодинамическое воздействие, а из наружных — 1–2% салицилово-серные и салицилово-резорциновые пасты и мази. Хороший терапевтический эффект наблюдался при применении нефторированных глюкокортикоидных мазей, кремов, лосьонов.

Лихен амилоидный

Синоним: амилоидоз кожи папулезный.

Амилоидный лихен, описанный Konigstein (1921), представляет собой мезенхимальный диспротеиноз, при котором характерно отложение амилоида только в коже. Название заболеванию предложил Freudenthal (1923).

Гликопротеид включает фибриллярный белок (F-компонент), плазменные белки и полисахариды (P-компонент), продукты превращения кератина (K-компонент). Установлены семейные случаи заболевания [Visaly D. et al., 1978; Ozaki M., 1984].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Высыпания возникают симметрично, преимущественно на передних поверхностях голеней, в виде множественных, часто расположенных полупрозрачных плотных блестящих и слегка возвышающихся с полушаровидной конфигурацией папул, цвет которых варьирует от телесного до светло-розового с красновато-

коричневатым или синюшным оттенком. Могут быть веррукозные очаги с выраженным гиперкератозом. Характерен сильный зуд. Чаще болеют мужчины пожилого возраста. Приводят описания двух пациенток с зудящими высыпаниями в области ушных раковин. У одной из них выявили сопутствующий амилоидоз спины. Сочетанные случаи лишая и сосочкового амилоидоза называют двухфазным амилоидозом, считая проявлениями одного заболевания [Errol C., 2006].

ГИСТОЛОГИЯ

В сосочковом слое дермы накапливаются амилоидные массы, окрашивающиеся в желтый цвет по методу Ван-Гизона, в красный — конго красным, в розовый — гематоксилином и эозином.

ДИАГНОЗ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Постановка диагноза основана на клинических данных (сильно зудящие лихеноидные высыпания на голенях) и результатах морфологического исследования (специфическая окраска конго красным).

Амилоидный лихен необходимо дифференцировать от красного плоского лишая, ограниченного нейродермита, липоидного протеиноза, микседематозного лихена.

ЛЕЧЕНИЕ

Назначают внутрь неотигазон® по 0,5–1 мг/кг, хлорохин (делагил•) по 0,25 г 2 раза в сутки, наружно — глюкокортикоидные мази под повязку, противозудные средства, мази, содержащие нафталан, деготь•, АСД, ихтаммол (ихтиол•). При ограниченных поражениях можно назначать лазерную терапию.

Лихен микседематозный

Синоним: муциноз папулезный.

Первое описание заболевания составил W. Dubrenilh (1906). Этиология и патогенез неизвестны. Заболевание развивается без явных нарушений функций щитовидной железы. Отмечена пролиферация фибробластов, возможно, под влиянием активированного сывороточного фактора [Hasper R., Rispler J., 1978; Stephens C.J.M. et al., 1990; Rongioletti F. et al., 2006], накопление в них аномальных гликозааминогликанов типа гиалуроновой кислоты. Не исключена взаимосвязь с плазмоцитомой, о чем может свидетельствовать обнаружение моноклональной гаммапатии [Farmer E.R. et al., 1982], и с миеломной болезнью [Krebs A., Muller A., 1980].

По данным F. Rongioletti [2006], микседематозный лихен, а по классификации 1953 г. — идеопатический кожный муциноз Montgomery и Underwood был разделен на четыре типа и включает два клинико-патологических подвида: генерализованную папулезную и склеродермоидную форму с системными летальными проявлениями (склеромикседема) и ограниченную с благоприятным течением, которая не вызывает потери трудоспособности. Ограниченная форма имеет четыре клинических подвида:

- отдельно папулезная, локализующаяся на различных участках;
- акральный персистирующий папулезный муциноз с поражением только разгибательных поверхностей рук и запястий;
- папулезный муциноз детей, разновидность акральной формы персистирующего муциноза;
- нодулярная форма.

Группа атипичных или промежуточных проявлений не имеет признаков ни склеромикседемы, ни ограниченной формы микседематозного лихена. В эту группу входят:

- склеромикседема без моноклональной гаммапатии;
- ограниченный микседематозный лихен с моноклональной гаммапатией;
- ограниченный микседематозный лихен со смешанными признаками;
- недифференцированный вариант течения микседематозного лихена.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Для микседематозного лихена характерны множественные лихеноидные папулезные высыпания размером 2–5 мм, нередко группирующиеся, иногда сливающиеся. Высыпания, как правило, мягкой консистенции, цвета нормальной кожи или желтовато-красноватые, незначительно возвышающиеся над поверхностью кожи и не сопровождающиеся субъективными расстройствами. Они предпочтительно локализованы на руках, туловище и бедрах. Течение хроническое. Возможен переход в склеромикседему. Прогноз зависит от системной патологии (миеломная болезнь, сердечно-сосудистая патология). Наблюдали спонтанное регрессирование.

Гистологическими методами в сосочковом слое дермы обнаруживают большие скопления муцина, окрашивающегося гематоксилином и эозином базофильно, а также пролиферацию фибробластов.

ДИАГНОЗ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Поставленный диагноз микседематозного лихена должен быть подтвержден гистологическим исследованием (метахромазия при окраске толуидиновым синим).

Микседематозный лихен необходимо дифференцировать от сетчатого эритематозного муциноза, диссеминированной кольцевидной гранулемы, эруптивной ксантомы, амилоидного лихена, эластической псевдоксантомы, красного плоского лишая, эруптивной коллагеномы, сирингомы, множественной лейомиомы, фолликулярного муциноза.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение не разработано. Есть данные о возможности положительного эффекта от антималярийных препаратов, гиалуронидазы (лидаза•), глюкокортикоидов и цитостатиков, в частности проспидия хлорида (проспидин•) [Машкиллейсон А.Л. и др., 1984], циклофосфамида [Howsden S.M. et al., 1975]. О.С. Нечаева и соавт. [2006] отмечали положительный эффект при применении сосудистых препаратов (пентоксифиллин, никотиновая и аскорбиновая кислоты, аскорутин•), гепатопротекторов (фосфолипиды — эссенциале форте•), антиоксидантов (полиен).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Анисимова Т.В. Нейропсихологический статус, показатели гемореологии у больных красным плоским лишаем и их терапевтическая коррекция: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 29 с.

Бутов Ю.С., Анисимова Т.В. Изменения реологических свойств крови у больных с различными формами красного плоского лишая // Вестник Российского государственного медицинского университета. — 2004. — № 1. — С. 24–27.

Бутов Ю.С., Фролов А.А., Смольянникова В.А Клиническая и патогистоморфологическая характеристика некоторых форм красного плоского лишая // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2000. — № 6. — С. 11–18.

Довжанский С.Н., Слесаренко Н.А. Генетические факторы в патогенезе красного плоского лишая // Вестник дерматологии и венерологии. — 1992. — № 9. — С. 8–9.

Кошелева И.В. Патогенетическое обоснование кислородно-озоновой терапии в лечение больных красным плоским лишаем // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2005. — № 3. — С. 33–37.

Кривошеев А.Б., Кривошеев Б.Н., Ермаков М.Н. Пигментный красный плоский лишай: к вопросу дифференциальной диагностики // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2000. – № 3. – С. 18–21.

Кряжева С.С., Ваншельбойм С.В. Случай сочетания необычной кольцевидной и типичной форм красного плоского лишая // Российский журнал кожных и венерический болезней. – 2005. – № 1. – С. 28–30.

Кушкин Д.Н. Оптимизация лечения больных красным плоским лишаем с применением квантовой гемотерапии на основании оценки вегетативного статуса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 20 с.

Матушевская Е.В., Богуш И.Г., Нажмутдинова Д.К. и др. Сочетание клинических форм красного плоского лишая у одного больного // Вестник дерматологии и венерологии. – 2003. – № 4. – С. 46–47.

Нечаева О.С., Данилов С.И., Пирятинская В.А. и др. Клиническое наблюдение редкой формы муциноза кожи – генерализованного микседематозного лихена // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 5. – С. 30–33.

Петрова Л.В. Клиника, патогенез и лечение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2002.

Петрова Л.В. Местное применение циклоспорина А в терапии различных клинических форм красного плоского лишая // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – № 2. – С. 29–31.

Самцов А.В. Синдром Литтла–Лассюэра – комплексное клиническое, гистопатологическое, иммунологическое и эндокринологическое исследование // Вестник дерматологии и венерологии. – 2001. – № 6. – С. 4–11.

Слесаренко Н.А. Красный плоский лишай (современные иммунологические и биохимические аспекты) и методы патогенетической терапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1995. – 40 с.

Alexiades-Armenakas M. Laser-mediated photodynamic therapy // Clin Dermatol. – 2006. – Vol. 24 (1). – P. 16–25.

Birenbaum D.L., Young R.C. High prevalence of thyroid disease in patients with lichen sclerosus // J. Reprod. Med. – 2007. – Vol. 52. – P. 28–30.

Boer A. Keratosis lichenoides chronica: proposal of a concept // Am. J. Dermatopathol. – 2006 – Vol. 28. – P. 260–275.

Dengueizi M., Noira R., Joman B. Actinic lichen planus // Ann. Dermatol. – 1998. – Vol. 121. – P. 543–546.

Errol C. Lichen amyloidosis of the auricular concha: report of two cases and review of the literature // Dermatol. Online J. – 2006. – Vol. 12. – P. 1.

Gonsalves W.C., Chi A.C., Neville B.W. Common oral lesions: Part I. Superficial mucosal lesions // Am. Fam. Physician. – 2007. – Vol. 75. – P. 475–476.

Guel U., Soylu S., Demiriz M. Colocalization of lichen planus and vitiligo associated with selective IgA deficiency // Int. J. Dermatol. – 2007. – Vol. 46. – 740–742.

Harting M.S., Hsu S. Lichen planus pemphigoides: a cose report and review of the literature // Dermatol Online J. – 2006. – Vol. 12. – P. 10.

Huang C., Chen S., Liu Z. et al. // Familial bullos lichen planus (FBLP): Pedigree analysis and clinical characteristics // J. Cutan Med. Surg. – 2005. – Vol. 9. – P. 217–222.

Kashima A. et al. Two Japanese cases of lichen planus pigmentosus inversus // Jnt. J. Dermatol. – 2007. – Vol. 46. – P. 740–742.

Kennedy C.M., Galask R.P. Erosive vulvar lichen planus: retrospective review of chacteristics and outcomes in 113 patients in a vulvar specialty clinic // J. Repord Med. – 2007. – Vol. 52. – P. 43–47.

Lodi G., Tarozzi M., Sardella A. et al. Miconazole as adjuvant therapy for oral lichen planus: doble-blind randomized controlled trial // Acta Derm. Venerol. – 2007. – Vol. 87. – P. 223–227.

Lozada-Nur F., Miranda C. Oral lichen planus: topical and systemic therapy // Semin. Cutan. Med. Surg. – 1997. – Vol. 16. – P. 295–300.

Mattos Camargo Grossmann S., Aquiar M.S., Teixeira R. et al. Oral lichen planus and chronic hepatitis C: controversial association // Am. J. Clin. Pathol. – 2007. – Vol. 127. – P. 800–804.

Miljkovic J., Belic M., Godic A. et al. Zosteriform lichen planus – like eruption // Acta Dermatovenerol. Alp. Panonica Adriat. – 2006. – Vol. 15. – P. 94–97.

Mithani S.K., Mydlarz W.K., Grumbine F.L. et al. Molecular genetics of premalignant oral lesions // Oral. Dis. – 2007. – Vol. 13. – P. 126–133.

Noam Y., Dagon N., Shinar E. et al. Association between hepatitis C virus infection and oral lichen planus in Israeli patients // Isr. Med. Assoc. J. – 2007. – Vol. 9. – P. 370–372.

Orsmark C., Skoog T. Expression of allograft inflammatory factor-1 in inflammatory skin disordes // Acta Dermatovenerol. – 2007. – Vol. 87. – P. 223–227.

Ponce-Olivera R.M., Tirado-Sanchez A., Montes-de-Oca-Sanchez G. et al. Annular atrophic lichen planus // Int. J. Dermatol. – 2007. – Vol. 46. – P. 490–491.

Robaee A.A., Zolibani A.A. Oral lichen planus and hepatitis C virus: is there real assotiation? // Acta Dermatovenerol. Alp. Panonica Adriat. – 2006. – Vol 15. – P. 14–19.

Rongioletti F. Lichen myxidematosus (Papular mucinosis): new concepts and perspectives for an old disease // Semin. Cutan. Med. Surg. – 2006. – Vol. 25. – P. 100–104.

Setterfield J.F., Neill S. et al. The vulvovaginal gingival syndrome: a severe subgroup of lichen planus with characteristic clinical features and a novel association with the class II HLA DQB1*0201 allele // J. Am. Acad. Dermatol. – 2006. – Vol. 55. – P. 98–113.

Simpkin S., Oakley A. Clinical review of 202 patients with vulval lichen sclerosus: A possible association with psoriasis // Australas J. Dermatol. – 2007. – Vol. 48. – P. 28–31.

Solomon L.W., Helm T.N. et al. Clinical and immunopathologic findings in oral lichen planus pemphigoides // Oral Surg. Oral Med. Oral pathol. Oral Radiol. Endod. – 2007. – Vol. 103. – P. 808–813.

Taub A.F. Photodynamic therapy: other uses // Dermatol. Clin. – 2007. – Vol. 25. – P. 101–109.

Wackernagel A., Legat F.J., Hofer A. et al. Psoralen plus UVA vs. UVB-311 nm for the treatment of lichen planus // Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. – 2007. – Vol. 23. – P. 15–19.

Valdes F., Caparrini A., Calzada J.M. // Lichen planus with esophageal involvement // World. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13. – P. 2467–2478.

Глава 8

Псориаз

Синонимы: лишай чешуйчатый.

Псориаз — эритематозно-сквамозный дерматоз мультифакториальной природы с доминирующим значением в его развитии генетических факторов. Характеризуется гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением процесса кератинизации, воспалительной реакцией в дерме, изменениями в различных органах и системах.

Псориаз известен с давних времен. Считают, что классическое описание этого заболевания и указание на важную роль наследственности в его развитии принадлежат R. Willan (1809). Это один из наиболее распространенных дерматозов. Его частота в различных странах колеблется в очень широких пределах — от 0,1 до 3% [Farber E.M., Nail L., 1991; Sabat R. et al., 2007]. В России популяционная частота псориаза составляет около 1%. В отличие от большинства других незаразных кожных болезней псориаз часто встречается у коренных жителей Крайнего Севера нашей страны [Левков А.А. и др., 1976].

Мужчины и женщины болеют примерно одинаково. Большинство лиц заболевают до 30-летнего возраста: до 10 лет — 11,6%, до 20 лет — 46%, до 30 лет — 61,6%. G.K. Steigleder [1975] выделяет два пика заболеваемости: для мужчин — 27,5 и 54,5 года; для женщин — 15,5 и 54,5 года. Для первого пика, по предположению автора, большее значение имеет предрасположенность, для второго — экзогенные факторы. По данным E.M. Farber [1991], средний возраст лиц, у которых может развиться псориаз, не зависит от пола и составляет 27,3 года. Е.Д. Марьясис и соавт. [1979] отмечают, что у жителей юга нашей страны псориаз возникает чаще, чем у жителей других регионов, либо в возрасте до 15, либо после 50 лет. Нередко отмечают появление первых высыпаний у детей или у лиц пожилого возраста. Об этом свидетельствуют, например, наблюдения Г.Э. Шинского [1978]: почти у 9% больных псориаз развился до 4-летнего возраста.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Причина заболевания остается невыясненной. Среди предлагаемых ранее или существующих гипотез общепризнанной нет. Установлена роль генетических факторов, на что указывают высокая частота псориаза среди родственников больных, которая в несколько раз превышает таковую в популяции; более высокая конкордантность монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными, а также ассоциация с некоторыми антигенами тканевой совместимости: обычного псориаза с антигенами HLA-Cw6, HLA-B13, HLA-B17, HLA-B37 и артропатического — с HLA-B27 [Эрдес Ш. и др.,

1986; Довжанский С.И. и др., 2006; Backer B.S., Fry L., 1992]. При этом лейкоцитарный антиген HLA-Cw6 выявляют во всех семейных случаях псориаза, он служит маркером предрасположенности к раннему (до 40-летнего возраста) началу заболевания [Bhalerao J., Bowcock A.M., 1998; Ho P.Y. et al., 2007]. Это позволило ряду авторов подразделить заболевание по этиологическому принципу на два типа. К псориазу I типа относят псориаз с ранним началом при отягощенном семейном анамнезе и ассоциированный с антигеном HLA-Cw6. Для псориаза II типа характерно отсутствие экспрессии антигена HLA-Cw6, позднее начало и неотягощенный семейный анамнез [Ho P.Y. et al., 2007].

Сегрегационный анализ распределения больных в семьях свидетельствует о том, что в целом псориаз наследуется мультифакториально, при этом генетическая и средовая компоненты составляют соответственно 60–70% и 30–40% [Мордовцев В.Н., Сергеев А.С., 1977]. Это не исключает существования генетических факторов, определяющих иные типы наследования в отдельных родословных. В частности, в некоторых семьях наблюдают наследование псориаза по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью [Bhalerao J., Bowcock A.M., 1998].

Структура наследственной предрасположенности частично расшифрована. Полагают, что полигенное наследование — наиболее убедительный механизм в генетике псориаза. Поиски генетических маркеров данного заболевания увенчались успехом: обнаружено сцепление доминантных форм псориаза с локусом главного комплекса гистосовместимости 6p21.3 (*PSORS1*), дистальным отделом хромосомы 17 — 17q25 (*PSORS2*), а также с локусами 4q (*PSORS3*, локус ИЛ-15), 1q (*PSORS4*), 3q (*PSORS5*), 19p (*PSORS6*), 1p (*PSORS7*) и 20p13 (*ADAM33*) [Довжанский С.И. и др., 2006; Bowcock A.M. et al., 1994; Bhalerao J., Bowcock A.M., 1998; Lesueur F. et al., 2007]. При этом указанные маркеры могут быть ассоциированы с псориазом независимо друг от друга. В настоящее время основным геном, определяющим врожденную предрасположенность к развитию псориаза, считают *PSORS1* [Barker J.N., 2001].

Вероятно, интерес к специфическим для псориаза признакам поможет определить наследуемые биохимические дефекты, несмотря на существующее мнение о мультифакториальной природе псориаза. Установлена генетическая детерминация нарушений липидного и в меньшей мере углеводного обмена [Алиева П.М., 1980; Рахматов А.Б., 1983]. Показано, что у больных псориазом значительно чаще, чем в среднем в популяции, выявляют гиперлипидемию, обусловленную повышенной концентрацией триглицеридов, холестерина и липопротеинов низкой плотности, а также метаболический синдром [Gisondi et al., 2007]. В связи с этим отмечают высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений атеросклероза [Tekin N.S. et al., 2007; Akhyani M. et al., 2007]. С помощью метода иммунофлюоресценции показано, что окисленные липопротеины низкой плотности в больших количествах накапливаются в псориатических бляшках. Предложена гипотеза о том, что в основе развития псориаза лежат нарушения метаболизма незаменимых жирных кислот наряду с гиперпродукцией свободных радикалов и перекисным окислением липидов [Tekin N.S. et al., 2007], а также нарушение метаболизма оксида азота, участвующего в процессах кератинизации [Бутов Ю.С. и др., 2005].

Состав микрофлоры кожи больных псориазом и здоровых лиц различается [Amaya M. et al., 2007]. Высказывалось мнение о роли инфекций, как системных, так и локальных, в развитии или обострении заболевания. Хорошо известно, что стрептококковые суперантигены способны провоцировать развитие псориаза, в первую очередь каплевидного [Prinz J.C. et al., 1999]. Существуют указания о возможном значении ретровирусов [Bjerke J.R. et al., 1983; Dalen A.B. et al., 1983], которые могут обусловить генетические изменения. Некоторые авторы [Забаровский Е.Р. и др., 1986; Старков И.В., 1989] обнаружили повышенную экспрессию ряда протоонкогенов в псориатических очагах.

Основные патологические процессы при псориазе — гиперплазия эпидермиса с нарушением дифференцировки эпителиоцитов и воспалительная реакция в дерме. Маркером гиперпролиферации кератиноцитов в псориатических очагах служит повышенная экспрессия белка Ki67 и кератинов 6, 16 и 17 типов [Пинсон И.Я. и др., 2006; Leigh I.M. et al., 1995; Li X. et al., 2007]. До настоящего времени не решен вопрос о ведущей роли эпидермальных или дермальных факторов в развитии болезни. Основную роль, как правило, отводят эпидермальным нарушениям. Предполагают наличие генетического дефекта в кератиноцитах, проявляющегося гиперпролиферацией эпидермальных клеток. Однако изменения в дерме, прежде всего сосудистые, — более постоянный признак псориаза; они возникают раньше эпидермальных и длительно сохраняются после лечения [Лифшиц Е.Г., 2006; Braun-Falco O. et al., 1977; Katugampola G.A. et al., 1995]. Более того, некоторые патологические изменения в дерме выявляют в клинически здоровой коже не только больных, но и их родственников первой степени родства [Мордовцев В.Н., Гетлинг З.М., 1976; Альбанова В.И., 1985]. Клиническому выздоровлению соответствует нормализация только эпидермиса, в дерме сохраняется воспалительный процесс, особенно в сосудах [Цветкова Г.М. и др., 1981; Kanerva L. et al., 1982].

Уже в течение многих лет изучают роль кейлонов, циклических нуклеотидов, нейропептидов, метаболитов арахидоновой кислоты, полиаминов, протеаз в развитии псориаза, однако не установлено этиологического значения ни одного из них.

Определенную роль в развитии воспалительной реакции в дерме играют иммунные механизмы. Предполагают, что первичная реакция при псориазе — возникновение клеточного инфильтрата, состоящего преимущественно из популяции $CD4^+$ Т-лимфоцитов в острой стадии заболевания и $CD8^+$ Т-лимфоцитов в разрешающихся очагах. Генетический дефект при этом может реализоваться на уровне антигенпрезентирующих дендритических клеток и Т-лимфоцитов, что приводит к иной, чем в норме, продукции цитокинов, или на уровне кератиноцитов, патологически реагирующих на цитокины [Baker B.S., Fry L., 1992]. В настоящее время выделена новая субпопуляция Т-лимфоцитов — Th17, которая, как полагают, играет ключевую роль в воспалительном процессе при псориазе [Sabat P. et al., 2007]. Большинство исследователей отдают приоритет в патогенезе псориаза дисрегуляции иммунокомпетентных клеток и гиперпродукции провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-20, ИЛ-23, ФНО-α [Довжанский С.И и др., 2006; Громова А.Ю. и др., 2007; Jiang W.Y. et al., 2001; Hueber A.J., McInnes I.B., 2007; Gutman-Yassky E. et al., 2007], интерферона-γ [Myers W. et al., 2004; Bos J.D. et al., 2005]. В качестве подтверждения гипотезы о центральной роли в патогенезе псориаза активированной $CD4^+$ субпопуляции Т-лимфоцитов указывают положительный терапевтический эффект от применения моноклональных антител к $CD4^+$ Т-лимфоцитам [Катунина С.Л. и др., 2007; Fry L., 1992]. Не менее эффективна, по мнению P. Sabat и соавт. [2007], терапия, направленная на подавление продукции фактора некроза опухолей (анти-ФНО-α).

По мнению J.J. Voorhees [1994], псориаз — иммуногенетическое и, возможно, аутоиммунное заболевание с еще неопределенным антигеном. Предполагают, что такие антигены локализуются в роговом слое эпидермиса [Tay Y.K., Goh C.L., 1999], однако идентифицировать их пока не удалось.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Наряду с обыкновенным псориазом ряд авторов выделяют эритродермическую, артропатическую и пустулезные формы [Машкиллейсон Л.Н., 1965; Задорожный Б.А., 1983]. С клинической точки зрения такое деление вполне оправдано. Однако доказательств их самостоятельности до настоящего времени нет. Эритродермия и пустулезный псориаз (болезнь Цумбуша), как правило, развива-

ются на фоне типичных псориатических высыпаний, после лечения процесс принимает первоначальную клиническую картину или близкую к ней. Нет основания рассматривать артропатический псориаз как осложнение обыкновенного псориаза или как особую нозологическую единицу, так как изменения костно-суставного аппарата обнаруживают у большинства больных; не установлено, что артропатический псориаз — генетически более отягощенная форма, чем обыкновенный. Исходя из этого В.Н. Мордовцев и соавт. [1991] различают такие клинические варианты обыкновенного псориаза, как эритродермия, артропатический и собственно пустулезный псориаз — генерализованный (болезнь Цумбуша) и ограниченный, ладонно-подошвенный (псориаз пустулезный Барбера), а также псориазиформные пустулезные дерматозы: акродерматит хронический гнойный Аллопо, пустулезный бактерид Эндрюса, генерализованный псориазиформный пустулез, герпетиформное импетиго Гебры. В эту же группу может быть отнесен так называемый пустулезный псориаз, протекающий по типу центробежной кольцевидной эритемы [Zala L., Hunziker T., 1984]. Естественно, с накоплением дополнительных материалов в эту классификацию будут вносить необходимые изменения.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Обыкновенный псориаз. При обыкновенном псориазе высыпания состоят из папул, четко отграниченных от здоровой кожи. Папулы розовато-красного или насыщенного красного цвета, покрыты рыхлыми серебристо-белыми чешуйками. При поскабливании папул последовательно возникает триада характерных феноменов:

- стеариновое пятно (при его дальнейшем легком поскабливании наблюдают усиление шелушения, придающего поверхности папул сходство с растертой каплей стеарина);
- терминальная пленка (появляется после удаления чешуек в виде тонкой просвечивающей поверхности элементов, влажной и блестящей);
- точечное кровотечение [возникает после осторожного поскабливания терминальной пленки в виде точечных, несливающихся капелек (феномен Ауспитца, или «кровяной росы» Полотебнова)].

Начало псориаза у разных больных неодинаковое. Чаще в начале заболевания высыпаний немного, они длительное время могут сохраняться на одних и тех же участках кожного покрова, особенно на волосистой части головы и в области крупных суставов, постепенно прогрессируя, обычно под влиянием каких-либо провоцирующих факторов (травматизация, нарушение диеты, беременность, роды и др.). После инфекционных заболеваний (грипп, ангина, скарлатина и др.), особенно у детей и лиц молодого возраста, тяжелых нервных потрясений, лекарственной непереносимости сразу может возникнуть обильная сыпь со множеством элементов, как правило, мелких, отечных, располагающихся на всем кожном покрове. Цвет их более яркий, шелушение наблюдают не на всех элементах, но его легко обнаружить при незначительном поскабливании. Высыпания могут располагаться на любом участке кожного покрова, предпочтительная локализация — коленные и локтевые суставы, волосистая часть головы, пояснично-крестцовая область. У некоторых больных высыпания располагаются преимущественно на сгибательных поверхностях конечностей. Может быть поражение всего кожного покрова. Иногда высыпания локализуются на красной кайме губ. Слизистые оболочки поражаются очень редко, в основном при пустулезном и тяжело текущем артропатическом псориазе, но существенного диагностического или прогностического значения это не имеет. Е.И. Абрамова и А.А. Родина [1980] наблюдали сочетание псориаза красной каймы губ и слизистой оболочки рта у 1% больных. При этом обнаруживают эритему, кольцевидные очаги, пустулы, изменения типа «географического» языка. Возможен неспецифический конъюнктивит. Связь

с псориазом других описанных признаков, в частности увеита и кератита, требует доказательств.

Для псориаза характерна симметричность поражения кожных покровов, склонность высыпаний к периферическому росту и слиянию в бляшки различных очертаний, которые могут быть изолированными, небольшими или крупными и, в свою очередь, сливаться, занимая обширные участки кожного покрова. Возможно одностороннее, зостериформное расположение бляшек. Иногда образуются очаги поражения с фигурными очертаниями: кольцевидные, дугообразные, серпигинозные, «географические». На поверхности бляшек и в непосредственной близости от них снижено потоотделение. На этот факт мало обращают внимание. Между тем, его изучение, по мнению ряда авторов [Serup J., Blichmann C., 1987; Xhauflair-Uhoda E. et al., 2006], могло бы помочь выяснению механизма развития болезни и повысить эффективность лечения. В случае обострения процесса в этой зоне вновь появляются папулезные элементы. При длительном существовании бляшек, особенно расположенных на пояснице и ягодицах, может наступить их инфильтрация. Значительную воспалительную реакцию чаще наблюдают у лиц с избыточной массой тела, при этом возникают экссудативные явления, иногда с папилломатозными и бородавчатыми разрастаниями (*Psoriasis verrucosa*). Бородавчатый псориаз также развивается под влиянием неблагоприятных воздействий, в том числе пиококковой инфекции, нерациональной наружной терапии, в прошлом — на фоне приема препаратов мышьяка [Уманский Г.И., Малевич В.П., 1959; Трофимова Л.Я., Мордовцев В.Н., 1975]. В очагах поражения выявляют выраженную инфильтрацию, очаговые бородавчатые разрастания, покрытые наслоениями чешуек и корок. Можно наблюдать линейно расположенные веррукозные очаги в комбинации с типичными псориатическими высыпаниями или без них.

Повышенная экссудация в очагах поражения влияет на характер шелушения: пропадает характерный серебристый оттенок чешуек, они становятся желтовато-сероватыми, склеиваются с образованием корочек, плотнее прилегающих к поверхности кожи, чем обычно (*Psoriasis exudativa*), в связи с чем феномены псориаза удается выявить с трудом. Иногда корки множественные, что придает высыпаниям коническую, устрицеобразную форму. Редко в очагах с экссудативными проявлениями появляются пузырьки, которые могут придавать им сходство с микробной экземой (*Psoriasis eczematoides*), а иногда и пузыри чаще как следствие провоцирующего действия лекарственных препаратов (в частности, псориазина*), назначенных при прогрессирующем течении процесса.

В зависимости от локализации высыпаний клиническая картина псориаза может иметь своеобразный характер.

Себорейный псориаз. О себорейном псориазе говорят при локализации очагов поражения как на волосистой части головы, так и на других «себорейных» местах. Волосистая часть головы — одна из наиболее частых первоначальных локализаций псориаза. Процесс длительно может быть изолированным. В типичных случаях заболевание проявляется в виде папулезных элементов или бляшек с поражением соседних участков гладкой кожи, особенно в области лба и за ушами. Однако нередко выявляют лишь обильное шелушение без выраженных воспалительных изменений, что затрудняет диагностику, особенно если не учитывают данные о возможном наличии типичных проявлений псориаза у родственников больного. На лице, в области грудины, особенно у лиц, склонных к себорейным реакциям, обнаруживают преимущественно небольшие множественные бляшки, покрытые наслоениями чешуек с менее четкими, чем обычно, границами, с выраженной склонностью к экссудации. Феномены псориаза не так выражены, как в зоне обычных проявлений. Волосы не выпадают, несмотря на многолетнее существование псориаза, если не развивается эритродермия или генерализован-

ный пустулезный псориаз. Себорейные бляшки, особенно расположенные на затылке, могут вызывать интенсивный зуд. По некоторым данным, у больных себорейным псориазом чаще обнаруживают нарушения липидного и углеводного обмена [Рахматов А.Б., 1983].

Псориаз складок наблюдают главным образом у детей или пожилых людей, особенно у больных сахарным диабетом. Очаги чаще располагаются в подмышечных впадинах, под молочными железами, вокруг пупка, в области промежности. Шелушение, как правило, незначительное или отсутствует, очаги резко очерчены, их поверхность гладкая, насыщенно красного цвета, иногда слегка влажная, мацерированная. В глубине складок, чаще под молочными железами и в заушной области, могут возникать трещины. В межпальцевых складках, преимущественно на стопах, псориаз у некоторых больных имеет вид влажных, резко отграниченных очагов белесоватого цвета без значительного покраснения — так называемый белый псориаз. На половых органах псориатические высыпания могут быть единственным проявлением болезни. Располагаясь на головке полового члена и внутренней поверхности крайней плоти, на малых половых губах, они могут напоминать обычный баланопостит или вульвит, отличаясь большей инфильтрацией (обычно незначительной), резкими границами, менее яркой окраской и меньшей степенью воспаления. Шелушение, как правило, небольшое, мелкопластинчатое, феномены псориаза менее отчетливы, чем на других участках кожного покрова.

Псориаз ладоней и подошв может быть в виде изолированного поражения. Возникает чаще у лиц, занятых физическим трудом, а также при обострении заболевания. Проявляется в виде изолированных или сливающихся типичных папулезно-бляшечных элементов и гиперкератотических мозолеподобных очагов, покрытых трудно соскабливаемыми желтоватыми чешуйками, нередко с наличием болезненных трещин, а также пустулезных высыпаний на фоне эритематозно-сквамозных, резко отграниченных бляшек, расположенных преимущественно в области тенара и свода стопы. Феномены терминальной пленки и точечного кровотечения вызываются с большим трудом, чем на других участках.

Один из частых симптомов псориаза — поражение ногтевых пластинок, чаще на кистях. Наиболее характерно образование точечных вдавлений, придающих ногтевой пластинке сходство с наперстком. Реже наблюдают разрыхление и деформацию ногтевых пластинок, ломкость свободного края, изменение окраски ногтя, поперечные и продольные бороздки, онихолизис, подногтевые кровоизлияния. Могут быть утолщение ногтей, подногтевой гиперкератоз, онихогрифоз. Возможно развитие онихопатологии задолго до появления псориатических высыпаний на коже. С наибольшим постоянством поражение ногтей встречается при артропатическом и пустулезном псориазе, однако оно не всегда отражает тяжесть течения болезни, так как выраженные ониходистрофии обнаруживают даже у больных с ограниченным псориазом. На изменения ногтей следует обращать особое внимание при эпидемиологических и семейных исследованиях.

Наиболее тяжело протекают псориатическая эритродермия, артропатический псориаз и пустулезный псориаз.

Псориатическая эритродермия может возникнуть при постепенном прогрессировании псориатического процесса, слиянии бляшечных элементов, что чаще происходит под влиянием провоцирующих факторов, среди которых наиболее неблагоприятны избыточная инсоляция, превышение дозы ультрафиолетового облучения или его применение в прогрессирующей стадии псориаза. Вызвать эритродермию могут нерациональная наружная терапия, в частности назначение раздражающих средств (Вилькинсона мазь*, псориазин* и другие препараты), особенно до перехода процесса в стационарную стадию, применение антималярийных препаратов, мышьяка, прокаина, бензилпенициллина, быстрая отмена глюкокортикоидов. В редких случаях эритродермия может развиться в самом начале

заболевания, при слиянии высыпаний бурно прогрессирующего псориаза, в том числе пустулезного. Вся кожа становится ярко-красного цвета, развивается отек, инфильтрация различной степени, возникает обильное крупно- и мелкопластинчатое, реже отрубевидное шелушение. Зуд нередко бывает сильным. Изменяется общее состояние (слабость, недомогание, снижение аппетита, высокая температура тела), при длительном течении нередко развиваются признаки сердечной недостаточности, гипоальбуминемия, анемия, гипотрофия мышц, нарушаются функции почек и печени. Может быть значительно сниженным потоотделение, возникает обезвоживание; отмечают увеличение периферических лимфатических узлов, выпадение волос; часто в патологический процесс вовлекаются суставы. Считают, что при обычном псориазе в случае развития эритродермии клинически обнаруживаемые изменения в суставах наблюдают примерно у 5–7% больных [Каламкарян А.А. и др., 1982; Тарасенко Г.Н. и др., 2006; Baker H., 1966].

Популяционная частота артропатического псориаза составляет около 0,1% [Эрдес Ш., Ибрагимов Ш.И., 1985]. При рентгенологическом исследовании различные изменения костно-суставного аппарата обнаруживают у большинства больных без клинических признаков поражения суставов. Наиболее часто это околосуставной остеопороз, сужение суставных щелей, остеофиты, кистозные просветления костной ткани, реже — эрозии костей [Мылов Н.М., Эрдес Ш., 1987]. Чаще артропатический псориаз развивается у лиц молодого возраста, нередко и у детей. Так, M. Edward, E. Sulls [1980] выявили характерные для псориатического артрита рентгенологические изменения у 25% больных псориазом детей в возрасте до 16 лет: эрозии крестцово-подвздошных сочленений, синдесмофиты, а у 11% больных — поражение мелких суставов кистей и стоп. Артропатический псориаз несколько чаще наблюдают у мужчин. Причины поражения суставов до сих пор не выяснены. Считают, что, как и при других формах псориаза, важна роль генетических факторов, придают значение иммунным нарушениям, прежде всего — аутоиммунным реакциям на коллаген, особенно II типа [Trentham D.E. et al., 1981; Копьева Т.Н. и др., 1985]. Нельзя не учитывать влияние и таких факторов, как бактериальная и другие виды инфекции, включая хламидийную, нерациональное лечение, особенно глюкокортикоидами.

Общепринятой классификации артропатического псориаза нет. К.Н. Суворова и соавт. [1976] выделяют дистальную, ревматоидноподобную формы, псориатическую деформирующую генерализованную остеоартропатию, быстро прогрессирующую и хроническую, медленно прогрессирующую, атипичные редкие формы (интермиттирующий гидроартроз, артропатия по типу болезни Бехтерева). J. Moll, V. Wright [1976] различают псориатический артрит с преимущественным поражением дистальных межфаланговых суставов, мутилирующий (деформирующий) артрит, асимметричный олигоартрит, ревматоидноподобный артрит, псориатический спондилит. Существуют и более простые классификации. Так, A. Ryckewaert, P. Cazalis [1980] подразделяют псориатический артрит на две основные формы: периферическую и аксиальную, включающую сакроилеит и поражение позвоночника. Наиболее часто встречается асимметричный олигоартрит, ограничивающийся одним или несколькими мелкими суставами кистей и стоп. Поражаются дистальные суставы. Нередко в процесс вовлекаются позвоночник (псориатический спондилит), преимущественно его грудной и поясничный отделы, крестцово-подвздошные сочленения (псориатический сакроилеит), но, как правило, после развития периферических артритов. В 80% случаев наблюдают одновременное обострение кожных и суставных изменений [Бадокин В.В., 1980]. Характер кожных высыпаний не отличается от наблюдаемых при обыкновенном псориазе, однако существуют некоторые особенности: склонность к экссудации, пустулизации, резистентность к терапии, расположение сыпи на дистальных фалангах с поражением ногтей вплоть до онихолизиса, на сгибательных поверх-

ностях конечностей. Вероятность развития артропатии наибольшая при пустулезном псориазе и эритродермии, но тяжело протекающие суставные изменения не редкость при сравнительно ограниченных высыпаниях. Ю.Я. Ашмарин и соавт. [1977] выделяют пустулезный псориаз, протекающий с поражением суставов, как самостоятельное системное заболевание с выраженными клиническими и морфологическими признаками иммуноагрессии. Не наблюдалось перехода обычного псориаза в пустулезный и не было ни одного случая развития типичных псориатических бляшек у больных с пустулезными высыпаниями. В.В. Бадокин [1980] также отмечает, что псориатический артрит, развившийся на фоне пустулезного псориаза или эритродермии, часто протекает тяжело, с трофическими нарушениями, гектической лихорадкой, поражением внутренних органов. Течение обычно острое или подострое. В начале заболевания наблюдают моно- или олигоартриты, обычно асимметричные; при прогрессирующем течении может развиться генерализованное поражение суставов, процесс может иметь сходство с ревматоидным артритом. Клинически обнаруживают отечность суставов, покраснение кожи в зоне пораженных суставов, болезненность, ограничение подвижности, при множественных артритах приводящее к утренней скованности. Могут возникать деформации суставов, анкилозы, мутилирующие изменения, особенно мелких суставов кистей, у ряда больных — миозиты, атрофические изменения мышц, прилежащих к суставам. Ревматоидные пробы отрицательные, ревматоидные узелки отсутствуют. У некоторых больных псориатическим артритом обнаруживают ревматоидный фактор [Бадокин В.В., 1980; Mathies H., 1977], но в таких случаях необходимо исключать сочетание псориаза с ревматоидным артритом.

Пустулезный псориаз может проявляться в виде генерализованных или ограниченных высыпаний, чаще располагающихся в области ладоней и подошв. Пустулы стерильны, хотя некоторые авторы, в частности Г.Я. Шарапова и соавт. [1983], указывают, что у отдельных больных обнаруживают золотистый стафилококк. Как указывалось ранее, к собственно пустулезному псориазу относят только формы, развившиеся на фоне обычного псориаза. Генерализованный псориаз этого типа впервые описал L. Zumbusch (1910). Возникновению пустулезного псориаза способствуют инфекции, стрессовые воздействия, применение в прогрессирующей стадии обыкновенного псориаза мышьяка, антималярийных препаратов, антибиотиков, гормональные нарушения, в том числе вызванные приемом пероральных контрацептивов, быстрая отмена глюкокортикоидов, нерациональная наружная терапия. Г.Я. Шарапова и соавт. [1983] указывают на роль в развитии пустулезного псориаза стафилококковой инфекции, недостаточности Т-системы иммунитета и функций печени. Провоцирующими факторами могут быть β-адреноблокаторы [Chung-Hong Hu et al., 1985], препараты лития [White S.W., 1982], фенилбутазон [Reshad H. et al., 1983].

Генерализованный пустулезный псориаз протекает тяжело: возникают лихорадка, недомогание, разбитость, в общем анализе крови выявляют лейкоцитоз, повышение СОЭ. На фоне яркой эритемы, как в зоне бляшек, так и на ранее неизмененной коже, приступообразно появляются мелкие поверхностные пустулы, сопровождающиеся жжением и болезненностью. Вначале разбросанные очаги эритемы с пустулизацией быстро увеличиваются в размерах, сливаются, захватывая обширные участки кожного покрова, и псориатические бляшки перестают быть различимыми. Слившиеся пустулы отслаивают поверхностные слои эпидермиса в виде «гнойных озер»; может развиться эритродермия. У некоторых больных наблюдают кольцевидные, серпигинозные и другие фигурные очаги, эритематозно-пустулезные и эрозивные высыпания на слизистой оболочке рта. Часто происходят дистрофические изменения ногтей, поражение суставов, иногда почек. Пустулезные высыпания находятся в разной стадии развития. Как только

высыпания перестают появляться, состояние больных улучшается, снижается температура тела.

Пустулезный псориаз ладоней и подошв встречается чаще, чем генерализованная форма. Пустулезные высыпания располагаются преимущественно в области тенара и гипотенара, свода стопы. Характерна резкая очерченность эритематозно-сквамозных бляшек, на фоне или по периферии которых возникают множественные пустулезные высыпания. Часть пустулезных высыпаний ссыхается с образованием чешуйко-корочек, другие появляются им на смену. Пустулезные высыпания могут быть не только в зоне бляшек, но и на других участках кожного покрова, чаще всего они развиваются при раздражающем наружном лечении.

Как отмечено выше, в группу псориазиформных пустулезных дерматозов относят генерализованный псориазиформный пустулез, акродерматит стойкий гнойный Аллопо и бактерид Эндрюса. За рубежом эти дерматозы, как правило, отождествляют с пустулезным псориазом. В отечественной литературе большинство авторов [Каламкарян А.А. и др., 1980; Ашмарин Ю.Я., 1981; Антоньев А.А., Суворова К.Н., 1981; Довжанский С.И. и др., 1982] придерживаются точки зрения об их нозологической самостоятельности. По мнению В.Н. Мордовцева и соавт. [1991], клиническое сходство, иногда значительное, с изменениями, наблюдаемыми при пустулезном псориазе в узком смысле этого слова, можно объяснить развитием этих дерматозов у лиц с большей степенью подверженности псориазу, чем средняя популяционная. Появление у немногих из них типичных псориатических элементов после регрессирования пустулезных высыпаний называют феноменом Кебнера.

Пустулез псориазиформный генерализованный характеризуется приступообразно появляющимися болезненными пустулезными высыпаниями, как сгруппированными, так и рассеянными. Не исключено, что разновидность этого дерматоза — герпетиформное импетиго Гебры, развивающееся у беременных, для которого характерны высыпания в виде мелких поверхностных пустул на эритематозном фоне. Предпочтительная локализация высыпаний — складки, бедра, кожа живота, шеи. Высыпания склонны к группировке и серпигинозному распространению, нередко с образованием кольцевидных фигур; могут поражаться слизистые оболочки. В развитии этого псориазиформного дерматоза придают значение нарушениям иммунитета, в том числе аутоиммунным реакциям, гормональным нарушениям, в частности гипофункции паращитовидных желез, гипокальциемии [Stewart A.F. et al., 1984]. Однако снижение содержания кальция в сыворотке крови наблюдают не всегда [Беренбейн Б.А. и др., 1976; Каламкарян А.А. и др., 1980].

Акродерматит стойкий гнойный Аллопо (дерматит ползучий). Болезнь проявляется высыпаниями, располагающимися на дистальных фалангах пальцев, чаще кистей. Высыпания могут быть эритематозно-сквамозными или везикуло-пустулезными; часто появляются после травм или инфекций. Обычно поражается один палец, чаще I, затем в процесс вовлекаются и другие пальцы. Поражение длительное время может быть односторонним. При прогрессирующем течении высыпания могут распространяться в проксимальном направлении на соседние участки кистей и стоп, в очень редких случаях становятся генерализованными. Особенности клинических проявлений в основном зависят от интенсивности экссудации. Если последняя незначительна, то в очагах поражения обнаруживают эритематозно-сквамозные изменения с усилением красноты по периферии, наслоением сухих блестящих чешуек, множественными поверхностными трещинами. Кратковременно появляются пузырьки, реже пустулы. Если пустулезные высыпания доминируют, то заболевание протекает более тяжело. На ранней стадии может быть значительное сходство с паронихией. Пораженные участки пальцев покрасневшие, отечные, покрыты множественными пустулами, сливающимися в гнойные «озера» самых разнообразных очертаний. Дистальные фаланги утол-

щены, ногтевые пластинки дистрофически изменены, часто отторгаются. После вскрытия пустул образуются небольшие эрозии, покрытые чешуйко-корочками, после удаления наслоений через покрасневшую кожу просвечивают новые пустулезные элементы. Высыпания сопровождаются жжением, болезненностью. При длительном существовании заболевания появляются признаки атрофии кожи и мышц пальцев, мутилирующие изменения, вероятно, вследствие трофических нарушений. Своевременное лечение и благоприятное течение болезни способствуют восстановлению нарушенных структур. Если процесс непрерывно рецидивирует с вовлечением все новых участков кожи, прогноз определяют с осторожностью.

Бактерид пустулезный Эндрюса (бактерид пустулезный, синдром Эндрюса). Из группы пустулезных дерматозов бактерид пустулезный выделен Г. Эндрюсом в 1934 г. Для него характерны рецидивирующие пустулезные высыпания на коже ладоней и подошв в период обострения очагов хронической инфекции, особенно хронического тонзиллита. Отмечена связь с хроническим рецидивирующим остеомиелитом [Paller et al., 1985]. Возможно сочетание с остеоартритами. Высыпания, как правило, симметричные, располагаются преимущественно в центральной части ладоней и в области свода стопы, вначале изолированно. Они глубоко заложены, представлены пустулами или пузырьками, быстро трансформирующимися в пустулы, расположены на видимо здоровой коже, некоторые окружены узким венчиком эритемы. Склонность к слиянию меньшая, чем при пустулезном псориазе или стойком хроническом акродерматите Аллопо. Нередко отмечают зуд. Высыпания прекращают появляться обычно только после санации инфекционного очага. Если последний не удается устранить, то процесс может стать затяжным, но атрофических изменений не возникает.

Согласно данным Г. Эндрюса [1954], бактерид характеризуется следующими признаками: связь с фокальной инфекцией, повышенная чувствительность к стрепто- и стафилококкам, стерильность пустул, регрессирование после устранения очага хронической инфекции. При гистологическом исследовании характерно наличие больших пустул в нижних слоях эпидермиса, нерезко выраженной воспалительной инфильтрации в дерме. Существование этой формы признают не все.

Клинические особенности течения псориаза в детском возрасте

Псориаз у детей отличается нетипичностью первоначальных проявлений, особенно у детей раннего и младшего возраста; высыпания нередко располагаются в складках, на лице, половых органах [Гришко Т.Н., 1989]. При необычной локализации псориаз может напоминать опрелость, экзематиды, сопровождается зудом, часто протекает с островоспалительной реакцией. У многих детей первые высыпания появляются на волосистой части головы в виде обильного отрубевидного шелушения без четких границ. Высыпания на гладкой коже в большинстве случаев также имеют менее резкие границы, чем у взрослых, менее выражены инфильтрация, шелушение. У детей чаще стали встречаться высыпания на ладонях и подошвах, изменения в суставах, причем не только при распространенном псориазе, но и при наличии ограниченных высыпаний.

Пустулезный псориаз у детей встречается редко. В отличие от взрослых у детей чаще наблюдают летнюю форму псориаза, относительно часто — каплевидный псориаз, проявляющийся внезапным высыпанием рассеянных по всему кожному покрову мелких папулезных элементов, а также так называемый пеленочный и фолликулярный псориаз.

Пеленочный псориаз. Высыпания при пеленочном псориазе располагаются преимущественно в промежности и на прилегающих участках кожи в виде резко очерченных, эритематозно-отечных, слегка инфильтрированных шелушащихся бляшек и папулезных элементов. Реже сыпь возникает на других участках. С возрастом у большинства больных высыпания регрессируют. При наблюдении в тече-

ние 7–15 лет H.B. Rasmussen и соавт. [1986] установили, что типичные псориатические высыпания развились лишь у 2 из 18 больных. Для диагностики важно наличие в семье больных псориазом.

Фолликулярный псориаз. При фолликулярном псориазе первоначальные элементы возникают в устьях волосяных фолликулов в виде мелких узелков с ороговением, располагаются преимущественно на передних поверхностях голеней или бедер. Иногда они представлены бляшками из сгруппированных фолликулярных элементов [Stankler L., Ewens W.B., 1981]. Разновидность данной формы – шиловидный фолликулярный псориаз, для которого характерно наличие роговых шипиков на поверхности папул. Элементы могут быть настолько мелкими, что отчетливо выявляются лишь при расчесывании. Они могут существовать длительное время и не привлекают внимания больного, пока на других участках не появятся типичные псориатические высыпания.

В клинической картине псориаза различают три стадии: прогрессирующую, стационарную и регрессирующую. Наиболее характерные признаки прогрессирующей стадии: рост по периферии и появление новых высыпаний, особенно на местах травматизации (феномен Кебнера); наличие анемичной зоны вокруг высыпаний из-за нарушения микроциркуляции. В стационарной стадии чешуйки занимают всю поверхность папул или бляшек, в прогрессирующей – вокруг них возникает узкий венчик эритемы без шелушения. В регрессирующей стадии наряду с уменьшением инфильтрации вокруг высыпаний часто обнаруживают псевдоатрофический ободок Воронова в виде узкого нежноскладчатого, как бы атрофического, кольца.

Течение псориаза у разных больных неодинаково. Высыпания могут существовать длительно, многие годы, но чаще обострения чередуются с периодами улучшения и клинического выздоровления. У многих больных выявляют связь обострений с временем года. Чаще они возникают в холодное время (зимний псориаз), значительно реже – летом (летний псориаз). С течением времени эта зависимость может изменяться в ту или иную сторону.

У больных обнаруживают различные нарушения обмена веществ, микроциркуляции и гемостаза, функций почек, печени, щитовидной железы. Есть сообщения о псориатической миопатии [Chase W.F. et al., 1984], разнообразных изменениях органа зрения, наиболее тяжелым из которых считают иридоциклит [Catsaron-Catsari A. et al., 1984]. Эти данные требуют дополнительного изучения, но, тем не менее, они свидетельствуют о системном характере псориатического процесса. На вопрос о закономерности сочетания рака кожи и псориаза пока ответить невозможно. Несмотря на расширенное применение фотохимиотерапии с терапевтической целью, риск развития рака кожи у больных псориазом, видимо, не выше, чем в популяции [Meffert H. et al., 1983; Stern R.S. et al., 1985; Lee E et al., 2005]. Необходимо дальнейшее изучение данного вопроса.

Описано сочетание псориаза с другими дерматозами: синдромом Вернера [Бутов Ю.С. и др., 1977], болезнью Реклингхаузена [Roenigk R.K., Manick K.P., 1985], пемфигоидом [Машкиллейсон А.Л. и др., 1983; Grattan C.E.H., 1985], герпетиформным дерматитом Дюринга [Коляденко В.К., 1980]. По данным наблюдений, у больного псориазом возможно одновременное наличие двух других дерматозов: витилиго и пемфигоид.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Гистологически при обыкновенном псориазе выявляют значительный акантоз с удлинением и расширением книзу эпидермальных выростов и истончением надсосочковой зоны эпидермиса, гиперкератоз с очаговым или диффузным паракератозом. Зернистый слой отсутствует полностью, или выявляют только один ряд клеток. В шиповатом слое часто обнаруживают нерезко выраженный отек, проявляющийся в расширении межклеточных промежутков, экзоцитоз лимфоцитов и

нейтрофилов. Очаговые субкорнеальные скопления последних образуют микроабсцессы Мунро. В базальном слое встречаются митозы. Сосочковый слой дермы отечен, сосуды его извитые, с расширенными просветами, эндотелий набухший, по ходу сосудов — скопления лимфоцитов, гистиоцитов, нейтрофильные гранулоциты и тучные клетки. В сетчатом слое морфологические изменения выражены слабее, сосуды расширены, окружены инфильтратами того же состава.

ДИАГНОСТИКА

Обыкновенный псориаз диагностируют на основании эритематозно-сквамозных папулобляшечных высыпаний и положительной триады псориатических феноменов. Постановка диагноза артропатического и пустулезного псориаза несколько упрощается, если выявляют типичные псориатические высыпания. Если их нет, то учитывают данные анамнеза, результаты гистологического, рентгенологического, иммунологического и других исследований, включая антигены тканевой совместимости и показатели ревматоидных проб. В. Бадокин [1977] считает характерными признаками псориатического артрита наличие моно- и олигоартрита дистальных межфаланговых суставов, мутилирующий артрит, асимметричность поражения, синюшно-багровую окраску кожи над пораженными суставами, периартикулярные явления, частое вовлечение в процесс позвоночника, отсутствие подкожных узелков. L. Molin [1976] критериями псориатического артрита считает суставные боли с поражением трех и более периферических суставов, припухлость и болезненность при движении по меньшей мере в 3 суставах, рентгенологические изменения, асимметричность поражения; критериями пельвиоспондилита — боль в поясничном отделе позвоночника в течение не менее 3 мес, ограничение движений в нем, боль или скованность в грудном или поясничном отделе; экскурсию грудной клетки менее 2,5 см на вдохе; рентгенологически выявленные эрозивные изменения в позвоночнике. Для стойкого гнойного акродерматита Аллопо наиболее характерно начало в области пальцев, для пустулезного псориаза ладоней и подошв — преимущественная локализация в области тенара и гипотенара, свода стопы с одновременными псориатическими высыпаниями других локализаций, для бактерида Эндрюса — расположение элементов псориаза в центральной части ладоней и свода стопы, связь с очагами хронической инфекции. Гистологическое исследование играет наибольшую роль при обыкновенном псориазе и бактериде Эндрюса. Остальные пустулезные формы дифференцировать трудно, так как они часто имеют сходную морфологическую картину, характерная черта которой — спонгиоформная пустула.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Обыкновенный псориаз дифференцируют от парапсориаза, вторичного папулезного сифилиса, красного плоского лишая, стойкого лентикулярного кератоза Флегеля, премикотической стадии грибовидного микоза, болезни Рейтера, дискоидной красной волчанки, асбестовидного лишая, себорейной экземы.

Парапсориаз. Для парапсориаза характерны феномены облатки, скрытого шелушения и пурпуры, не характерна локализация на волосистой части головы и лице.

Вторичный папулезный сифилис. От вторичного папулезного сифилиса псориаз отличается более яркой окраской, поверхностным расположением папул, обильным шелушением, склонностью к периферическому росту и слиянию в бляшки, наличием трех характерных псориатических феноменов, отсутствием положительных серологических реакций на сифилис.

Красный плоский лишай. В отличие от красного плоского лишая высыпания при псориазе розовато-красноватого, а не сиреневатого цвета, очертания не полигональные, а округлые, овальные или неправильные, шелушение обильное,

слизистые оболочки поражаются очень редко, предпочтительная локализация не на сгибательных, а на разгибательных поверхностях конечностей. В затруднительных случаях следует провести гистологическое исследование.

Стойкий лентикулярный гиперкератоз Флегеля развивается преимущественно у мужчин среднего и пожилого возраста, высыпания располагаются в основном на ногах, имеют гиперкератотический характер, покрыты плотно прилегающей роговой пробкой.

Грибовидный микоз. Псориазиформные высыпания ранних стадий грибовидного микоза отличаются более поздним началом, интенсивным постоянным зудом, полиморфизмом высыпаний, буроватым оттенком, отсутствием склонности к ремиссиям, не поддаются терапии обычными противовоспалительными средствами. Гистологически выявляют наличие микроабсцессов Потрие, полиморфного инфильтрата в дерме с атипией клеток, эозинофилами.

Синдром Рейтера. При синдроме Рейтера основные симптомы — негонококковый уретрит, поражение глаз и суставов. Псориазиформные высыпания преимущественно располагаются на подошвах, головке полового члена, а также в полости рта. Отчетлива тенденция к экссудации, пустулизации и периферическому росту с образованием резко очерченных полициклических очагов поражения, покрытых экссудативными чешуйками или чешуйко-корочками.

Себорейная экзема. В отличие от себорейной экземы для псориаза характерны изменения кожи на границе с волосистой частью головы («псориатическая корона»), отсутствие выпадения волос, хотя некоторые авторы признают возможность развития псориатической алопеции [Shuster S., 1972], большую сухость чешуек.

Дискоидная красная волчанка. Очаги красной волчанки немногочисленны, обычно располагаются в лобной или теменной области, четко очерчены; характерно наличие эритемы, фолликулярного гиперкератоза и выраженной атрофии со стойким облысением.

Асбестовидный лишай. В отличие от асбестовидного лишая очаги псориаза более четко отграничены, имеют воспалительный характер, муфтообразные наслоения чешуек на проксимальных концах волос отсутствуют или мало выражены.

Рупиоидный псориаз следует отличать от пиококковых и сифилитических рупий. При псориазе очаг имеет четкие границы, после снятия чешуйко-корочек обнажается не гнойная, а влажная, резко покрасневшая, с синюшным оттенком поверхность, на которой возможен феномен точечного кровотечения. Все это отличает псориаз от гнойничкового поражения. Сифилитические рупии обычно немногочисленны, часто располагаются асимметрично. Для них характерно наличие плотного инфильтрата, окружающего по периферии наслоения корок, и положительные серологические реакции. Экзематоидные высыпания при псориазе отличаются от микробной экземы большей инфильтрацией, более четкими границами; вокруг них нет везикулезных элементов, которые часто выявляют при экзематозных поражениях.

Псориаз в складках дифференцируют от кандидоза, рубромикоза, паховой эпидермофитии. Кандидоз крупных складок протекает острее, поверхность очагов более яркая, их границы менее четкие. По краю наблюдают отслойку мацерированного эпидермиса, выявляют многочисленные мелкие очажки пятнисто-везикулезного характера (так называемые отсевы). От рубромикоза псориаз складок отличается отсутствием прерывистого периферического валика по периферии очагов, наличием грибов, иным характером поражения ногтей.

Паховая эпидермофития протекает острее, особенно вначале, обычно сопровождается зудом, границы очагов поражения чаще полициклические. Микроскопически в культуре обнаруживают грибы. При псориазе в отличие от баланопостита (вульвита) границы очага поражения более резкие, процесс более стойкий.

Эритроплазия Кейра на головке полового члена или в области женских наружных половых органов отличается от псориаза значительно более поздним развитием, более резкой отграниченностью очагов, отсутствием шелушения, постепенно усиливающейся и распространяющейся инфильтрацией, развитием плоскоклеточного рака.

Бовеноидные папулы половых органов более яркого цвета, чем элементы псориаза, значительно выражено шелушение, бляшки больших размеров, их границы менее резкие. Кроме того, поверхность бовеноидных папул не веррукозная; отсутствуют гистологические признаки плоскоклеточного рака *in situ*.

Псориаз ладоней и подошв следует отличать от вторичных сифилидов, красного плоского лишая, роговой экземы, кератодермий; пустулезные высыпания – от стойкого гнойного акродерматита Аллопо, пустулеза ладоней и подошв, дисгидротической экземы.

При сифилисе папулезные элементы располагаются обычно изолированно, более четко очерчены, не склонны к слиянию, как при псориазе; они плотнее, чем псориатические. Элементы чаще лентикулярные, в то время как при псориазе папулы почти всегда разной величины. Феномены псориаза отсутствуют, серологические реакции положительные.

Папулы при красном плоском лишае редко располагаются на ладонях и подошвах, шелушатся слабо (чешуйки плотные, соскабливаются с трудом), имеют более четкие границы, чем псориатические, нередко пузырьковидные, запавшие. В отличие от роговой экземы для псориаза (помимо триады феноменов) более характерны переход воспалительного процесса на тыл кистей или стоп, отсутствие или незначительная выраженность зуда, мокнутия.

Кератодермии отличаются от псориаза гиперкератотическим характером шелушения, как правило, отсутствием воспаления и обильного шелушения.

Пустулезный псориаз. Высыпания при пустулезном псориазе в отличие от стойкого гнойного акродерматита Аллопо располагаются преимущественно в проксимальных отделах ладоней, на внутренних поверхностях стоп. Для пустулезного псориаза не характерны атрофические изменения.

Бактерид пустулезный Эндрюса возникает чаще в средней части ладоней, характеризуется наличием пустул на неизмененной коже; отчетливая связь высыпаний с обострением в очагах хронической инфекции, особенно хронического тонзиллита; гистологически обнаруживают крупную пустулу без значительных изменений вне ее.

Псориатическую эритродермию дифференцируют от эритродермической формы грибовидного микоза. Для последней характерны, как правило, более позднее начало, большая стойкость и большая инфильтрация, выпадение волос, генерализованная лимфаденопатия, интенсивный постоянный зуд, частый ладонно-подошвенный гиперкератоз, специфическая гистологическая картина.

Эритродермическая форма болезни Девержи отличается желтовато-коричневатым оттенком очагов, наличием типичных фолликулярных конических узелков с шипиком на поверхности, располагающихся на коже кистей, в области крупных суставов.

Артропатический псориаз, в отличие от ревматоидного артрита, протекает менее тяжело. Несколько чаще встречается у мужчин. Для него характерно наличие изменений в дистальных фалангах и ногтевых пластинках, преимущественное поражение дистальных межфаланговых суставов, более частое вовлечение в процесс межпозвоночных и крестцово-подвздошных сочленений, асимметричность поражения (длительно может быть олигоартрит), атрофические изменения мышц; не так рано, как при ревматоидном артрите, развивается деформация суставов. Ревматоидные пробы отрицательные. Н.М. Мылов и С.И. Шахмейстер [1987] обращают внимание на то, что остеолиз наблюдается только у больных псориати-

ческим артритом. Для болезни Рейтера характерен полиартрит с неодновременным асимметричным вовлечением в процесс периферических крупных суставов, особенно коленных и голеностопных, а не мелких, как при псориазе, меньшая продолжительность суставного синдрома.

ЛЕЧЕНИЕ

При назначении лечения больным учитывают форму, стадию, степень распространенности высыпаний и их характер, общее состояние организма (нарушение обмена веществ, функций нервной, иммунной и других систем). Особое внимание обращают на факторы, способствовавшие развитию или обострению болезни. Как правило, лечение комплексное.

Диета

Показана диета с ограничением поваренной соли, экстрактивных веществ, жиров, углеводов; 1–2-дневное голодание с интервалом в 3–4 дня при интенсивном прогрессировании процесса. Запрещают алкогольные напитки.

Медикаментозная терапия

Из общих средств в прогрессирующей стадии благоприятное воздействие оказывает внутривенное введение 30% раствора натрия тиосульфата, 10% раствора кальция хлорида, внутримышечное введение 10% раствора кальция глюконата по 5–10 мл ежедневно или через день, на курс в среднем 10 инъекций. Эти препараты назначают внутрь детям и пожилым, при плохо выраженных венах и нерезкой воспалительной реакции. При повышенном артериальном давлении целесообразно назначение 25% раствора магния сульфата по 5–10 мл внутримышечно, в среднем 10 инъекций на курс. При экссудативных высыпаниях, склонности к задержке жидкости показан гидрохлоротиазид (гипотиазид*, дихлотиазид*) в небольших дозах (0,025–0,05 г в сутки), цикламин в течение 3–4 дней с 2–3-дневными перерывами одновременно с препаратами калия. Прервать обострение можно однократным внутримышечным введением 5–7 мл свежепрокипяченного коровьего молока, а также назначением внутрь аминокапроновой кислоты (по 1–2 г 4–5 раз в день) в сочетании с препаратами, содержащими магний [Суворов А.П., 1988]. Р.С. Бабаянц, И.А. Матвеева [1978] отмечают довольно быстрое купирование остроты процесса и переход прогрессирующей стадии в стационарную под влиянием гипербарической оксигенации. Благоприятное воздействие оказывают пирогенные препараты [Алчангян Л.В., 1965]. Начальные дозы пирогенала* — 25–50 максимально переносимых доз — постепенно увеличивают в зависимости от температурной реакции и самочувствия больного на 25–50 максимально переносимых доз до 1000 максимально переносимых доз. Препарат вводят внутримышечно 1 раз в день через 1–2 дня; на курс в среднем 20 инъекций. Продигиозан* вводят в начальной дозе 15 мкг, затем постепенно повышают дозу на 25 мкг 2 раза в неделю. При выраженной реакции интервалы могут быть увеличены до 7 дней (на курс в среднем 6 инъекций до 100 мкг в сутки). В особо тяжелых случаях, при резко выраженных явлениях воспаления, отсутствии терапевтического эффекта от других средств и методов лечения можно кратковременно назначить глюкокортикоиды, лучше триамцинолон по 16–20 мг в сутки. После стабилизации процесса дозу постепенно снижают, затем препарат отменяют (лечение глюкокортикоидами желательно проводить в условиях стационара). Эффективен гемодез* по 300–500 мл через день, всего 4–6 вливаний. Полезно назначение антигистаминных препаратов, особенно при склонности больного к аллергическим реакциям.

Наружное лечение проводят с осторожностью, особенно при выраженном воспалении. Чем интенсивнее лечение, тем меньшей должна быть концентрация мазей. Назначают 0,5–2% салициловую мазь*, 5–10% нафталанную мазь*, 2–5% пасту с АСД, мазь «Календула»*, ванны с шалфеем, ромашкой, сосновым экстрактом, с заваркой чая (25–50 г на ванну); молочно-масляные ванны (0,5 л

молока, две столовые ложки оливкового масла). На ограниченные участки кожи, на которых наиболее остро выражено воспаление, кратковременно периодически (1–2 раза в неделю) наносят глюкокортикоидные мази. Длительно назначать их при псориазе нецелесообразно во избежание ухудшения течения процесса.

В стационарной и регрессирующей стадиях наружное лечение – основной метод терапии. Препараты для наружного применения многочисленны, выбор их зависит от индивидуальной чувствительности, переносимости, клинической картины поражения. В неосложненных случаях при нераспространенных высыпаниях лечение ограничивают применением таких наружных средств, как 1–2% салициловая мазь*, 5–10% нафталанная мазь*, 1–2% ртутная мазь белая*, ванны с отварами шалфея, ромашки, умеренное солнечное облучение в утренние часы или ультрафиолетовые лучи (зимой). При локализации псориаза на волосистой части головы предпочтительно использование 2% ртутно-салициловой мази*. При ладонно-подошвенном псориазе эффективны 2% борно-дегтярная мазь, жидкость Митрошина*, мази, содержащие 5–10% ихтаммола, нафталанской нефти. При повышенной экссудации можно применять глюкокортикоидные мази (1–2 раза в неделю). Для рассасывания ограниченных, инфильтрированных бляшек используют 5–10% ртутную мазь белую*.

***Дайвобет®** – комбинированный противопсориатический препарат для наружного применения. Содержит кальципотриол – синтетический аналог активного метаболита витамина D, который селективно угнетает пролиферацию клеток эпидермиса, стимулирует их дифференцировку и бетаметазон – способствует разрешению инфильтрации. Выпускается в форме мази в тубах по 15 и 30 г.

Препарат демонстрирует более высокую эффективность по сравнению с действием его компонентов по отдельности.

Показания к применению: хронический вульгарный бляшечный псориаз.

Способ применения и дозы: Дайвобет назначают взрослым 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет не более 15 г, максимальная недельная доза составляет 100 г. Площадь нанесения не должна превышать 30% поверхности тела. Продолжительность курса лечения – 4 недели. Возможно проведение повторных курсов.

Дайвонекс® – препарат для наружного лечения псориаза, содержит кальципотриол – аналог витамина D. Стимулирует морфологическую дифференцировку эпидермоцитов и подавляет гиперпролиферацию кератиноцитов, является также мощным ингибитором активации Т-лимфоцитов, вызванной интерлейкином 1. Выпускается в форме мази (разрешена к применению у детей от 6 лет) и крема в тубах по 30 г, а также в форме раствора для наружного применения во флаконе 60 мл.

Показанию к применению: псориаз вульгарный (в том числе хронический псориаз волосистой части головы).

Способ применения и дозы: наносить на пораженные участки кожи 2 раза в сутки (утром и вечером). Продолжительность курса лечения – 6–8 нед.

При нарушениях липидного обмена и микроциркуляции показаны пирикарбат (продектин*) по 0,25 г 3 раза в день в течение 1–1,5 мес [Борисенко К.К., 1983]; клофибрат по 0,25 г 3–4 раза в день в течение 1,5–2 мес; пентоксифиллин по 0,2 г 3 раза в день в течение 30–40 дней; ксантинола никотинат (теоникол*) по 0,15 г 3 раза в день в течение 35–40 дней [Рахматов А.Б., 1983]; ксантинола никотинат (компламин*) по 0,15 г 3 раза в сутки в сочетании с фонофорезом 3–5% компламиновой мази [Кривенко З.Ф., 1982]; аденозина фосфат (фосфаден*) по 3 мл 2% раствора

* Печатается на правах рекламы.

ежедневно внутримышечно одновременно с внутримышечным введением 0,1 г дипромония* в течение 20–30 дней, затем препараты применяют внутрь по 0,05 г и 0,02 г 2 и 1 раз в день соответственно в течение 1 мес [Тищенко Е.Л., 1986].

Учитывая нарушения в системе циклических нуклеотидов, рекомендуют ингибиторы фосфодиэстеразы: теофиллин — по 0,2 г, аминофиллин (эуфиллин*) — по 0,015 г 3 раза в день [Беренбейн Б.А. и др., 1979; Аверкиев В.Л., 1983], а также кавинтон — по 0,01 г 3 раза в день в течение 2 нед, затем еще в течение 2 нед по 0,005 г 3 раза в день [Яговдик Н.З., 1984]; целесообразно применение 5% теофиллиновой мази. Изменения состояния тиолдисульфидной и аскорбатной системы служат основанием для комплексного метода лечения, включающего унитиол* (по 5 мл 5% раствора 1 раз в день внутримышечно, 10–12 инъекций), тиокотовую кислоту, метионин и аскорбиновую кислоту [Костюшов В.В., 1982]. При нарушениях функционального состояния печени, помимо средств, направленных на его улучшение, показан сирепар* — по 2 мл ежедневно внутримышечно, на курс 60–80 мл [Дюрдь П.И., 1984]. При наличии хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта целесообразно длительное применение бефунгина*. При активации холинергических процессов у больных псориазом используют препараты, обладающие холинолитическими свойствами: бенактизин, беллоид* [Борисенко К.К., 1983], при повышении в моче уровня полиаминов — фтивазид по 0,3 г 5 раз в день в течение 20–30 дней [Каграманова А.Т., 1992]. Рекомендуют андекалин по 40 ЕД внутримышечно ежедневно и дилминал 10 ЕД: первые 6–7 инъекций ежедневно, последующие — через день, всего 10 инъекций на цикл; препараты снижают активность калликреин-кининовой системы [Колосовский Э.Д., 1983]. Изменения в обмене основного вещества соединительной ткани служат основанием для назначения гиалуронидазы [Гуляй П.Д., 1980]. Положительный эффект наблюдали после применения гепарина натрия [Федоровская Р.Ф., 1967; Вербенко Е.В. и др., 1982], оказывающего наряду с антикоагулянтным противовоспалительное, иммунодепрессантное и цитостатическое действие. Однако лечение этим препаратом следует проводить с большой осторожностью, в стационарных условиях, под постоянным контролем свертывающей системы крови.

При особо тяжелом течении артропатического, пустулезного псориаза, эритродермии могут быть применены метотрексат, меркаптопурин, азатиоприн. С учетом данных о фармакокинетике метотрексата, кинетики клеточной пролиферации, продолжительности действия препарата на клетки в очаге поражения, а также наблюдений о том, что частота побочных реакций меньше при введении препарата с большими перерывами, рекомендуют принимать метотрексат внутрь в дозе 2,5–5,0 мг троекратно с интервалами 12 ч или четырехкратно через 8 ч; цикл повторяют через 1 нед [Никулин Н.К., 1974; Weinstein G., Frost P., 1971]; в дозе 7,5–30 мг внутрь или 7,5–50 мг внутримышечно 1 раз в неделю [Roenigk H.H. et al., 1988], а также в несколько более высоких дозировках: 10–25 мг, разделенные на 3 равные дозы, принимают внутрь через 12 ч или однократно 1 раз в неделю; по 10–50 мг внутримышечно однократно с недельными интервалами [McDonald C.J., 1985]. После достижения клинического эффекта препарат отменяют. Азатиоприн назначают в суточной дозе 4 мг/кг в 3 приема в течение 18–39 дней [Ермошина Н.П., 1987], меркаптопурин — по 0,05 г 2 раза в день в течение 3–4 нед. Лечение цитостатическими препаратами следует проводить только в стационаре. Циклоспорин (сандиммун*) рекомендуют при резистентных к другим методам лечения формах псориаза [Казбекова Т.Г., 1993; Кубанова А.А. и др., 1994; Meinard W., Bos J.D., 1988], однако, учитывая возможные неблагоприятные воздействия иммуносупрессии, вероятность повреждения почек, препарат применяют с большой осторожностью, в условиях стационара, желательно под контролем его концентрации в крови.

Установлено, что у больных псориазом формируется хроническое, аутоиммунное воспаление, обусловленное активацией Т-хелперов типа 1 (Th1), обеспечивающих гиперпродукцию циркулирующих иммунных комплексов и провоспалительных цитокинов, включая ФНО-α, концентрация которого повышена в сыворотке крови, в коже очагов поражения, синовиальной жидкости и прямо пропорциональна степени активности кожного и суставного процесса. Известно, что ФНО-α активирует Т-лимфоциты, пролиферацию фибробластов и остеокластов, а также матриксные металлопротеазы, вызывающие разрушение хрящевой и костной тканей, приводя к развитию синовита и деструкции суставов [Короткий Н.Г. и др., 2005; Tzu J. et al., 2008]. В терапии резистентных форм псориаза, включая эритродермию с поражением суставов, обсуждают возможность применения Т-клеточных иммуномодуляторов: инфликсимаба (ремикейда®), адалимумаба®, алефасепта®, эфализумаба®, абатасепта® [Woolacott N. et al., 2006; Saraceno R. et al., 2008]. Наиболее широкое применение нашел инфликсимаб (моноклональные антитела IgG1 класса) — ингибитор ФНО-α. По данным Британской ассоциации дерматологов, критериями отбора больных для лечения инфликсимабом служат тяжелый псориаз [индекс площади и тяжести псориаза (PASI) более 10, площадь поражения более 10%, индекс качества жизни Finlay более 10, продолжительность более 6 мес] и рефрактерность псориаза к ранее проводимой системной терапии метотрексатом, циклоспорином и псорален ультафиолетовому излучению зоны А. При этом до начала лечения целесообразно исключить сердечную недостаточность, Т-лимфому, ретикулез, туберкулез и другие тяжелые инфекции. Показана высокая терапевтическая эффективность после троекратного введения инфликсимаба при псориатическом артрите в виде купирования болей в суставах и позвоночнике, устранения утренней скованности, подтверждаемых стабилизацией рентгенологических симптомов, а также в виде возникновения 12-месячной ремиссии. Установлено, что инфликсимаб эффективен в терапии псориатического артрита, резистентного к лечению высокими дозами нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов [Бадокин В.В. и др., 2007]. Препарат рекомендуют вводить каждые 6–8 нед, и при отсутствии эффекта в течение 14 нед лечение прекращают. Описаны побочные эффекты в виде анафилактоидных реакций вплоть до анафилактического шока, появления одышки, головной боли, присоединения вторичной инфекции, изменений гемограммы (анемия, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения), возможности провоцирования неоплазий [Нажмутдинова Д.К. и др., 2007].

При сравнительных иммуноморфологических исследованиях до и через 48 ч после введения инфликсимаба установлено достоверное уменьшение Т-клеточного инфильтрата в биоптатах кожи и синовиальной жидкости [Бадокин В.В. и др., 2007]. В клинике кожных болезней Московкой медицинской академии имени И.М. Сеченова было проведено лечение 31 больного с различными формами распространенного и локализованного псориаза, включая эритродермию и поражение суставов. Продолжительность течения заболевания составила от 5 до 23 лет. Инфликсимаб вводили внутривенно медленно в течение 2 ч в дозе 5 мг/кг троекратно на 1-й, 2-й и 6-й нед. Клиническая ремиссия была достигнута в течение 6–12 нед и продолжалась до 6–10 мес. У 3 больных были проведены повторные курсы через 8, 9 и 11 мес после первого курса [Кочергин Н.Г. и др., 2006].

Хорошие результаты были получены у 16 больных псориазом (11 больных артропатическим псориазом и 5 больных с эритродермией), пролеченных инфликсимабом [Короткий Н.Г. и др., 2005].

Положительный эффект наблюдали после трансфузий аутокрови, облученной ультрафиолетом. Трансфузии проводили через 1–2 дня, на курс 8–12 процедур [Бочкарев Ю.М. и др., 1983]. Считают, что плазмаферез — более щадящая методика лечения, чем гемосорбция, и некоторые авторы рекомендуют его при тяжело

протекающем псориазе [Короткий Н.Г. и др., 1982; Разнатовский И.М., 1986; Потекаев Н.С. и др., 1990].

Глюкокортикоиды при обычном псориазе назначать нецелесообразно. Они дают недостаточный или временный эффект; лечение даже в относительно небольших дозах сопровождается побочными явлениями; рецидивы после отмены препаратов нередко протекают более тяжело, иногда с развитием эритродермии и пустулезных высыпаний.

Лечебная тактика при псориатической эритродермии та же, что и при прогрессирующем распространенном псориазе. Лечение проводят особенно осторожно. Более широко назначают терапию, направленную на устранение нарушений в различных органах и системах. Длинноволновые ультрафиолетовые лучи, как правило, процесс не обостряют. Ю.К. Скрипкин и соавт. [1982] с успехом применили воздействие псорален ультрафиолетовоым излучением зоны А при эритродермии, развившейся в результате нерационального применения ультрафиолетовых лучей в прогрессирующей стадии.

При летнем типе псориаза ранней весной и летом проводят повторные курсы лечения никотиновой кислотой, резорцинолом (по 0,25–0,3 г в капсулах 2–3 раза в сутки после еды).

Необходима санация очагов хронической инфекции, важны коррекция питания с ограничением углеводов, назначение ферментных препаратов (фестал*, панзинорм форте* и другие), исключение известных аллергенов. Большую осторожность необходимо соблюдать при лечении беременных; им не следует назначать препараты в повышенных дозах, в том числе для наружного применения.

При артропатическом псориазе применяют нестероидные противовоспалительные препараты: индометацин (метиндол*), диклофенак (по 0,025–0,05 г 3 раза в сутки); напроксен (по 0,5–0,75 г 2 раза в сутки), мефенамовая кислота (по 0,5 г 3–4 раза в сутки); фенилбутазон (по 0,1–0,15 г 3–4 раза в сутки); ибупрофен (по 0,2 г 3–4 раза в сутки). Суточные дозы и продолжительность лечения зависят от интенсивности боли, воспалительных изменений, переносимости препаратов. В начале лечения назначают более высокие дозы, после наступления улучшения, во второй половине курса, дозы снижают. Длительность лечения — 4–6 нед. Показаны массаж, гимнастика, физиотерапевтические процедуры: УВЧ, диатермия, магнитотерапия, ультразвук, индуктотермия, грязелечение. Есть данные о положительном влиянии препаратов железа (например, оксиферрискорбон натрия*) и цинка, в частности цинка сульфата, длительного применения пеницилламина (по 450–600 мг в сутки): заметное улучшение наступает приблизительно через 6 мес [Приваленко С.В., 1984]; хорошие результаты получены с помощью пипрофена (ренгазила*), этретината (тигазона*), особенно в сочетании с воздействием псорален ультафиолетового излучения зоны А [Бобылева С.И., 1984], амниоцена , вводимого 1 раз в неделю, на курс 5–6 инъекций [Мушет Г.В., 1987]; электрофореза гепарина натрия и фибринолизина на пораженные суставы, 20 процедур на курс [Никулин Н.И., 1983]. Г.М. Беляев и Л.П. Ющенко [1984] рекомендуют комплексное применение малых доз глюкокортикоидов внутрь (по 1–2 таблетки в сутки), инъекции 2 раза в неделю по 1 мл 0,1% масляного раствора эстрадиола и 1% масляного раствора тестостерона в течение 1 мес, одновременно с введением кальция хлорида подкожно по 2 мл 0,25% раствора и назначением ксантинола никотината. В ранней стадии псориатического артрита могут быть применены аминохинолиновые препараты: хлорохин (делагил*), гидроксихлорохин (плаквенил*) и другие, но с большой осторожностью, так как они нередко вызывают усиление воспаления в области высыпаний. В качестве одного из средств базисной терапии используют (кризанол*). Первая доза — 1 мл 5% раствора, через 1 нед (при отсутствии изменений в общих анализах мочи и крови, аллергических реакций) препарат вводят по 2 мл 5% раствора с недельным интервалом в течение 1,5–2 мес и более, после чего (при достижении клинического

улучшения) интервалы между инъекциями удлиняют до 10 дней, а затем до 3–4 нед. После каждой инъекции проводят общий анализ мочи и крови. Если появляются изменения в них, делают перерыв. После нормализации показателей лечение можно продолжить, но препарат вводят в меньших дозах и с большими интервалами. Если в течение 3–4 мес эффекта не отмечают, лечение продолжать не следует. Вместо ауротиопрола может быть использован ауранофин в суточной дозе для взрослых 6 мг в 1–2 приема. При недостаточном эффекте и хорошей переносимости через 4–6 мес дозу можно увеличить до 9 мг в сутки. На ограниченное время можно назначить указанные цитостатические препараты в сочетании с глюкокортикоидами (16–20 мг триамцинолона). Доказано положительное влияние тегафура (фторафура*) — по 10 мл 4% раствора внутривенно 1 раз в сутки, на курс 10–12 инъекций [Довжанский С.И., Суворов А.П., 1977].

Значительные трудности возникают при лечении больных пустулезным псориазом, особенно генерализованным. Следует избегать глюкокортикоидных препаратов. Назначают противовоспалительную, дезинтоксикационную терапию, при бактериальном осложнении — антибиотики широкого спектра действия, при тяжелом течении — метотрексат. Лучшее средство — ретиноиды.

Значительное место в лечении больных псориазом, в том числе артропатическим и пустулезным, принадлежит физическим методам и прежде всего длинноволновым ультрафиолетовым лучам в комбинации с фотосенсибилизаторами (терапия псорален ультафиолетовым излучением зоны А), а также селективной фототерапии [Кирсанова М.М., 1979; Бабаянц Р.С. и др., 1980; Parrish J.A., 1974]. Терапию псорален ультафиолетовым излучением зоны А назначают по строгим показаниям, преимущественно при тяжело протекающем, резистентном псориазе, так как недостаточно ясны отдаленные последствия лечения. Не показана терапия псорален ультафиолетовым излучением зоны А лицам молодого возраста, а также больным, которые длительное время принимали препараты, оказывающие канцерогенный эффект (метотрексат, мышьяк и др.), при повышенной чувствительности к ультрафиолетовым лучам (рыжеволосым, белокурым), наличии в анамнезе опухолей, в том числе опухолей кожи, при семейной онкологической отягощенности, нарушении репарации ДНК.

Методика терапии псорален ультафиолетовым излучением зоны А заключается в сочетании фотосенсибилизирующих фурокумариновых препаратов из группы псораленов и ультрафиолетовых лучей с длиной волны от 320 до 400 нм. Аммифурин*, псоберан*, псорален назначают из расчета 0,8 мг/кг, метоксален (пувален*) — 0,6 мг/кг. Препараты принимают однократно за 2 ч до облучения. При локальной фотохимиотерапии растворы или мази фотосенсибилизатора наносят на очаги поражения за 30–40 мин до облучения. Процедуры проводят 3 или 4 раза в неделю. Начальную дозу облучения выбирают в зависимости от указаний в анамнезе на реакцию к солнечным или ультрафиолетовым лучам, типа кожи и результатов определения биодозы. Лечение начинают с минимальных субэритемных доз — 1,5–2,0 Дж/см², постепенно увеличивая дозу облучения на 1,5–2,0 Дж/см² через каждые 2–3 процедуры до 10–15 Дж/см², что соответствует времени пребывания больного в кабине от 3–5 до 15–20 мин. Курс лечения состоит из 15–20 процедур. Повторные курсы проводят при необходимости 1–2 раза в год. Для уменьшения побочных явлений, снижения дозы ультрафиолетовых лучей предложены различные комбинации терапии псорален ультафиолетовым излучением зоны А: с ретинолом, ретиноидами, ксантинола никотинатом, эссенциале*, карсилом*, комплексом витаминов и др. [Шахтмейстер И.Я. и др., 1982; Каухова О.Я., 1982; Машкиллейсон А.Л., Машкиллейсон Н.А., 1982; Каламкарян А.А. и др., 1985; Якубович А.И., 1986; Владимиров В.В. и др., 1987; Филимонкова Н.Н., 1992]. Разработаны методики локальной фотохимиотерапии, в том числе с применением фотосенсибилизаторов в сочетании с ионолом

[Тимошин Г.Г., 1983]; дифференцированные методики с учетом пигментации кожи [Владимиров В.В. и др., 1983]. Высказывают мнение о возможном канцерогенном риске при использовании терапии псорален ультафиолетовым излучением зоны А в лечении различных заболеваний кожи, что необходимо учитывать при назначении данной процедуры [Олисова О.Ю. и др., 2005]. Преимущество селективной фототерапии заключается в том, что не требуется прием фотосенсибилизаторов. Перед началом лечения определяют биодозу. Процедуры проводят ежедневно, начиная с 0,25–0,5 биодозы, и далее время облучения постепенно увеличивают на 0,25–0,5 биодозы через каждые 2–3 сеанса. Максимальная экспозиция составляет 5–7 биодоз. На курс в большинстве случаев требуется 20–25 процедур.

Применяют, в том числе для лечения больных артропатическим псориазом, лазерное излучение: лазерную акупунктуру, лазерофототерапию, лазерное излучение в комбинации с постоянным магнитным полем, селективной фототерапией [Ракчеев А.П., Волошин Р.Н., 1985].

Целесообразны повторные курсы санаторно-курортного лечения, особенно после предварительного лечения в стационаре. Не следует направлять на курорты больных в прогрессирующей стадии. Рентгенотерапия при псориазе не показана. Помимо традиционных курортов (Сочи–Мацеста, Пятигорск и др.), следует шире использовать местные санатории. Больные должны находиться на диспансерном наблюдении, в процессе которого назначают лабораторные исследования, консультации терапевта, эндокринолога, психоневролога и других специалистов, стационарное, курортное и особенно противорецидивное лечение, в первую очередь направленное на устранение факторов, провоцирующих развитие псориаза; витамины и препараты из трав, пирогенные средства, адаптогены, комплекс реабилитационных мероприятий. Необходимо подчеркнуть, что существующие методы терапии эффективны у большинства больных для устранения или значительного уменьшения кожных проявлений и восстановления трудоспособности. Однако нецелесообразно проводить интенсивное лечение при ограниченном псориазе, так как это нередко ведет к обострению процесса. Важны психотерапия не только больных, но и родственников первой степени родства, широкая разъяснительная работа среди лиц, которые находятся с больными в производственном контакте, правильная профессиональная ориентация больных. Им не следует рекомендовать профессии, связанные с травматизацией кожи, воздействием аллергизирующих факторов, нервно-психических перегрузок. Диспансерное наблюдение желательно и за родственниками больных первой степени родства, особенно имеющих повышенный риск развития псориаза (нарушения липидного, углеводного обмена, микроциркуляции, иммунитета, очаги хронической инфекции, наличие вышеуказанных антигенов тканевой совместимости и другие генетические маркеры). Во время обследования надо обращать внимание на такие признаки, как очаговое серебристо-белое шелушение на волосистой части головы и изменения ногтей.

ПРОГНОЗ

Прогноз для жизни при обычном псориазе благоприятный, неопределенный в отношении продолжительности заболевания, сроков клинического выздоровления, рецидивов и обострения. У значительной части больных, особенно не получавших интенсивного лечения в первую очередь глюкокортикоидами и цитостатиками, возможны многолетние, в том числе самопроизвольные, периоды клинического выздоровления. Нерациональное лечение и особенно самолечение ухудшает течение болезни. Обострению заболевания нередко способствуют различные инфекции. Менее благоприятен прогноз при эритродермии и генерализованном пустулезном псориазе, так как возможен летальный исход в результате истощения и тяжелых инфекций. Артропатический псориаз нередко приводит к инвалидизации больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Бутов Ю.С., Архипенкова А.А., Суколина О.Г., Туманян А.Г. Роль оксида азота в нормальной физиологии организма и при псориазе (обзор литературы) // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2005. – № 3. – С. 24–28.

Громова А.Ю., Чаплыгин А.В., Матицин В.О. и др. Полиморфизм генов семейства интерлейкина-1 при псориазе // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2007. – № 3. – С. 4–8.

Довжанский С.И., Пинсон И.Я. Генетические и иммунные факторы в патогенезе псориаза // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 1. – С. 14–19.

Катунина С.Л., Дегтяр Ю.С. Проявление резервных и компенсаторных возможностей иммунных реакций при псориазе // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2007. – № 4. – С. 15–17.

Лифшиц Е.Г. Патоморфологические особенности кожи при различных формах псориаза // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 5. – С. 35–36.

Олисова О.Ю., Владимиров В.В., Лукашева Н.Н. и др. Отдаленные результаты ПУВА-терапии дерматозов (обзор литературы) // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2005. – № 1. – С. 30–33.

Пинсон И.Я., Довжанский С.И., Берщанская А.М., Олисова О.Ю. К вопросу о патогенезе псориаза // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 2. – С. 24–27.

Тарасенко Г.Н., Тарасенко Ю.Г., Кузьмина Ю.В. и др. К вопросу о диагностике псориатической эритродермии // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2007. – № 2. – С. 8–12.

Глава 9

Поражения кожи при болезнях соединительной ткани

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

СКВ — мультиорганное, аутоиммунное, ревматическое заболевание, характеризующееся гиперпродукцией широкого спектра органоспецифических аутоантител и иммунных комплексов, вызывающих иммуновоспалительное повреждение внутренних органов, связанных с участием интерферонов 1-го типа, активирующих и поражающих Т- и В-клетки, не способные вызывать периферическую толерантность [Клюквина Н.Г., Насонова В.А., Насонов Е.Л., 2006, Lee P.Y., Reeves W.H., 2006; Pascual V. et al., 2006]. Впервые болезнь с названием «*flux sebace*» описал в 1827 г. P. Rayer. Название «красная волчанка» предложил A. Cazenave [1851].

Несмотря на достигнутые успехи в изучении механизмов развития красной волчанки и в лечении, этиология и патогенез заболевания остаются недостаточно выясненными. Диагностика бывает затруднительной, особенно при системной форме [Бутов Ю.С. и др., 1980; Шапошников О.К. и др., 1982; Скрипкин Ю.К. и др., 1983; Главинская Т.А. и др., 1984; Olansky et al., 1982].

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ

Гипотеза туберкулезного и сифилитического происхождения, основанная на сочетании красной волчанки с заболеваниями указанной этиологии, представляет в настоящее время лишь исторический интерес [Рахманов В.А., Иванов О.Л., 1964].

Обнаружение у больных СКВ очагов хронической инфекции, гриппа, ангины, острых респираторных заболеваний, бактериальной сенсибилизации легли в основу концепции бактериального генеза [Тареев Е.М., 1965; Нестеров А.И., Сигидин Я.А., 1966; Нестеренко Г.Б. и др., 1981, 1987; Карташова В.И., 1983].

Предположение M. Favre о роли вирусной инфекции в этиологии красной волчанки, высказанное на IX Международном конгрессе дерматологов в 1935 г., положило начало вирусной концепции. На вирусный генез в возникновении заболевания указывали В.А. Насонова [1975], Moolton и Clark [1970], Tuffanelli [1981].

Увеличение разрешающей способности электронно-оптической техники позволило обнаружить деструктивные изменения в органах и тканях, а также эндоцитоплазматические тубулярные вирусоподобные образования, природа которых до настоящего времени не выяснена [Жданов В.М. и др., 1975; Насонова В.А. и др., 1975].

В последние годы предположение о вирусной природе заболевания получило новые подтверждения. Клинические особенности в виде эритемы и энантемы, лейко-, эритро-, тромбоцитопению, повышение титров антител к ряду вирусов можно расценивать как хроническую персистенцию вирусной инфекции [Насонова В.А., Астапенко М.Г., 1989; Сигидин Я.А. и др., 1994; Хамаганова И.В., 1992; Lee H.G., Sinha A.A., 2006]. Высокий титр антител к вирусам обнаружен также у лиц, находившихся в тесном контакте с больными, причем у последних он был выше, чем у родственников пациентов [De Horatius R.G., Messner R.P., 1975]. У больных СКВ выявлено изменение содержания интерферона, показано его влияние на адгезивную способность Т-лимфоцитов [Konstantinov K. и др., 1989]. Интерферон-1 играет важную роль в формировании аутоиммунных реакций при СКВ, и эксперименты на животных продемонстрировали обнадеживающие результаты при применении антиинтерферон-1 средств [Lee P.Y., Reeves W.H., 2006]. При различных формах заболевания обнаружены антитела к нейраминидазе, кодируемой многими вирусами [Главинская Т.А. и др., 1990]. В литературе представлены многочисленные доказательства триггерной роли как ДНК-, так и РНК-содержащих вирусов [Насонова В.А., Астапенко М.Г., 1989; Сигидин Я.А. и др., 1994; Хамаганова И.В., 1992]. В настоящее время развитие СКВ может служить «сигнальным» симптомом ВИЧ-инфекции.

В тоже время Brinza et al. [1981] полагают, что СКВ — фотодерматоз, и в его генезе ведущую роль играет не вирусная инфекция, а влияние ультрафиолетового облучения на кератиноциты, вызывая их апоптоз и индуцируя воспаление [Drosera M. et al., 2006]. Не отрицая функции иммуногенетических факторов, В.К. Подымов [1981] считал, что в формировании волчаночного процесса ведущее значение имеет копропорфирин-III, обладающий высокой фотодинамической активностью.

Существует концепция о роли внутрисосудистой коагуляции [Лысенко Г.И., 1976; Васькова Н.Г., 1990], основанная на повышенной проницаемости клеточных мембран и связанной с этим агрегации тромбоцитов, активации фактора Хагемана и калликреин-кининовой системы, ведущих к интенсивному внутрисосудистому отложению фибрина.

К предрасполагающим факторам относятся [Насонова В.А., Астапенко М.Г., 1989; Lee H.G., Sinha A.A., 2006]:

- молодой возраст;
- женский пол;
- наследственная предрасположенность;
- изменения порфиринового обмена;
- трудовая деятельность, связанная с длительным пребыванием на солнце;
- генетически детерминированное низкое ацетилирование лекарств;
- дефицит С2 компонента системы комплемента.

Семейная распространенность во много раз выше популяционной, а конкордантность монозиготных близнецов достигает 50%. При СКВ, по сравнению с контролем, встречают антигены HLA A11, B7, B35, DR2 и DR3, а также отмечают некоторое снижение содержания DR7. При остром и подостром течении болезни чаще, чем в контроле, наблюдают носительство антигенов HLA A 11, B7, B35, а при первично-хроническом — B8 и B35, DR2 и DR3 на фоне снижения антигенов DR1 [Насонова В.А., Астапенко М.Г., 1989].

Согласно гипотезе об аутоиммунизации патогенными комплексами, выдвинутой Cochrane [1983], в организме человека возможен как иммунный, так и неиммунный механизмы формирования растворимых комплексов.

На связь дефекта клеточного иммунитета с гипофункцией вилочковой железы указывали Е.И. Тареева [1976], З. Кемилева [1984], О.В. Зайратьянц и соавт. [1990].

Дефект иммунной системы, по мнению авторов, состоит в ослаблении регулирующего контроля тимуса в кооперации между Т- и В-клетками.

В настоящее время красную волчанку относят в группу заболеваний с диффузным поражением соединительной ткани, в основе которой — потеря иммунологической толерантности к собственным антигенам [Шапошников О.К. и др., 1983; Скрипкин Ю.К. и др., 1983; Петров Р.В., 1987; Lee et al., 1983; Tuffanelli, 1981; Sonichsen et al., 1984]. Отечественные и зарубежные ученые выявляют в сыворотке крови больных СКВ LE-клетки, ревматоидный фактор, а также многочисленные антитела против ДНК, РНК, эндоплазматических Ро- и Ла-антигенов эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, гистона, нуклеопротеина [Скрипкин Ю.К. и др., 1975; Шапошников О.К. и др., 1982; Главинская Т.А. и др., 1984; Jablonska et al., 1975; Tuffanelli, 1981; Sonichsen, 1979; Claudy et al., 1980; Bardach, 1982; Keith et al., 1984; Childs S.Y., 2006].

У больных красной волчанкой выявляют значительные нарушения в гуморальном звене иммунитета, проявляющиеся повышением активности антителопродуцирующих клеток [Surdman, 1977], высоком уровне иммуноглобулинов, различных антител, циркулирующих в крови [Стефани Д.Ф., 1973; Кульберг А.Я., 1975; Чернохвостова Е.В., 1975].

По мнению О.К. Шапошникова и соавт. [1984] и Sonichsen [1984], центральное место в механизме развития СКВ занимает взаимодействие между Т- и В-клетками со значительным повышением В-клеточной активности, завершающейся интенсивным антителообразованием. На высокую функциональную активность В-лимфоцитов при СКВ указывают Т.А. Главинская и соавт. [1984], Wollina [1984], V.C. Kyttaris et al. [2005].

Изучая функциональное состояние Т- и В- лимфоцитов, Wangel et al. [1984] и Haspes [1984] обнаружили В-клеточную активацию у небольшого числа больных дискоидной красной волчанкой, в то время как Т.А. Главинская и соавт. [1984] не отметили увеличение количества В-лимфоцитов.

C. Meszaros et al. [1983] при определении активных и тотальных розеток методом Е-розеткообразования у больных дискоидной красной волчанкой выявили достоверное снижение содержания Т-лимфоцитов, тенденцию к увеличению количества В-лимфоцитов и значительное повышение содержания IgE на фоне общего подъема концентрации основных классов иммуноглобулинов.

Исследуя спонтанное и комплементарное розеткообразование у больных красной волчанкой, Т.А. Главинская и соавт. [1982, 1984] и М.М. Абидов и соавт [1982] также установили снижение количества спонтанных и активных Т-лимфоцитов.

Г.Б. Нестеренко и соавт. [1981, 1987] у $^1/_3$ обследованных больных выявили повышение бактериальной активности сыворотки крови. С помощью кожных проб и реакции бластной трансформации лимфоцитов авторы обнаружили высокий процент бактериальной сенсибилизации к стрептококку и стафилококку.

Многие авторы [Трофимова Л.Я. и др., 1982; Скрипкин Ю.К. и др., 1985; Беренбейн Б.А., 1986 и 1987; Главинская Т.А. и др., 1987; Бутов Ю.С., 1988; Hurd et al., 1975; Kaufman, 1982; Meijer et al., 1982; Raphael, 1982; Chikao Ellis et al., 1982; Matsumoto, Hatano M., 1984], изучая функциональное состояние клеточного звена иммунитета, отметили депрессию Т-супрессоров и увеличение активности Т-хелперов. Дефект субпопуляции Т-киллеров показали Pamela et al. [1983], Willina [1984], Kind et al. [1986]. На снижение активности натуральных киллеров у больных СКВ указывали Sibbittn, Mathews et al. [1983], Vtterberg, Schnitzer [1984]. Выраженное угнетение бластной трансформации лимфоцитов на фитогемагглютинин и активизацию на бактериальные митогены наблюдали О.К. Шапошников и соавт. [1972], В.И. Ленчик и соавт. [1975], Л.С. Резникова и соавт. [1976], Ю.К Скрипкин и соавт. [1982], Ю.С. Бутов [1988], Paty et al. [1975].

Провоцирующие развитие красной волчанки факторы:

- различные В-клеточные активаторы, в том числе инфекции;
- иммунизация модифицированными вследствие вирусемии лимфоцитарными антигенами, нуклеарными антигенами, измененными экзогенными (инсоляция, ультрафиолетовое облучение) или эндогенными (лекарственные средства) воздействиями [Сигидин Я.А. и др., 1994; Lee H.G., Sinha A.A., 2006].

К препаратам, способным вызвать лекарственную волчанку, относят гипотензивные, антиаритмические, противосудорожные средства, сульфаниламиды и некоторые другие [Сигидин Я.А. и др., 1994].

Патологический процесс при красной волчанке отличается продукцией аутоантител к нуклеопротеинам и ДНК. Содержание антител к ДНК связано с тяжестью заболевания [Бутов Ю.С., 1982, 1983; Тогузов Р.Т., Бутов Ю.С., 1983; Means T.K., Luster A.D., 2005]. Патогенетическое значение антинуклеарных антител состоит в их способности формировать циркулирующие иммунные комплексы, откладывающиеся в структурах различных органов и способных их повреждать. Комплексы антиген–антитело обнаружены в клубочках почек, сосудах, базальной мембране кожи, в хориоидальном сплетении мозга [Насонова В.А., Астапенко М.Г., 1989; Lee H.G., Sinha A.A., 2006]. Аутоиммунный и иммунокомплексный процессы формируют основу развития различных клинических проявлений.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Различают системную красную волчанку (с острым, подострым и хроническим течением) и локализованную кожную (дискоидную или диссеминированную, центробежную и другие варианты).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

При хроническом течении красной волчанки пациенты жалуются на высыпания на лице, теле и конечностях, общее недомогание, слабость, быструю утомляемость, боли в суставах. Очаги поражения расположены преимущественно на лице в скуловой области, на переносице и крыльях носа, ушных раковинах, межлопаточной области, верхней части груди. Дискоидная красная волчанка отличается возникновением округлых и овальных очагов розовато-красного цвета от 0,3 до 6 см в диаметре с инфильтрацией, фолликулярным гиперкератозом и рубцовой атрофией, выраженных в разной степени. Нередко отмечают положительный признак Бенье–Мещерского. Очаги поражения на волосистой части головы отличаются выраженной рубцовой атрофией и алопецией [Шапошников О.К. и др., 1987].

В зависимости от особенностей ведущих признаков выделяют ряд клинических вариантов дискоидной красной волчанки. Характерный симптом для пигментной формы красной волчанки — интенсивная пигментация в очагах поражения от темно-коричневого до аспидно-бурого цвета. Гиперкератоз в виде скопления мелких чешуек наподобие насыпанного мела или гипса наблюдают у больных с гиперкератотической формой. Сочетание значительного гиперкератоза с разрастанием сосочкового слоя дермы придает сходство с бородавчатыми образованиями (веррукозная форма красной волчанки). Отечные бляшки синюшного цвета со слабым шелушением, преимущественно в области носа или ушных раковин, называют опухолевидной красной волчанкой. При себорейной красной волчанке на себорейной коже в расширенных устьях фолликулов скапливаются желтовато-серые жирные чешуйки. В ушных раковинах они создают неровный фон с грязноватыми сально-роговыми пробками. При мутилирующей красной волчанке происходит резко выраженная атрофия с поражением ушных раковин или крыльев носа, вызывающая рассасывание тканей. Редко встречают буллезную форму красной волчанки, при которой в зоне очагов или на неизмененной коже появляются пузырьковые или пузырные элементы.

При диссеминированной форме заболевания наблюдают аналогичные участки от 0,2 до 4 см в диаметре с более яркой окраской и с менее выраженной инфильтрацией, чем при дискоидной форме. Очаги диффузно распространяются по коже лица, волосистой части головы, ушных раковин, верхней части груди. Бывает энантема неба.

При глубокой разновидности участки поражения от 3 до 11 см в диаметре расположены на лице, груди, спине. Наблюдают выраженные явления фолликулярного гиперкератоза, рубцовой атрофии, а также глубокой плотной инфильтрации, распространяющиеся на подкожную жировую клетчатку.

У больных центробежной эритемой очаги от 5 до 10 см в диаметре расположены на лице в виде эритематозных участков, не сопровождаются развитием фолликулярного гиперкератоза и рубцовой атрофии, часто переходят в системную острую форму.

Для острой и подострой разновидностей красной волчанки характерно более быстрое развитие симптомов заболевания. Высыпания носят распространенный характер, сопровождаются выраженной рубцовой атрофией, многочисленными сливающимися телеангиэктазиями и геморрагическими пятнами. При острой красной волчанке больные могут точно указать на начало заболевания (не только месяц или неделю, но и день, время суток, иногда час начала заболевания). Патологические изменения на коже развиваются одновременно с висцеральными симптомами, поражением опорно-двигательного аппарата [Тареев Е.М., 1965]. В развитии системных нарушений определенная роль принадлежит провоспалительным цитокинам [Homey B., 2005; Bruns A., Meyer O., 2006; Gigante A. et al., 2006; O'Hara R.M. et al., 2006; Pascual V. et al., 2006; Szekanecz Z. et al., 2006].

При системных поражениях отмечают высокую летальность. Неблагоприятные прогностические факторы [Petri M., 1988; Swaak A.J.G., van den Brink H.G., Smeenk R.J.T., 1999; Korbet S.M. et al., 2000; Swaak A.J.G. et al., 2001; Bujan S. et al., 2003]:

- поражение почек;
- принадлежность к мужскому полу;
- принадлежность к негроидной расе;
- начало заболевания в возрасте до 20 лет;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- высокое значение «раннего» индекса повреждения;
- низкий социально-экономический статус;
- сопутствующий антифосфолипидный синдром;
- развитие инфекционных осложнений и нежелательных лекарственных реакций.

В настоящее время есть доказательства ассоциации диффузного поражения ЦНС и некоторых лабораторных нарушений [Alarcon-Segovia D. et al., 2001]. В развитии СКВ ANCA, при всем многообразии клинических проявлений, выделяют ряд маркеров (ФНО-α, ИЛ-18), обеспечивающих диагностику активности и прогноз [Merrial J.I. et al., 2005; Gigante A. et al., 2006].

При подострой красной волчанке патологический процесс также изначально носит системный характер, но отличается от острой формы постепенным развитием клинических симптомов [Насонова В.А., Астапенко М.Г., 1989; Сигидин Я.А. и др., 1994].

К неспецифическим признакам красной волчанки относят алопецию. Рубцовая разновидность характерна для хронической СКВ, развивается обычно на месте дискоидных очагов. Нерубцовая алопеция проявляется диффузным истончением волос и возникает в период тяжелого обострения системной формы. Образовавшиеся из обломанных волос «столбики» по краю ростовой зоны служат

патогномоничными признаками острой или подострой красной волчанки. При адекватном лечении диффузная алопеция обратима [Сигидин Я.А. и др., 1994].

Среди других проявлений следует отметить:

- люпус — хейлит, отличающийся застойной гиперемией с плотными сухими сероватыми чешуйками, иногда корочками и эрозиями, с исходами в атрофию на красной кайме губ;
- капилляриты, представленные отечной эритемой с телеангиэктазиями и атрофией на подушечках пальцев, ладонях и подошвенной поверхности стоп;
- энантему в виде эритематозных участков с геморрагическими вкраплениями и эрозиями на слизистой оболочке полости рта.

Кроме приведенных симптомов, нередко наблюдают общую сухость кожи, деформацию и ломкость ногтей. Более редки буллезные, узловатые, уртикарные, геморрагические и папулонекротические высыпания, сетчатое и ветвистое ливедо с изъязвлениями [Сигидин Я.А. и др., 1994].

Лекарственная красная волчанка отличается склонностью к регрессу после отмены препарата, большей частотой обнаружения антинуклеарного фактора, отсутствием комплементфиксирующих антител.

Гистологически при СКВ наблюдают:

- плазматизацию соединительной ткани;
- признаки дезорганизации коллагена и основного вещества, отражающие различные стадии этого процесса, в виде мукоидного набухания, фибриноидных изменений вплоть до некроза, гиалиноза и склероза.

Гистологические признаки изменяются в соответствии со стадиями эритематоза. В стадии эритемы наблюдают расширение кровеносных и лимфатических сосудов, отек сосочкового слоя, что может приводить к образованию щелей между эпидермисом и дермой, набуханию волокнистых структур, отечности эпидермиса и вакуолизации клеток базального и шиповатого слоев.

В инфильтративно-гиперкератотической стадии выявляют:

- очаговый, главным образом лимфоцитарный, инфильтрат, расположенный не только вокруг сосудов, но и вокруг фолликулов, потовых и сальных желез;
- разрушение волокнистых структур в зоне инфильтратов;
- набухание и гомогенизацию коллагеновых волокон в сосочковом слое;
- атрофию фолликулов и сальных желез;
- отечность и вакуольную дистрофию базальных клеток;
- неравномерный акантоз, более выраженный, чем в стадии эритемы;
- гиперкератоз с роговыми пробками в фолликулах.

В атрофической стадии видна атрофия эпидермиса с истончением его до 2-3 рядов клеток. Волосяные фолликулы и сальные железы отсутствуют.

Гистологические и иммуноморфологические изменения при различных формах красной волчанки сходны. Не выявлено достоверной разницы в содержании Т-лимфоцитов и мононуклеарных фагоцитов в кожном инфильтрате при дискоидном и системном варианте течения.

На электронограммах при различных формах красной волчанки нередко замечают тубулоретикулярные образования, похожие на парамиксовирусы, а в эндотелии капилляров — нарушение фибриллогенеза [Каримбердыев Д., 1990].

Несмотря на обширные сведения, представленные в литературе по иммунологическим, морфологическим, биохимическим исследованиям, проведенным у больных красной волчанкой, практическая диагностика может быть сопряжена с определенными трудностями. Так, А.А. Каламкарян и соавт. [1986] подтвердили диагноз СКВ при морфологическом исследовании биоптата кожи только у 41,3% пациентов.

Среди общеклинических исследований определение СОЭ, содержания серомукоидных белков, фибриногена, α_2- и γ-глобулинов диагностически значимы при

наиболее выраженном воспалительном процессе [Насонова В.А., Астапенко М.Г., 1989; Сигидин Я.А. и др., 1994].

Более чем у половины пациентов обнаруживают лейкопению, достигающую в ряде случаев $1{,}2\times10^9$ г/л, со сдвигом в формуле крови до промиелоцитов, миелоцитов, метамиелоцитов и лимфопенией (5–10% лимфоцитов). Нередко диагностируют гипохромную анемию, обусловленную активностью процесса, а также желудочным кровотечением при стероидных язвах, почечной недостаточностью. Возможна умеренная тромбоцитопения. Иногда развивается геморрагический синдром, редко — гемолитическая анемия с положительной реакцией Кумбса [Бережной Ю.З., 1966; Бутов Ю.С., 1988; Bujan S., Ordi-Ros J., Paredes J. et al., 2003].

По данным B. Naylor [1992], клетки красной волчанки обнаруживают лишь при наиболее тяжелых поражениях у больных с ранее диагностированной красной волчанкой. Диагностическое значение имеет обнаружение их в достаточном количестве (5 и более на 1000 лейкоцитов), поскольку единичные клетки красной волчанки могут быть и при других заболеваниях (рис. 9-1—9-3).

В литературе есть многочисленные свидетельства распространения изменений гуморального иммунитета у больных красной волчанкой. Так, была продемонстрирована зависимость диспротеинемии, антителообразования, гиперергических реакций от формы и степени тяжести заболевания [Бережной Ю.З. и др., 1994]. Гипергаммаглобулинемия и гиперплазия плазматических клеток, обнаружение антител, сенсибилизирующее действие ультрафиолетовых лучей, дебют заболевания в период «физиологической аллергизации» подтверждают большое значение



Рис. 9-1. LE-клетки (наблюдение проф. Ю.С. Бутова).

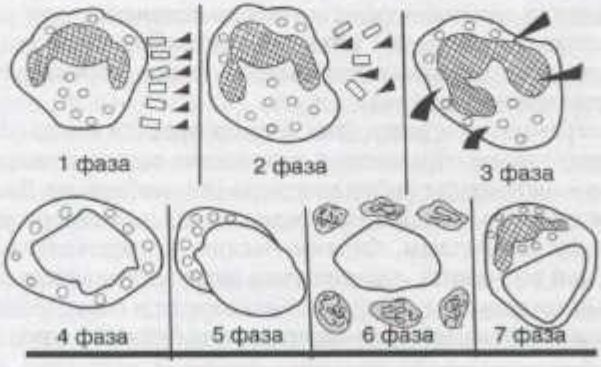


Рис. 9-2. Схема образования LE-феномена (наблюдение проф. Ю.С. Бутова).

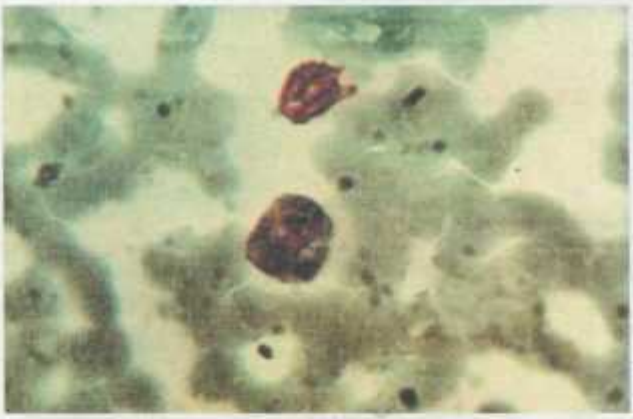


Рис. 9-3. Тельце Хоссрика (наблюдение проф. Ю.С. Бутова).

аллергической реактивности [Насонова В.А., Астапенко М.Г., 1989]. Во многих работах [Нестеров А.И., Сигидин Я.А., 1961; Тареев Е.М., 1965; Бутов Ю.С. и др., 1987; Насонова В.А., Астапенко М.Г., 1989; Lee H.G., Sinha A.A., 2006] доказана роль гормонов в патогенезе, подтверждаемая дебютом заболевания, полом, возрастом, отрицательным влиянием беременности. Известно, что при беременности иммунная система женщины настраивается еще более агрессивно на внешние раздражители. Так, у беременных повышается концентрация антител к *Escherichia coli*. При этом формируется иммунорезистентность к плоду, рассматриваемый, согласно современным концепциям, как аллотрансплантат [Grossman C.J. et al., 1994; Druckmann X., 2001].

В последние годы прицельно изучают андрогенрецепторы и эстрогенрецепторы кожи. В частности, установлено, что стимуляция синтеза коллагена обусловлена андрогенами [Grossman C.J. et al., 1994].

С другой стороны, содержание IgM у женщин выше, чем у мужчин, при этом уровень IgG практически не различается. Различия в содержании антител у женщин и мужчин объясняют более высоким уровнем Т-хелперных и меньшим содержанием Т-супрессорных клеток, т.е. более выраженной активацией В-иммунитета. Обнаружена более сильная реакция на трансплантаты, в результате которой активнее клеточно-опосредованная иммунная реакция на вирусные инфекции [Druckmann X., 2001]. В связи со значительным распространением вирусных инфекций результаты существующих вирусологических методов исследования могут отражать особенности течения СКВ, но не служат диагностическими.

ДИАГНОСТИКА

К диагностическим методам относят иммунофлюоресцентные тесты для выявления фиксированных иммунных комплексов или отдельно содержания IgG, IgM и комплемента в биоптатах пораженной и непораженной кожи предплечья, тест волчаночной полосы (базальная мембрана дермо-эпидермального стыка) и почки (базальная мембрана клубочка) (рис. 9-4).

Иммунные нарушения проявляются в многочисленных аутоиммунных феноменах, включая выработку антител к компонентам клеточного ядра — нуклеиновым кислотам [Решетняк Т.М. и др., 2005; Ahmed A.R., Wodkman S., 1983], гистонам [Fritzler M.J., Tan E.M., 1978]. Отметим, что обнаружение антител к гистонам чаще ассоциируется с лекарственным волчаночным синдромом.



Рис. 9-4. Тест волчаночной полосы (наблюдение проф. Ю.С. Бутова).

Обнаружение антинуклеарных антител при многих заболеваниях с аутоиммунным патогенезом снижает диагностическую ценность этого метода. Абсолютное диагностическое значение имеют антитела к Sm-ядерному антигену, однако их обнаруживают не более чем у $^1/_3$ больных (рис. 9-5) [Насонова В.А. и др., 1994].

Обнаружение антител к ядерному антигену Ro/SS-A характерно для подострой кожной формы СКВ и СКВ у пожилых больных.

Иммунофлюоресцентные тесты для выявления фиксированных иммунных комплексов в биоптатах кожи и почек положительны не более чем у 60% больных [Насонова В.А. и др., 1994].

Активность аутоиммунного процесса связана с выраженностью гиперинтерферонемии [Konstantinov K. et al., 1989] из-за персистенции вирусной инфекции и сопровождается изменением уровня экспрессии поверхностных рецепторов лимфоцитов.

Показана целесообразность исследования комплемента по 50% гемолизу, снижение содержания которого связано с активностью СКВ, особенно люпус-нефрита. Для определения степени активности процесса можно использовать различные антиген-неспецифические тесты для выявления циркулирующих иммунных комплексов (например, основанные на применении 3,5% полиэтиленгликоля). Исследование таких комплексов позволяет оценить прогноз и эффективность проводимого лечения [Насонова В.А. и др., 1994]. В некоторых случаях обнаружи-

вают криопреципитины, ревматоидный фактор [Насонова В.А., Астапенко М.Г., 1989]. Не потеряло своего значения определение клеток красной волчанки, особенно при СКВ.

Представлены данные о наличии в крови больных красной волчанкой люпусных антикоагулянтов (группа специфических антител). Антитела гетерогенны, но их подразделяют на две большие группы [Сигидин Я.А. и др., 1994]:

- антитела к специфическим факторам свертывания (факторы VIII, IX, XII);
- антитела к фосфолипидам, которые, как показано *in vitro*, вмешиваются в процесс коагуляции, повышая риск как венозного, так и артериального тромбоза.

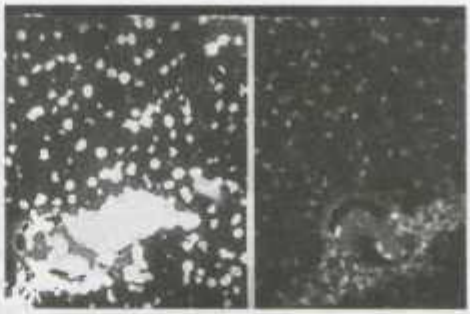


Рис. 9-5. Антинуклеарные антитела (наблюдение проф. Ю.С. Бутова).

Наличие антител первой группы увеличивает риск кровотечений; наблюдается выраженная тромбоцитопения.

С другой стороны, замедление высвобождения простациклина как главного ингибитора агрегации тромбоцитов предрасполагает к тромбозам, что, как полагают, ведет к внутриутробной смерти плода и спонтанным абортам. Кроме того, наличие антифосфолипидных антител обусловливает и ложноположительную реакцию Вассермана у 15–20% больных [Сигидин Я.А. и др., 1994].

Антифосфолипидные антитела — гетерогенная группа аутоантител с различной антигенной специфичностью. Известно, что серологическими маркерами антифосфолипидного синдрома служат антикардиолипиновые антитела и волчаночный антикоагулянт. Показана связь повышенного содержания IgG к окисленным липопротеинам низкой плотности при СКВ [Алекберова З.С. и др., 2005].

С другой стороны, наличие в крови антифосфолипидных антител и антител к ДНК (анти-ДНК) рассматриваются как иммунологические нарушения диагностических критериев СКВ [Решетняк Т.М. и др., 2005]. Концентрация анти-ДНК-антител в крови отражает степень активности СКВ. Кроме того, анти-ДНК-антитела при СКВ ассоциируется с гломерулонефритом, при СКВ в сочетании с антифосфолипидным синдромом — с активностью заболевания без поражения почек.

Современные диагностические критерии, разработанные Американской Ревматоидной ассоциацией [Hochberg M.C., 1997], включают:

- сыпь на скулах (фиксированная эритема на скуловых выступах с тенденцией распространения к носогубной зоне);
- дискоидные очаги (эритематозные приподнимающиеся бляшки с плотно прилегающими кожными чешуйками и фолликулярными пробками в зоне старых очагов с атрофическими рубцами);
- фотосенсибилизацию (кожные эритематозные пятна, возникающие в результате необычной реакции на солнечный свет);
- язвы в ротовой полости (обычно безболезненные, в виде эрозивно-язвенных дефектов в полости рта или носоглотки);
- артрит (неэрозивный, поражающий два или более периферических сустава, проявляющийся болезненностью, отеком и выпотом);
- серозит (в виде плеврита: плевральные боли, шум трения плевры, наличие плеврального выпота или перикардит, подтвержденный с помощью эхокардиографии или выслушиванием шума трения перикарда);



Рис. 9-6. Системная красная волчанка (наблюдение проф. Ю.С. Бутова).

- поражение почек (персистирующая протеинурией >0,5 г/сут или цилиндрурией: эритроцитарной, гемоглобиновой, зернистой или смешанной);
- поражение ЦНС (судороги или психоз в отсутствие приема лекарственных средств или метаболических нарушений);
- гематологические нарушения [гемолитическая анемия с ретикулоцитозом, лейкопения <4000/мм³ (зарегистрирована в два и более раза), тромбоцитопения <100 000/мм³ (в отсутствие приема лекарственных средств)];
- иммунологические нарушения [анти-ДНК или анти-Sm или антител к фосфолипидам, увеличение содержания IgG или IgM (антитела к кардиолипину)];
- положительный тест на волчаночный антикоагулянт при стандартных методах;
- ложноположительная реакция Вассермана в течение как минимум 6 мес при подтвержденном отсутствии сифилиса с помощью реакции иммобилизации бледной трепонемы и теста флюоресцентной адсорбции трепонемных антител;
- повышение титров антинуклеарного фактора (при отсутствии приема лекарственных средств, вызывающих волчаночноподобный синдром).

Диагноз «системная красная волчанка» устанавливают при обнаружении 4 или более из вышеперечисленных критериев [Hochberg M.C., 1997] (рис. 9-6).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Чаще дискоидную и диссеминированную формы СКВ дифференцируют от псориаза, розовых угрей, себорейной экземы. Эти формы красной волчанки схожи с летней формой псориаза повышенной фоточувствительностью и локализацией высыпаний на открытых участках кожного покрова. Однако при эритематозе есть выраженный фолликулярный гиперкератоз, чешуйки удаляются с трудом. При псориазе чешуйки серебристые, легко и безболезненно снимаются, при поскабливании проявляются феномены «стеаринового пятна», «терминальной пленки» и «кровяной росы». После исчезновения сыпи атрофии не остается.

Розовые угри отличает наличие диффузной эритемы, постепенно переходящей в здоровую кожу, множественных пустулезных и узелковых элементов, отсутствие гиперкератоза и атрофии.

При себорейной экземе наблюдают поражение складок за ушными раковинами, кожи волосистой части головы, шеи, межлопаточной области и грудины. Очаги поражения нечетко отграниченные, розового цвета с желтоватым оттенком, покрыты жирными, легко снимаемыми чешуйками. В складках кожи — мокнутие. Возможен сильный зуд. Очаги регрессируют без следа.

Туберкулезная волчанка при локализации на лице поражает преимущественно крылья и хрящевидную часть носа, эритематозная «бабочка», как правило, отсутствует. Заболевание обычно начинается в детстве, протекает без сезонных обострений. Характерно наличие бугорков, склонных к распаду с последующим рубцеванием, феноменов «яблочного желе» и «проваливания зонда», появление новых бугорков в зоне рубцовой атрофии. В редких случаях эритематоидной формы Лелуара проводят гистологическое исследование.

Эозинофильная гранулема лица имеет большое сходство с начальной стадией дискоидной формы эритематоза, проявляясь одиночными крупными, несколько инфильтрированными, очагами красновато-синюшного цвета; шелушения не

отмечают. Сомнения разрешает гистологическое исследование: в дерме обнаруживают инфильтрат из эозинофилов с небольшим количеством нейтрофилов, лимфоцитов и плазматических клеток.

Центробежную эритему Биетта следует отличать от лимфоцитарной инфильтрации Джесснера–Канoффа, также нередко локализованной на скуловой области лица. Для нее характерны склонность к регрессированию в центре с образованием кольцевидного поражения, отсутствие гиперкератоза и атрофии.

Эритематозно-волчаночные очаги на волосистой части головы дифференцируют от:

- псевдопелады Брока (незначительная эритема без фолликулярного гиперкератоза; более поверхностная атрофия; звездчатая, лучистая конфигурация очага);
- поверхностной трихофитии и фавуса (наиболее надежный метод — исследование на грибы с рядом клинических признаков: отсутствие при красной волчанке обломанных волос, скутул, мышиного запаха в очагах поражения, фолликулярного гиперкератоза при грибковых заболеваниях, атрофии при фавусе).

Дифференциальный диагноз СКВ, развившейся из дискоидной или диссеминированной, проводят с теми же дерматозами. Лихорадка, ухудшение общего состояния больного, артралгии, поражение нервной системы, почек, сердца или других внутренних органов, высокая СОЭ, лейкопения, тромбоцитопения, гипергаммаглобулинемия и α_2-глобулинемия, обнаружение клеток красной волчанки свидетельствуют о развитии системной формы болезни.

Острая СКВ, возникающая без предшествующего поражения кожи, у 50% больных имеет нетипичную кожную симптоматику.

При рожистоподобных проявлениях наблюдают менее яркий цвет эритемы, геморрагию. Высыпания не ограничены кожей лица: распространяются на туловище, конечности. Геморрагические или некротические васкулиты развиваются в зоне дистальных ногтевых фаланг ладоней, подошв. Обнаруживают акроцианоз кистей, стоп, коленных суставов, энантему твердого неба, диффузную алопецию и отмеченные ранее общие симптомы.

Затруднения в дифференциальной диагностике нередко, особенно в начале заболевания, вызывают проявления дерматомиозита. Его отличают следующие признаки:

- поражение лица, преимущественно в периорбитальной части, в виде «очков»;
- лиловый цвет высыпаний;
- очаги над суставами кистей, отсутствие фолликулярного гиперкератоза;
- пойкилодермия — плотный отек лица, шеи, плечевого пояса;
- мышечная слабость и затруднение движений в проксимальных отделах верхних и нижних конечностей;
- меньшее вовлечение внутренних органов.

Сходна с диффузной склеродермией клиническая симптоматика СКВ, начинающейся с признаков синдрома Рейно. Однако при склеродермии процесс развивается постепенно, характерны поражение лица без островоспалительных явлений, амимия, истончение носа, кисетообразный рот, стеноз пищевода и медленное развитие склеротических процессов во внутренних органах.

ЛЕЧЕНИЕ

Комплекс лечебных мероприятий зависит от формы, степени тяжести, преимущественной локализации патологического процесса, пола, возраста, сопутствующих заболеваний.

При СКВ препараты первого ряда — глюкокортикоиды. Обоснована необходимость длительного лечения глюкокортикоидными препаратами, помогаю-

щая сохранить и продлить жизнь многим больным, значительно улучшить прогноз. Установлено, что неадекватное прерывистое лечение подобными средствами, как правило, сопровождается развитием синдрома отмены с последующими, еще более тяжелыми обострениями. Длительное адекватное лечение глюкокортикоидами, фотодесенсибилизирующими и иммуномодулирующими Т-систему препаратами в сочетании с ангиопротекторами в течение определенного времени, способствует достижению длительной ремиссии [Насонова В.А., Астапенко М.Г., 1989].

При тяжелой органной патологии ежедневная доза глюкокортикоидов должна быть не менее 1 мг/кг с постепенным переходом к поддерживающей дозе.

В дерматологической практике широко применяют глюкокортикоидный препарат бетаметазон (дипроспан*): 1 мл раствора для инъекций содержит бетаметазона динатрия фосфата 2 мг и бетаметазона дипропионата 5 мг. Бетаметазона динатрия фосфат обеспечивает скорость наступления эффекта. Пролонгацию действия достигают за счет бетаметазона дипропионата. Воздействие двух активных компонентов предопределило следующие рекомендации по введению бетаметазона: внутримышечно по 1–2 мл каждые 2–4 нед; при внутрикожном введении препарата непосредственно в очаг поражения разовая доза не должна превышать 0,2 мл/см^2, а недельная доза не должна быть более 1 мл. Подобный режим введения бетаметазона, наряду с высоким лечебным эффектом, обеспечивает надежный уровень безопасности, хорошую переносимость препарата. Применение бетаметазона как внутримышечно, так и внутрикожно при необходимости может быть дополнено местными аппликациями наружных глюкокортикоидных средств [Хамаганова И.В., 2001].

Противопоказания к применению бетаметазона: активные проявления язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки, остеопороза, болезни Иценко–Кушинга, сахарного диабета, вирусных, грибковых, бактериальных инфекций, а также активная форма туберкулеза, глаукома, психоз, дивертикулит, состояние после недавно перенесенной операции по наложению кишечного анастомоза, период вакцинации, повышенная чувствительность к препарату. В период беременности препарат не применяют. В случае необходимости назначения бетаметазона во время лактации грудное вскармливание рекомендуют прекратить.

Введение бетаметазона при системной форме, а также прогрессировании патологического процесса у больных локализованной формой осуществляют каждые 3 нед в зависимости от тяжести процесса и массы тела пациента по 1–2 мл на курс от 1 до 5 инъекций. В очень тяжелых случаях предварительно можно назначить инъекции бетаметазона (целестон*) по 0,5–1,5 мл 1 раз в сутки. Последующее назначение бетаметазона (дипроспан*) позволяет достичь выраженного лечебного эффекта. Соблюдение традиционного режима дозирования и общепринятых правил назначения глюкокортикоидных препаратов способствует отсутствию побочных реакций.

При различных формах красной волчанки, сопровождающихся выраженной инфильтрацией очагов, показано местное обкалывание.

Внутримышечные и внутрикожные инъекции бетаметазона можно сочетать с местными аппликациями наружного глюкокортикоидного средства (метилпреднизолона ацепонат, мометазона фуроат и др.): в виде лосьона — на очаги волосистой части головы, крема — на очаги поражения лица, мази — на другие участки. В случае резистентности к глюкокортикоидам или развившихся осложнениях (стероидный диабет, остеопороз, гипертензия) дополнительно назначают иммунодепрессанты: циклофосфамид, азатиоприн, хлорамбуцил (лейкеран*), циклоспорин А. Помимо глюкокортикоидов и цитостатиков рекомендуют, особенно при люпус-нефрите, надропарин кальция (фраксипарин*), улучшающий микроциркуляцию, снижающий сосудистую проницаемость и активность комплемента, подавляющий внутрисосудистую коагуляцию.

Широкое распространение на практике получило применение противомалярийных средств. Хорошо известно воздействие этих препаратов на вирусную РНК. Противомалярийные препараты можно применять при различных поражениях кожи: хлорохин (делагил*) по 0,25–0,5 г/сут и гидроксихлорохин (плаквенил*) по 0,2 г. С целью снижения числа побочных реакций (токсического воздействия на систему крови и паренхиматозные органы) препараты назначают 5–7-дневными курсами с 2–5-дневными перерывами.

С целью нормализации метаболических процессов в клетках, периферического кровообращения и микроциркуляции применяют актовегин*. Препарат воздействует непосредственно на клеточный обмен путем стимулирования накопления кислорода и глюкозы, увеличивая клеточный энергетический обмен. Под влиянием препарата повышается дыхательная способность митохондрий, стимулируется накопление кислорода в тканях, усиливается транспорт глюкозы через клеточные мембраны. Препарат существенно ускоряет процесс заживления ран; отмечают анальгезирующий эффект. При различных формах красной волчанки его назначают по 200–400 мг 3 раза в сутки перед едой в течение 3–6 нед. При выраженных явлениях атрофии кожи показано применение 5% крема актовегин*.

Уместно применение доксиума®, кальция добезилата (доксихем*), доксилека®, пентоксифиллина (трентал*), нормализующих микроциркуляцию и снижение гипоксии в очагах поражения. Никотиновую кислоту можно назначать внутрь по 0,05–0,1 г 2–3 раза в сутки внутрь в течение 21–30 дней или внутримышечно в виде 1% раствора по 2–3 мл через день, на курс 8–10 инъекций. Одновременно с никотиновой кислотой или ее производными назначают пиридоксальфосфат (пиридоксальфосфат*) по 0,02 г 3–4 раза в сутки в инъекциях, кальция пантотенат по 0,1 г, оротовую кислоту (калия оротат*) по 0,5 г 3 раза в сутки, в течение 1 мес.

При различных формах заболевания используют нестероидные противовоспалительные средства (например, индометацин по 0,025 г 4 раза в сутки в течение 2–3 мес).

При лечении пациентов с различными формами красной волчанки целесообразно давать витамины, оказывающие противовоспалительное и фотодесенсибилизирующее действие. Показано введение рибофлавина по 5–10 мг 3 раза в сутки в течение 1–1,5 мес с последующим поддерживающим курсом поливитаминных препаратов, содержащим рибофлавин [Тищенко Л.Д. и др., 2003; Bak V.V., 2003]. Изучают эффективность цитокинового воздействия при СКВ [Насонов Е.Л., 2006; Kyttaris V.C. et al., 2005; Dooley M.A. et al., 2006].

При различных формах красной волчанки обязательно применяют фотозащитные средства. К ним относят ряд лекарственных препаратов, содержащих органические вещества (п-аминобензойная кислота и ее эфиры) и неорганические (окись цинка, двуокись титана, окись железа). По принципу действия фотозащитные средства делят на фотопоглощающие (фильтрующие), к которым относят в основном органические соединения, и фотоблокирующие (экранирующие) — в основном неорганические вещества.

Молочко «Фотодерм Макс»® предназначено для максимальной фотопротекции, чувствительной к солнцу кожи. Средство служит мощным фотопротектором ультрафиолетовых и лучей зон А и В благодаря инновационному соединению органических фильтров и первого «органического экрана» — тиносорб М®, абсорбирующий солнечные лучи как органический фильтр, не пенетрирующий в кожу и отражающий свет как неорганический экран. Помимо этого «Фотодерм Макс»® оказывает непрямое (антирадикальное) действие из-за наличия в его составе антиоксиданта витамина Е.

Молочко «Фотодерм Макс»® имеет индекс защиты, равный 100. Есть опыт применения [Самсонов В.А. и др., 2004] препарата на открытые и пораженные кожные

покровы каждый 2 ч дневного времени. Молочко легко наносится, не вызывает чувство стянутости или другого дискомфорта, имеет нейтральный запах, цвет сохраняется только в момент нанесения на кожу (так называемый контроль нанесения для определения границ покрытия), а через 0,5–1 мин матовость окраски исчезает, не оставляя следа.

Подытоживая сказанное, отметим, что с применением глюкокортикоидов, иммуносупрессантов, сосудистых препаратов, нефторированных гормонов, фотоденсенсибилизирующего и антицитокинового воздействия наметился успех в комплексном лечении, расширился диапазон диагностических методов оценки активности и прогноза течения заболевания, вызывая оптимизм в возможностях современных технологий [Yoldblatt F. et al., 2005].

СКЛЕРОДЕРМИЯ

Склеродермия — полисиндромное хроническое, относительно редкое заболевание, характеризующееся только очаговым поражением кожи при локализованной, ограниченной форме, диффузно-склеротическим фиброзом кожи и опорно-двигательного аппарата с поражением внутренних органов и возможным вовлечением в патологический процесс в пищеварительном тракте, легких, сердца, почек при системном варианте течения, что сопровождается вазоспастическими нарушениями по типу синдрома Рейно [Medsger T.A., Masi A.T., 1972; Haers P.E., Sailer H.F., 1995; Anderson M.E. et al., 2007].

Женщины страдают в 7 раз чаще этим заболеванием, чем мужчины. У детей и у лиц старше 45 лет преобладание женского пола менее выражено [Wardrop R.W., Heggie A.A., 1987].

Системная склеродермия

Существуют две формы системной склеродермии: лимитированная и диффузная. При лимитированной форме поражение кожи ограничено областью лица (маскообразное лицо, симптом «кисета») и дистальных отделов конечностей (плотный отек кистей и стоп, акросклероз). Возможны кальциноз, телеангиэктазия, склеродактилия, дигитальные рубчики и язвы. При диффузной форме развивается генерализованное склерозирование кожи лица, туловища и конечностей. Поражение кожи часто билатеральное, симметричное. У 95–100% пациентов наблюдают феномен Рейно; выявляют вовлечение в патологический процесс внутренних органов: легких, пищеварительного тракта, сердца, почек и др. При биомикроскопии ногтевого ложа у 90% больных обнаруживают расширение и редукцию капилляров ногтевого ложа с формированием «бессосудистых» полей. В анализе крови у 95% больных выявляют в умеренном титре антинуклеарного фактора, у 50% — повышенную СОЭ, гипохромную анемию, снижение гематокрита. При лимитированной форме выявляют антитела к центромерам, при диффузной форме — антитела к топоизомеразе I (антигену Scl-70).

Механизм возникновения склеродермии сложен и еще полностью не выяснен. В основе заболевания — поражение соединительной ткани с преобладанием фиброза и микроангиопатий аутоиммунного генеза, сопровождающихся усиленным синтезом экстрацеллюлярного матрикса с избыточным отложением коллагена (I, III, IV, и VII типов), фибронектина, гликозаминогликанов и протеогликанов в интерстиции и в интиме артериол и артерий. Фиброз обнаруживают и в видимо здоровых тканях. Такие процессы — результат межклеточного взаимодействия цитокинов с матриксом.

Современная гипотеза патогенеза системной склеродермии основана на иммунологических и сосудистых изменениях под влиянием активированных фибробластов эффекторными клетками, и формировании периваскулярной мононуклеарной

инфильтрации [Leroy E.C., 1972]. Развитие мононуклеарной инфильтрации, предшествующей фиброзу тканей, происходит под влиянием активации трансформирующего фактора роста β, стимулирующего образование коллагена. Фибробласты кожи больных продуцируют повышенное количество мРНК для синтеза трансформирующего фактора роста β. Предполагается, что трансформируюший фактор роста β3 играет важнейшую роль в патогенезе кальциноза, часто возникающего у больных с системной склеродермией [Ota H. et al., 1995].

В сыворотке крови больных системной склеродермией содержится повышенное содержание гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, понижающего уровень мРНК и синтез коллагена I типа, увеличивая продукцию протеинов экстрацеллюлярного матрикса, фибронектина и тенасцина [Jonathan L. et al., 2001].

Установлено, что на ранних стадиях заболевания у пациентов с длительностью процесса до 2 лет преобладает мононуклеарный инфильтрат вокруг сосудов и придатков кожи. Затем в нем появляются CD4 Т-лимфоциты, макрофаги, эозинофилы, базофилы, мастоциты и В-лимфоциты, активно секретирующие различные цитокины, вызывая формирование фиброза [Tokano Y. et al., 2005].

В прогрессировании и тяжелом течении склеродермии важная роль отводится полиморфизму гена *COL1A2*, кодирующего синтез коллагена I типа и трансформирующего фактора роста β1 [Kypriotou M. et al., 2007].

Некоторые исследователи указывают на роль цитомегаловирусной инфекции как пускового аутоиммунного механизма. Есть предположение о роли органических растворителей и других химических агентов в его развитии [Jimenez S.A., Derk C.T., 2004; Farrant P.B. et al., 2004].

Выдвинута концепция микрохимизма (циркуляция клеток плода в крови матери) как триггер аутоиммунных процессов в присутствии «чужеродного агента» [Bianch D.W., 2000; Jimenez S.A., Derk C.T., 2004].

Развитие почечного системного склероза в ряде случаев связывают с непереносимостью рентгеноконтрастных веществ, приводящих к хронической почечной недостаточности [Galan A. et al., 2006; Boyd A.S. et al., 2007].

У больных системной склеродермией установлена повышенная активность Т-хелперов 2-го типа (Th2), продуцирующих интерлейкин-4 (ИЛ-4), стимулятор фибробластов и синтеза коллагена на фоне понижения содержания γ-интерферона, ингибирующего синтез коллагена и стимулирующего образование Т-хелперов 1-го типа (Th1). Выявленное нарушение регуляции фибробластами выработки цитокинов рассматривают как один из механизмов формирования фиброза [Benveniste E.N., Benos D.J., 1995].

При склеродермии фибробласты избыточно продуцируют фактор роста соединительной ткани (*Connective tissue growth factor*, CTGF) по сравнению с обычными фибробластами. Они менее чувствительны к ФНО-α, который в норме супрессирует продукцию фактора роста соединительной ткани [Fonseca C. et al., 2007].

Аномалии сосудов тоже участвуют в патогенезе склеродермии [Strehlow D. et al., 1999]. Перициты, гладкомышечные клетки капилляров и венул, синтезируют матричные компоненты и фибробласт-активирующие цитокины. Их можно рассматривать как медиаторы вазоспастического феномена в формировании патологического процесса при склеродермии [Yamamoto T., Nishioka K., 2005].

Сужение артерий и артериол происходит в результате пролиферативных изменений интимы и воспаления клеточной стенки под влиянием медиаторов васкулярных нарушений (эндотелины, оксид азота — NO, нейральные, гуморальные и воспалительные медиаторы), что ведет к гипоксии [Wilson R.H. et al., 1967; Korn, 1990; Welsh K.L., Briggs D.C., 1990].

Среди основных иммунологических аномалий важнейшие: выработка антител к РНК-полимеразе III (методика ELISA system), к фосфолипидам (высокая часто-

та антифосфолипидного синдрома среди больных системной склеродермией), к топоизомеразе II [Kazuhiko T. et al., 2003; Genth E., Krieg T., 2006].

В системной склеродермии выделяют две основные формы [Masi A.T., 1988].

При диффузной форме симметрично вовлекается кожа лица, туловища, дистальных и проксимальных отделов конечностей, быстро прогрессируют поражения внутренних органов (рис. 9-7–9-10).

Вторая форма — лимитированная склеродермия имеет более благоприятное течение, медленно прогрессирует. Поражение кожи ограничено руками и лицом; внутренние органы поражаются в меньшей степени.

В типичном случае лимитированной склеродермии феномен Рейно может присутствовать несколько лет, без прогрессирования основного заболевания.

Также выделяют еще одну разновидность этого заболевания «CREST-синдром», что означает: «*Calcinosis cutis, Raynauds phenomenon, Esophageal dysmotility with dysphagia, Sclerodactyly, Telangiectases*» [Veloyos E.E. et al., 1979].

Иногда к отдельным формам системной склеродермии относят в сочетании с другими аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунный тиреоидит, дерматомиозит, ревматоидный артрит, синдром Гужеро–Шегрена, СКВ) перекрестную форму (*Overlap syndromes SSc*) [Caramaschi P. et al., 2007].

Системная склеродермия с преимущественным поражением внутренних органов, без кожных манифестаций — висцеральная (*Sine scleroderma*) [Fischer A. et al., 2007].

Ювенильную форму системной склеродермии рассматривают как редкую форму заболевания у пациентов до 16 лет. Менее 10% случаев регистрируют до 20 лет, менее 2% — до 10 лет. При ювенильной форме отмечают более тяжелое течение феномена Рейно, хотя поражения внутренних органов и продукция антител менее выражены, чем у взрослых пациентов [Szamosi S. et al., 2005].



Рис. 9-7. Диффузная склеродермия (наблюдение проф. Ю.С. Бутова).



Рис. 9-8. Диффузная склеродермия (наблюдение проф. Ю.С. Бутова).



Рис. 9-9. Синдром Рейно на кисти (наблюдение проф. Ю.С. Бутова).

Различают три основных варианта течения системной склеродермии: острое (сравнительно редкое), подострое и хроническое, различающиеся активностью и быстротой прогрессирования процесса, степенью выраженности, характером периферических и висцеральных проявлений болезни [Гусева Н.Г., 1998].

Нередко поражается опорно-двигательная система. Отмечают наличие неспецифических суставных болей, которые могут перейти в артрит или вызывать дискомфорт в связках и мышцах [Klippel J., 1997]. Подвижность суставов, например суставов кисти, может быть ограничена кальцинозом (дающим возможность иногда диагностировать системную склеродермию на основании результатов рентгенографии) и склерозом кожи (ревматоидоподобный артрит и периартрит с развитием контрактур). Возможно сочетание системной склеродермии с ревматоидным артритом [Valentini G., Black C., 2002], миопатии — миозиты и полимиозиты [Olsen N.J. et al., 1996]. Поражение опорно-двигательного аппарата проявляется остеолизом и кальцинозом, что, наряду с поражением кожи и синдромом Рейно, создает картину свойственного для системной склеродермии периферического симптомокомплекса. Характерна склеродактилия. Трофические нарушения могут приводить к остеолизу (чаще — ногтевых фаланг). Кальциноз мягких тканей, преимущественно в области пальцев рук и периартикулярно (синдром Тибьержа–Вейссенбаха), встречается в 25% случаев и служит важным диагностическим критерием [Гусева Н.Г., 2000].



Рис. 9-10. Синдром Рейно на нижней конечности (наблюдение проф. Ю.С. Бутова).

При обследовании функции легких отмечают некоторое ухудшение вентиляции почти у всех пациентов с системной склеродермией [Steen V.D., 2005]. У некоторых пациентов развивается легочная гипертензия или увеличение давления в легочных артериях. Состояние может прогрессировать и приводить к пневмофиброзу, а в итоге — к сердечной недостаточности правых отделов сердца. Раннее проявление легочных изменений — снижение дыхательного объема легких.

Другие осложнения: аспирационная пневмония, неспецифическая (аутоимунная) интерстициальная пневмония, легочное кровотечение, пневмоторакс [Klippel J., 1997].

Наблюдают фиброзирование и поражение мелких сосудов сердца с нарушением микроциркуляции, приводящих к развитию зон ишемии и некоронарогенному кардиосклерозу. Это способствует гипертрофии сердца, нарушению ритма и проводимости, снижению сократительной функции миокарда, скрытой сердечной недостаточности. При поражении эндокарда клапанов сердца может развиться склеродермический, чаще митральный, порок. Могут возникать не резко выраженный перикардит и плевроперикардиальные спайки [Deswal A. et al., 2008].

Встречают стоматологические симптомы, включающие ксеростомию, микростомию, идиопатическую резорбцию зубов и костей, эрозии и другие поражения, вызванные гастроэзофагальным рефлюксом. При эндоскопии наблюдают стриктуру пищевода над входом в желудок, отражая состояние хронического гастро-

эзофагального рефлюкса. Это наиболее частая причина дисфагии, затруднения глотания, при склеродермии. При диффузной склеродермии в патологический процесс может быть вовлечен любой отдел пищеварительного тракта [Sallam H. et al., 2006].

Наиболее часто возникают поражения пищевода — рефлюксный эзофагит, который может быть осложнен стриктурой пищевода [Rose S. et al., 1998]. На начальном этапе процесса наиболее эффективные препараты — ингибиторы H^+, K^+-АТФазы для подавления кислотопродукции [Hendel L. et al., 1992], но может понадобиться бужирование при возникновении стриктуры [Sallam H. et al., 2006]. Может, напротив, возникнуть дилатация — эзофагит Барретта (Barrett). Может быть вовлечена тонкая кишка, что ведет к мальабсорбции. При вовлечении толстой кишки может возникнуть псевдообструкция или ишемический колит [Klippel J., 1997].

Редкое осложнение — киста с воздухом в стенке кишки, дивертикул кишки и пищевода, фиброз печени.

Может возникнуть желудочная антральная васкулярная эктазия. Пролиферация кровеносных сосудов пилорического отдела и дна желудка. Желудочная антральная васкулярная эктазия может вести к кровотечению и к железодефицитной анемии [Rose S. et al., 1998].

Поражение почек при склеродермии — плохой прогностический признак и нередко причина смерти больных [Ruangjutipopan S. et al., 2002].

Наиболее грозное осложнение поражения почек при склеродермии — ренальный криз. Его симптомы: злокачественная гипертензия, гипернатриемия, азотемия, микроангиопатическая гемолитическая анемия, протеинурия [Steen V.D., 1994].

В прошлом ренальные кризы почти всегда приводили к летальному исходу [Steen V.D., 1994]. На сегодняшнем этапе используют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [Rhew E.Y., Barr W.G., 2004; Steen V.D., Medsger T.A., 2000], хотя многие пациенты рефрактерны к лечению, что ведет к почечной недостаточности. Почти у 10% всех пациентов развивается почечный криз [Jimenez S., Koenig A.S., 2006]. Очень часто таким пациентам необходима трансплантация почки [Pham P.C. et al., 2005].

Неврологическая и эндокринная симптоматика связана с сосудистыми и фиброзными изменениями. Наблюдают цереброваскулярную патологию, поражение периферической нервной системы. Аутоиммунную патологию часто встречают при перекрестной форме. Общие проявления: потеря массы тела, слабовыраженная лихорадочная реакция.

Ограниченная склеродермия

Синонимы: локализованная склеродермия, очаговая склеродермия, морфеа.

Ограниченная склеродермия — хроническое заболевание, характеризующиеся появлением на коже воспалительно-склеротических очагов без вовлечения в патологический процесс внутренних органов. Заболеваемость ограниченной склеродермии составляет 27 на 1 000 000 населения в год [Peterson L.S. et al., 1997]. Первые упоминания о болезни, сопровождающейся уплотнением кожи, найдены в трудах Гиппократа и Галена. Считают, что название «склеродермия» предложил французский врач Elie Gintrac [1847], а термин «морфеа» ввел Erasmus Wilson [1867].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология ограниченной склеродермии не известна. Среди основных гипотез этиопатогенеза рассматривают генетическую, инфекционную и аутоиммунную.

Ограниченную склеродермию относят к мультифакториальным заболеваниям с полигенным наследованием. Генетическая предрасположенность к склеродер-

мии может реализоваться при воздействии различных неблагоприятных экзо- и эндогенных факторов: инфекционных, физических, химических, соматических [Vierra E., Cunningham B.B., 1999]. Описано развитие ограниченной склеродермии у родственников больных, однако семейные случаи сравнительно редки (Довжанский С.И., 1979; Яговдик Н.З., Качук М.В., 1992; Мордовцев В.Н. и др., 2002; Iranzo P. et al., 2001]. Есть данные об ассоциации заболевания с антигенами HLA DR2, A3 и B7 [Kuhnl P. et al., 1989].

Роль различных инфекций в возникновении склеродермии до сих пор спорна. Так, предполагают, что она связана с вирусной инфекцией Эпштейна–Барр [Longo F. et al., 1993]. М.Н. Никитиной [1980] в цитоплазме эндотелиальных и периваскулярных клеток капилляров кожи больных прогрессирующей склеродермией обнаружены тубулоретикулярные структуры, морфологически идентичные тяжам РНК парамиксовирусов. В нескольких работах показана ассоциация ограниченной склеродермии с Лайм-боррелиозом [Самсонов В.А. и др., 1996; Aberer E. et al., 1985; Buechner S.A., 1993]. Однако другие исследователи не выявили взаимосвязи заболевания с боррелиозной инфекцией [Lecerf V. et al., 1989; Wienecke R. et al., 1995; Dillon W.I. et al., 1995; Fan W. et al., 1995; Colome-Grimmer M.I. et al., 1997].

В последние годы наиболее признана аутоиммунная гипотеза заболевания. В исследованиях у пациентов с ограниченной склеродермией установили нарушения как клеточных, так и гуморальных механизмов иммунной регуляции [Ghersetich I. et al., 1994 и 1998; Lehman T.J.A., 1996; Vierra E., Cunningham B.B., 1999]. Большое значение в развитии склеротических изменений имеет активация Т-клеточного звена иммунитета [Amento E.P., 1998; Hunzelmann N. et al., 1998; Farrel A.M. et al., 1999]. Показано, что клеточная инфильтрация кожи служит одним из ранних признаков склеродермии [Fleischmajer R., Nedwich A., 1986]. Клеточные инфильтраты содержат лимфоциты, плазматические клетки, гистиоциты и эозинофилы. Основную долю инфильтратов составляют Т-клетки, главным образом $CD4^+$ [Aberer E. et al., 1991]. Помимо нарушений клеточных иммунных механизмов, при ограниченной склеродермии наблюдают признаки дисрегуляции гуморального иммунитета. Так, у 23–80% больных обнаруживают антинуклеарные антитела, высокий титр которых служит признаком более тяжелого течения заболевания [Takehara K. et al., 1993; Rosenberg A.M. et al., 1995; Scharffetter K. et al., 1990]. Есть данные об обнаружении у больных антигистоновых антител [Sato S. et al., 1993], антител к циркулирующему рецептору Fcγ [Davis K. et al., 1995], Th/T0 и U1 рибонуклеопротеинам [Yamane K. et al., 2001], односпиральной ДНК, митохондриальному 2-оксо-ацидегидрогеназному комплексу. Наличие антител подтверждает аутоиммунную природу заболевания. Кроме того, в крови больных могут выявить эозинофилию, гипергаммаглобулинемию (IgG, IgM и IgA), ревматоидный фактор (в 20–40% случаев), циркулирующие иммунные комплексы.

Характерным признаком ограниченной склеродермии служит повышенное образование и отложение в коже и подлежащих тканях коллагена и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Установлено, что фибробласты, выделенные из кожи больных склеродермией, синтезируют повышенное количество коллагена I, III и YI типа, а также гликозаминогликанов, фибронектина и остеонектина [Vuorio T. et al., 1987 и 1991; Black C.M., 1999]. Полагают, что активация фибробластов обусловлена цитокинами, высвобождаемыми лимфоцитами и эндотелиальными клетками [Fleischmajer R. et al., 1983; Mauch C. et al., 1993; Amento E.P., 1998]. Профиброзным действием обладают такие сигнальные молекулы, как трансформирующий фактор роста-β, факторы роста фибробластов, инсулиноподобные факторы роста, факторы роста соединительной ткани, ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6 [Scharffetter K. et al., 1990; Liu B., Connoly M.K., 1998]. Воздействие этих медиаторов приводит к формированию фиброгенного фенотипа фибробластов, синтезирующих повышенное количество коллагена [Black C.M., 1995 и 1999;

Laxer R.M., Feldman B.M., 1997; Salmon-Ehr V. et al., 1998]. Помимо нарушения синтеза коллагена в коже больных изменены и процессы его деградации. Установлено, что отложение коллагена в очагах склероза сопровождается снижением продукции и активности матричной металлопротеиназы 1 (интерстициальной коллагеназы), фермента деструкции коллагена [Brady A.H., 1975; Takeda K. et al., 1994].

На всех стадиях заболевания диагностируют сосудистые расстройства [Kobayasi T., Serup J., 1985]. Повреждение интимы сосудов с активацией эндотелиальных клеток считают одним из пусковых звеньев в развитии микроциркуляторных расстройств, приводящих к агрегации тромбоцитов, пролиферации мышечных клеток интимы, повышению сосудистой проницаемости, адгезии лейкоцитов и последующей миграции их в ткани с выделением клеточных факторов — медиаторов фиброгенеза.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Существует несколько десятков классификаций ограниченной склеродермии, однако ни одну из них не считают общепризнанной. Большинство авторов выделяют две основные формы заболевания: бляшечную (морфеа) и линейную. К линейной склеродермии относят полосовидную (лентообразную), саблевидную («удар саблей») формы и прогрессирующую гемиатрофию лица (болезнь Парри–Ромберга). Существуют более редкие клинические разновидности: склероатрофический лихен Цумбуша (болезнь «белых пятен»), атрофодермия Пазини–Пьерини, генерализованная, подкожная, узловатая (келоидоподобная), буллезная, пансклеротическая инвалидизирующая. Следует иметь в виду, что у одного больного могут быть проявления одновременно нескольких форм ограниченной склеродермии. Некоторые авторы склероатрофический лихен Цумбуша, атрофодермию Пазини–Пьерини и прогрессирующую гемиатрофию лица (болезнь Парри–Ромберга) считают самостоятельными нозологическими заболеваниями.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Очаги склеродермии в своем развитии проходят три стадии:

- эритемы и отека;
- уплотнения (склероза);
- атрофии кожи.

Заболевание, как правило, начинается с появления на коже розовых, розовато-сиреневых, лividных или гиперпигментированных пятен округлой и/или полосовидной формы, иногда с отеком. В дальнейшем, в стадии склероза, в очагах поражения формируется выраженное уплотнение и утолщение кожи цвета слоновой кости с гладкой поверхностью и характерным восковидным блеском. По периферии очагов часто наблюдают воспалительный венчик лилового или розовато-фиолетового цвета, служащий показателем активности процесса. В местах поражения кожа плохо собирается в складку, потоотделение уменьшено или отсутствует, нарушается функция сальных желез и рост волос. В стадию атрофии в очагах склеродермии развивается атрофия кожи и/или подлежащих тканей, развиваются телеангиэктазии и стойкая гипо- или гиперпигментация.

Кроме кожи, в патологический процесс могут быть вовлечены подлежащие ткани: подкожная клетчатка, фасции, мышцы. Больные иногда жалуются на зуд, болезненность, чувство покалывания и стянутости кожи, ограничение движений в суставах, изменение объема и деформацию тканей в пораженных участках тела.

Бляшечная склеродермия характеризуется появлением на коже пятен или бляшек округлой формы, проходящих в своем развитии все три стадии заболевания (см. рис. 9-11). Очаги поражения обычно расположены на туловище и конечностях.



Рис. 9-11. Бляшечная склеродермия: на левой молочной железе — очаг уплотнения кожи в виде бляшки восковидно-желтого цвета, окруженной розовато-фиолетовым венчиком (наблюдение проф. В.А. Волнухина).

При линейной (полосовидной) склеродермии на коже формируется линейный склероз, локализованный, как правило, на одной половине тела или по ходу нервно-сосудистого пучка. Очаги поражения чаще всего возникают на лице, скальпе, конечностях (рис. 9-12). Линейная склеродермия на лице и волосистой части головы обычно напоминает удар саблей (форма «удар саблей») и выглядит в виде плотного тяжа склерозированной кожи, на которой отсутствует рост волос. Со временем поверхность очага сглаживается, образуя западение, обусловленное атрофией кожи, мышц и костной ткани (рис. 9-13).

Прогрессирующая гемиатрофия лица (болезнь Парри–Ромберга) отличается от других форм прогрессирующей атрофией половины лица, проявляющейся преимущественно дистрофическими изменениями кожи, подкожной клетчатки, мышц, лицевого скелета. Указанные симптомы могут сочетаться с другими проявлениями ограниченной склеродермии, а также с различными неврологическими нарушениями, включая эпилепсию.

При склероатрофическом лихене Цумбуша (болезнь «белых пятен», каплевидная склеродермия) участки поражения представлены перламутрово-белыми папулами или бляшками с блестящей поверхностью, иногда сливающимися в очаги с фестончатыми очертаниями и четкими границами (рис. 9-14). Кожа в таких очагах атрофирована, легко собирается в складку по типу «смятой папиросной бумаги». Поражения расположены обычно на шее, туловище, в аногенитальной области.

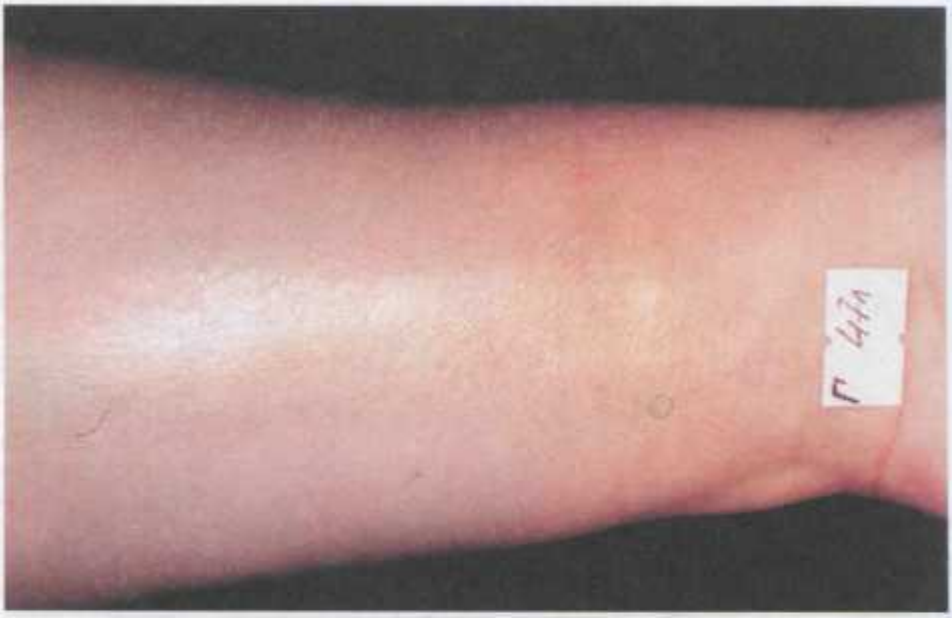


Рис. 9-12. Линейная склеродермия: на левом предплечье заметен полосовидный очаг уплотнения кожи цвета слоновой кости (наблюдение проф. В.А. Волнухина).



Рис. 9-13. Удар сабли (Coup de sabre) (наблюдение проф. В.А. Волнухина).



Рис. 9-14. Склероатрофический лихен: на спине — перламутрово-белая бляшка с четкими границами. Кожа на ней атрофирована, видны подкожные кровоизлияния (наблюдение проф. В.А. Волнухина).

Главная черта генерализованной склеродермии — появление обширных сливающихся очагов поражения (рис. 9-15), захватывающих несколько областей тела (лицо, как правило, не поражено).

Идиопатическую атрофодермию Пазини–Пьерини считают абортивным вариантом ограниченной склеродермии. Она проявляется длительно существующими, несколько западающими очагами коричневого или серо-коричневого цвета с фиолетово-сиреневым оттенком без признаков уплотнения кожи. Очаги расположены чаще всего на туловище и верхних конечностях.

При подкожной склеродермии образуются глубокие очаги уплотнения, с вовлечением в патологический процесс подкожно-жировой клетчатки, а в некоторых случаях — и мышечные ткани. Кожа над ними гиперпигментирована или не изменена.

Узловатая (келоидоподобная) склеродермия характеризуется образованием на коже единичных или множественных узелков или узлов, внешне напоминающих келоидные рубцы. Очаги поражения



Рис. 9-15. Генерализованная склеродермия: на коже — обширные сливающиеся очаги поражения, захватывающие 60% поверхности тела (наблюдение проф. В.А. Волнухина).

развиваются, как правило, у пациентов, не имеющих склонности к развитию келоидов; их появление не связано с предшествующей травмой. Высыпания телесного цвета или гиперпигментированы; локализованы чаще всего на шее, туловище, верхних конечностях. При гистологических исследованиях диагностируют типичные черты келоида и склеродермии.

Пансклеротическая инвалидизирующая склеродермия — наиболее тяжелая форма заболевания, поражающая все слои кожи и подлежащих тканей вплоть до костей. Эту форму чаще наблюдают у детей и подростков. Она характеризуется глубоким фиброзом кожи, подкожно-жировой клетчатки, мышц, сухожилий, фасций и костей, развитием контрактур суставов, деформацией конечностей и длительно существующими язвами. Как правило, быстро прогрессирует. Резистентна к лечению и нередко заканчивается фатальным исходом [Stücker M. et al., 1999; Henderson S.L., 2004; Lopez E.F. et al., 2006].

Буллезная склеродермия — редкая разновидность ограниченной склеродермии и чаще встречается у женщин в период менопаузы. При данной форме у больных в области очагов индурации и склероза кожи возникают пузыри с прозрачным содержимым, нередко сопровождающиеся геморрагиями. Буллезные высыпания могут появляться самопроизвольно, без видимой причины, или в результате травмирования кожи. Возникновение пузырей связывают с лимфатической обструкцией, вызванной склерозом или выделением основного белка из эозинофилов.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

В начале заболевания в дерме наблюдают воспалительную реакцию различной интенсивности. Эпидермис обычно изменен мало. Дерма отечна, содержит утолщенные коллагеновые пучки и умеренно выраженные воспалительные инфильтраты из лимфоцитов и плазматических клеток, расположенных периваскулярно [Jaworsky C., 1997]. Стенки сосудов утолщены, просветы сужены, иногда облите-

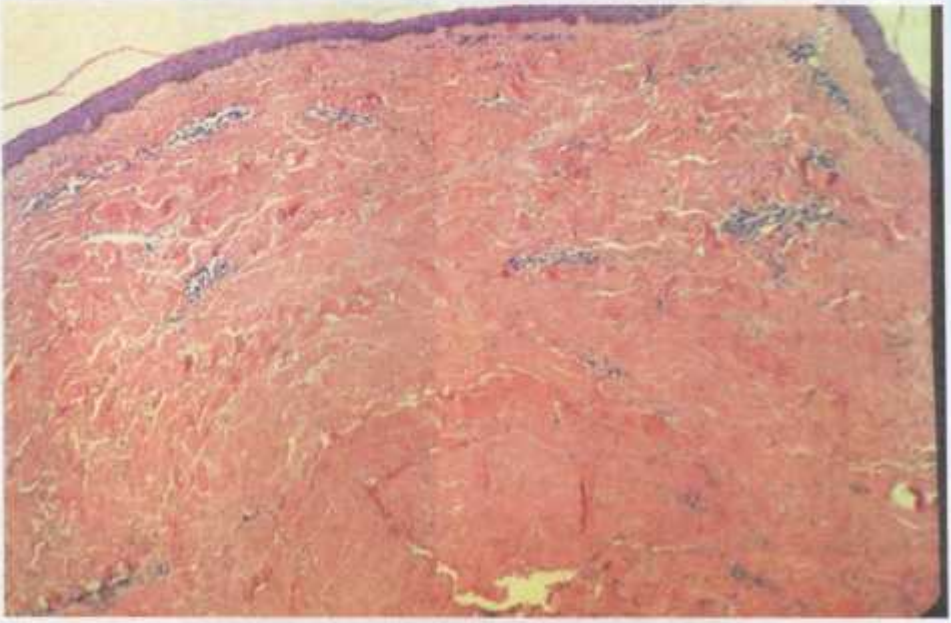


Рис. 9-16. Гистологический препарат кожи из очага бляшечной склеродермии: неравномерная толщина и атрофия эпидермиса, в дерме коллагеновые волокна имеют вид толстых, плотно прилегающих друг к другу пучков с признаками гомогенизации. Окраска гематоксилин–эозином. Увеличено в 50 раз (наблюдение проф. В.А. Волнухина).

рированы. Общее число капилляров уменьшено, некоторые из них компенсаторно расширены. Количество эластических волокон уменьшено [Ghersetich I. et al., 1994]. Придатки кожи исчезают вследствие компрессии окружающего коллагена. Толщина подкожной клетчатки уменьшена. Трабекулы, разделяющие подкожную клетчатку, утолщены из-за воспалительной инфильтрации и отложения нового коллагена [Fleischmajer R., Nedwich A., 1972]. Обширные участки подкожно-жировой клетчатки замещены вновь сформированным коллагеном, состоящим из тонких волокон [Thiers B.H., Dobson R.L., 1986; Arnold H.L. et al., 1990].

В более поздних стадиях эпидермис атрофичный или нормальный. Воспалительные инфильтраты уменьшаются или исчезают полностью. Пучки коллагеновых волокон тесно упакованы, в сосочковом слое гомогенизированы (рис. 9-16). Наблюдают дезорганизацию коллагена с превращением в бесклеточную, очень грубую склеротическую ткань (Ивановская Т.Е., Леонова Л.В., 1989]. Придатки кожи атрофичны, окружены вновь образованным коллагеном. Кровеносных сосудов мало, они имеют утолщенную фиброзную стенку и суженный просвет [Jaworsky C., 1997].

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз ставят на основании жалоб, данных анамнеза и характерной клинической картины заболевания. Необходимо выяснять возможную связь заболевания с избыточной инсоляцией, переохлаждением, стрессом, приемом лекарств, оперативным вмешательством, укусом клещей, наличием контакта с растворителями, использованием силиконовых протезов. Больных должны наблюдать врач-дерматовенеролог и консультировать для исключения сопутствующей патологии другие специалисты. При подозрении на системную склеродермию или другое системное заболевание соединительной ткани показана консультация ревматолога. В сомнительных случаях проводят биопсию кожи с последующим гистологическим исследованием.

Специфических маркеров ограниченной склеродермии не найдено. В качестве дополнительных методов исследования рекомендуют проводить:

- анализ крови на антинуклеарные антитела (наличие которых свидетельствует о более тяжелом течении заболевания);
- антицентромерные антитела и антитела к топоизомеразе I (для исключения системной склеродермии);
- обследование на боррелиоз;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек;
- электрокардиография;
- рентгенография органов грудной клетки или областей деформации скелета.

Больным прогрессирующей гемиатрофией лица (болезнь Парри–Ромберга) необходимо исключить неврологические нарушения, с этой целью проводят рентгенографию черепа, электроэнцефалографию, компьютерную и магнитно-резонансную томографию.

Ограниченную склеродермию обычно дифференцируют с другими склеротическими и склеродермоподобными заболеваниями.

Диффузный эозинофильный фасциит (болезнь Шульмана) обычно встречается у мужчин среднего возраста (у детей бывает редко). Заболевание развивается внезапно, часто совпадает с избыточной физической нагрузкой или переохлаждением. Возможны продромальные явления в виде лихорадки, миалгий, артралгий. Поражения кожи обычно симметричные, обычно локализованы на предплечьях и голенях с распространением на плечи, бедра, туловище. Лицо, кисти и стопы, как правило, не поражаются. При осмотре определяют отек, выраженное уплотнение кожи и подлежащих мягких тканей, в ряде случаев — болезненность. Фиолетовый венчик вокруг очагов уплотнения и атрофия кожи отсутствуют. Больных беспокоят

мышечные боли при движении, чувство стягивания кожи. Хорошие результаты наблюдают при назначении глюкокортикоидов. Симптомы заболевания в процессе лечения быстро регрессируют. При гистологическом исследовании обнаруживают увеличение и утолщение подкожных и межмышечных фасций вследствие развития фиброза, отека и инфильтрации их эозинофилами, плазматическими клетками и лимфоцитами. Характер патологического процесса больше воспалительный, чем склеротический. В общем анализе крови выявляют эозинофилию, гипергаммаглобулинемию (IgG и IgM), у 50% больных — повышенную СОЭ.

Склередема взрослых (болезнь Бушке) развивается у взрослых, у детей бывает редко. Внезапно после перенесенной респираторной инфекции или травмы, иногда на фоне сахарного диабета, у пациентов возникает прогрессирующий отек, индурация кожи и подкожной клетчатки, вследствие чего мягкие ткани становятся деревянистой плотности. Поражает преимущественно верхнюю часть тела: лицо, шею, плечевой пояс, проксимальные отделы верхних конечностей, верхнюю часть туловища. Кожа плотная, напряженная, восковидная, при надавливании ямка не остается. Лицо выглядит маскообразным, морщины и мимика исчезают. Кожа сохраняет обычную окраску или слегка гиперемирована. Заболевание может регрессировать спонтанно в течение 6–24 мес, но иногда приобретает хроническое течение. В гистологических препаратах процесс локализован преимущественно в глубоких слоях дермы и в подкожной клетчатке. Дерма увеличена в несколько раз по сравнению с нормальной кожей, коллагеновые пучки утолщены. По всей толще дермы наблюдают отек, в результате чего коллагеновые пучки выглядят расщепленными, а эластические волокна — фрагментированными. На ранних стадиях заболевания между коллагеновыми пучками выявляют большое количество мукополисахаридов (преимущественно гиалуроновой кислоты), определяемых по положительной реакции с коллоидным железом, толуидиновым синим или альциановым синим. Заболевание ассоциировано с моноклональной гаммапатией, преимущественно IgG.

Склеромикседема характеризуется наличием сливающихся куполообразных лихеноидных папул, возвышающихся инфильтратов с бугристой поверхностью, диффузной индурацией кожи лица, ушных раковин, туловища и конечностей. Кожа становится натянутой, малоподвижной. Волосяные фолликулы расширены и втянуты (симптом «апельсиновой корки»). Возможен интенсивный зуд, ограничение движений в конечностях. В связи с отложением гликозаминогликанов в других органах могут развиваться висцеропатии и неврологические нарушения. Лечение обычно малоэффективно. При гистологическом исследовании в пораженной коже обнаруживают диффузное утолщение и фиброз дермы, тогда как воспалительные явления выражены слабо. В верхних отделах дермы обнаруживают значительное отложение муцина.

Липодерматосклероз (гиподермит склеродермоформный, склерозирующий панникулит) встречается чаще у женщин среднего и старшего возраста с большой массой тела с заболеваниями вен нижних конечностей. На нижних конечностях появляется болезненная темно-красная эритема и/или индурация с четкими контурами и гиперпигментированным склеродермоподобным уплотнением кожи. Голени выглядят в виде перевернутой бутылки шампанского. В гистологических препаратах выявляют панникулит с некрозом адипоцитов внутри жировых долек, фиброз глубоких отделов дермы и перегородок подкожной клетчатки. В дерме обнаруживают методом прямой иммунофлюоресценции перикапиллярное отложение фибрина.

Склеродермоподобная форма хронической болезни «трансплантат против хозяина» развивается через 3 мес и более после пересадки костного мозга. На коже туловища и конечностей появляются лихеноидные и/или склеродермоподобные высыпания лилового или серо-бурого цвета, фолликулярный кератоз, очаги

выпадения волос, де- и гиперпигментации. Высыпания часто сопровождают болезненность, целлюлит, присоединение вторичной инфекции, ограничение движений в суставах, формирование контрактур, изъязвление и некроз отдельных участков. Возможно вовлечение в патологический процесс внутренних органов (ксероз слизистых оболочек, эзофагит, стриктуры пищевода, кератоконъюнктивит, поражение печени). В гистологических образцах обнаруживают гиперкератоз, утолщение зернистого слоя, акантоз и атрофию эпидермиса, вакуольную дегенерацию базальных кератиноцитов, периваскулярную инфильтрацию лимфоцитами, увеличенное содержание меланина. Склероз локализован в поверхностных отделах дермы. Наблюдают также разрушение волосяных фолликулов, закупорку протоков потовых желез. В ряде случаев в анализах крови выявляют лейкоцитоз, лимфопению, повышенный уровень аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, билирубина.

Диагноз смешанной или недифференцированной диффузной болезни соединительной ткани (*Overlap syndrom*) может быть поставлен в том случае, если у пациента в течение длительного времени наблюдают признаки двух и более диффузных болезней соединительной ткани (системной склеродермии, дерматомиозита, СКВ и др.). Тем не менее совокупность имеющихся симптомов не позволяет диагностировать какое-либо конкретное заболевание.

Склеродермоподобную форму базальноклеточного рака чаще встречают у больных старше 50 лет на лице (лоб, нос, ушные раковины) и открытых участках тела. На коже возникают одна или несколько склерозированных бляшек жемчужного или матово-белого цвета с четкими границами, плотной консистенцией и наличием телеангиэктазий. При гистологическом исследовании обнаруживают пролиферацию атипичных комплексов базалоидных клеток. Характерен инфильтрирующий рост и развитая соединительнотканная строма. Отростки опухоли, как правило, небольших размеров, внедряются далеко в окружающие ткани подобно щупальцам. Узкие тяжи базалоидных клеток «замурованы» в соединительную ткань склеродермоподобного вида. Палисадообразные структуры видны только в крупных тяжах и ячейках.

Реже ограниченную склеродермию дифференцируют с другими заболеваниями кожи, такими, как хронический атрофический акродерматит, келоидные и гипертрофические рубцы, липоидный некробиоз, поздняя кожная порфирия, саркоидоз, псевдопелада Брока, соединительнотканный невус, амилоидоз, синдром Вернера, фенилкетонурия, радиационный фиброз, панникулит, кольцевидная гранулема, а также с индуцированными склеродермоподобными состояниями, вызванными применением лекарств и пищевых добавок [блеомицин[R], менадиона натрия бисульфит (витамин К*), триптофан [L-триптофан*)], силиконовых протезов, контактом с химикатами (хлорвинил, органические растворители) и др.

Лечение

Лечение больных ограниченной склеродермией должно быть комплексным, с учетом возможных этиологических и патогенетических факторов, а также сопутствующих заболеваний. В комплексное лечение включают средства, обладающие противовоспалительным и антифиброзным действием, а также препараты, улучшающие микроциркуляцию и метаболические процессы в коже.

В отечественной дерматологической практике одно из основных лечебных средств, назначаемых при ограниченной склеродермии, — пенициллин [Жуков Б.И., 1955; Смелов Н.С., 1956; Брайцев А.В., Марзеева Г.И., 1974], хотя строгих научных доказательств его эффективности нет. Вводят пенициллин внутримышечно по 300 000–500 000 ЕД 3–4 раза в сутки или по 1 000 000 ЕД 2 раза в сутки, на курс 15–40 млн ЕД. Всего проводят 3–5 повторных курсов применения пенициллина с интервалом 1,5–4 мес.

При наличии индуративных изменений кожи эффективны ферментные препараты: гиалуронидаза (лидаза*) [Хмельницкий Р.Х., 1958; Рахманов В.А., Хмельницкий Р.Х., 1959; Данильянц Е.И., 1965], коллагеназа (коллализин*) [Довжанский С.И., Завьялов А.И., 1990], гиалуронидаза + азоксимер (лонгидаза*) [Дворников А.С. и др., 2006]. Гиалуронидазу вводят внутримышечно по 32–64 УЕ 1 раз в сутки ежедневно или через день, на курс 15–20 инъекций. Курсы повторяют через 2–4 мес, всего 3–5 курсов и более. Коллагеназу вводят внутримышечно по 500 КЕ ежедневно или в очаг поражения (при разведении 50–200 КЕ/мл), на курс — 8–20 инъекций.

Гиалуронидаза + азоксимер — ковалентный конъюгат фермента гиалуронидазы и иммуномодулятора полиоксидония. Этот препарат рекомендуют вводить внутримышечно по 3000–4500 МЕ 1 раз в 3 дня. Курс составляет 5–15 инъекций.

***Лонгидаза®** — оригинальный ферментный препарат, представляющий собой коньюгат гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем полиоксидонием.

Фармакологическое действие лонгидазы прежде всего обусловлено пролонгированной ферментативной (протеолитической) активностью. Лонгидаза проявляет противофиброзные свойства, ослабляет течение острой фазы воспаления, регулирует синтез медиаторов, повышает резистентность организма к инфекции. Препарат обладает хелатирующим, антиоксидантным противовоспалительным действием. Выраженные противофиброзные свойства лонгидазы обеспечиваются коньюгацией гиалуронидазы с носителем, что значительно увеличивает устойчивость фермента к денатурации, действию ингибиторов и обеспечивает способность препарата связывать стимуляторы синтеза коллагена (ионы железа, меди, гепарин и др). Лонгидаза обладает не только способностью деполимеризовать матрикс измененной соединительной ткани, но и подавлять реакцию, направленную на синтез компонентов соединительной ткани. Исследования показали, что лонгидаза не повреждает нормальную соединительную ткань.

При включении ЛОНГИДАЗЫ® 3000 МЕ № 10 в терапию больных с **ограниченной склеродермией** наблюдалось исчезновение или уменьшение венчика периферического роста, уменьшение площади, количества и глубины участков поражения, атрофии, индурации, дискомфорта и изменение цвета в очагах поражения в 93,3% случаев. В течение 30–45 дней лечения не было отмечено местных и общих побочных реакций, требовавших отмены препарата.

При остром, быстро прогрессирующем течении заболевания и выраженных воспалительных явлениях назначают преднизолон внутрь по 20–40 мг/сут в течение 3–12 нед [Машкиллейсон А.Л., 1990; Joly P. et al., 1994]. Применяют также обкалывание очагов поражения триамцинолоном в дозе 5 мг/мл 1 раз в месяц в течение 3 мес. При торпидных формах ограниченной склеродермии, резистентных к проводимому воздействию, назначают пеницилламин по 125–500 мг ежедневно или через день в течение 6–12 мес и более [Хамаганова И.В., 1988; Falanga V., Medsger T.A., 1990; van Bergen B.H. et al., 1997]. Возможно комбинированное применение пеницилламина с глюкокортикоидами.

У больных с умеренной тяжестью заболевания могут быть эффективны гидроксихлорохин или хлорохин соответственно по 200 мг или 250 мг 1–2 раза в сутки в течение 3–12 мес и более. В ряде случаев показано применение препарата пиаскледин 300* (экстракт неомыляемых фракций масел авокадо и сои) внутрь по 1 капсуле в сутки в течение 3–12 мес [Петрова И.Л., Шахнес И.Е., 1979], а также витамина Е [Фиешко Е.А., 1965] по 50–200 мг 2 раза в сутки в течение 20–40 дней. Для улучшения метаболических и регенераторных процессов в коже, особенно при наличии атрофии и эрозивно-язвенных дефектов, рекомендуют внутримышечные инъекции актовегина* по 2 мл/сут, 20–25 инъекций на курс [Хамаганова И.В. и др.,

* Печатается на правах рекламы.

1995]. Актовегин* принимают также внутрь по 1 таблетке 2–3 раза в сутки в течение 1–2 мес. Эффективен препарат мадекассол® (экстракт растения центелла азиатская — *Centella asiatica*), применяемый внутрь по 30–60 мг/сут в течение 1–3 мес.

Для компенсации микроциркуляторных нарушений в комплексное лечение включают сосудистые препараты, которые применяют в любой стадии заболевания в виде курсов продолжительностью 1–2 мес. Рекомендуют ксантинола никотинат внутрь по 75–150 мг 2–3 раза в сутки или внутримышечно по 300 мг (2 мл 15% раствора) 1 раз в сутки, на курс — 15–20 инъекций; пентоксифиллин по 100–200 мг 3 раза в сутки или 400 мг 1–2 раза в сутки; нифедипин по 10 мг 2–3 раза в сутки. Всего проводят 2–3 курса в год.

Одно из современных эффективных методов лечения склеродермии — воздействие псорален ультафиолетовым излучением зоны А, которую проводят фотосенсибилизаторами (как внутрь, так и с наружными) [Kerscher M. et al., 1996; Morison W.L., 1997; de Rie M.A., Bos J.D., 2000; Волнухин В.А. и др., 2003]. При применении пероральных фотосенсибилизаторов облучения начинают с дозы 0,25–0,5 Дж/см², увеличивая последующие дозы через каждые 2–3 сеанса на 0,25–0,5 Дж/см² до максимальной разовой дозы 3–6 Дж/см². При назначении наружных фотосенсибилизаторов облучения начинают с дозы 0,1–0,3 Дж/см², последующие разовые дозы увеличивают через каждые 2–3 сеанса на 0,1–0,2 Дж/см² до максимального значения 3,5–5 Дж/см². Облучения проводят 2–4 раза в неделю, всего на курс 30–80 процедур.

В последние годы разработан новый метод ультрафиолетового облучения при склеротических заболеваниях кожи с использованием ультрафиолетового излучения зоны А-1 диапазона с длиной волны 340–400 нм. В отличие от воздействия псорален ультрафиолетовым излучением зоны А ультрафиолетовое излучение зоны А-1 не требует применения фотосенсибилизаторов, обладает меньшим количеством побочных реакций и позволяет воздействовать на более глубокие слои кожи [Zanolli M., 2003]. Воздействие ультравиолетовым излучением зоны А-1 проводят малыми (20 Дж/см²) или средними (30–50 Дж/см²) дозами облучения с режимом 3–4 раза в неделю [Kerscher M. et al., 1998; Gruss C. et al., 2001; Camacho N.R. et al., 2001; Kreuter A. et al., 2002]. Курс составляет 30–40 процедур.

Воздействия псорален ультафиолетовым излучением зоны А и ультрафиолетовым излучением зоны А-1 оказывают как противовоспалительное, так и антифиброзное действие, и особенно эффективны на ранних стадиях заболевания [Sunderkötter C. et al., 2006]. Одним из доказанных механизмов действия длинноволнового ультрафиолетового излучения на склеротические изменения кожи служит индукция синтеза интерстициальной коллагеназы — матричной металлопротеиназы (MMP-1), вызывающей деградацию коллагена [Scharffetter K. et. al., 1991; Petersen M.J. et al., 1992; Herrmann G. et al., 1993; Stege H. et al., 1997].

Положительный эффект отмечен при назначении на очаги поражения фонофореза гиалуронидазы [Ведрова И.Н. и др., 1971; Диденко И.Г., 1978] или гидрокортизона (гидрокортизоновая мазь 1%*). Благоприятное действие оказывает электрофорез гиалуронидазы [Ананьева К.А., Вербенко Е.В., 1970]. В отдельных случаях может быть полезно низкоинтенсивное лазерное воздействие [Ковалев В.М., Кривенко З.Ф., 1989], которое назначают наряду с другими лечебными средствами. С этой целью обычно применяют облучение гелий-неоновым (длина волны 0,63 мкм) или инфракрасным (длина волны 0,89 мкм) лазером. Процедуры фонофореза, электрофореза и лазерного лечения проводят ежедневно или через день, на курс 8–15 сеансов. Курсы повторяют с интервалом 2–3 мес. Показано применение других физиотерапевтических методов: аппликаций озокерита или парафина, лечебных грязей, массажа, а также лечебной гимнастики.

Из наружных средств эффективны глюкокортикоидные мази (бетаметазон, гидрокортизон, клобетазол, метилпреднизолона ацепонат, мометазон и другие)

в виде ежедневных аппликаций или окклюзионных повязок курсами по 2–12 нед. Полезны ежедневные аппликации 25–75% водного раствора диметилсульфоксида (димексид*) в течение 1 мес [Сергеев В.П., Закиев Р.З., 1976]. 1% мази мадекассола* 1–2 раза в сутки в течение 1–3 мес. Применяют также препараты, улучшающие микроциркуляторные и обменные процессы и стимулирующие регенерацию кожи: гепарин натрия + бензокаин + бензилникотинат (гепариновая мазь*), 5% мазь актовегина*, мазь солкосерил*, 2% гель троксерутина (троксевазин*). Указанные мазевые средства наносят на кожу 2–3 раза в сутки в течение 3–8 нед.

Кроме перечисленных средств, комплексное лечение должно включать санацию очагов фокальной инфекции и коррекцию нарушений со стороны других органов и систем. Санаторно-курортное лечение проводят при отсутствии прогрессирования заболевания и активности кожного процесса.

Прогноз ограниченной склеродермии обычно благоприятный [Peterson L.S. et al., 1997]. Стабилизацию и обратное развитие заболевания отмечают при условии ранней диагностики и своевременного необходимого лечения, однако возможно спонтанное регрессирование и разрешение очагов склеродермии в первые 4–5 лет. Описаны случаи трансформации ограниченной склеродермии, главным образом линейной и генерализованной форм, в системную склеродермию. В ряде случаев могут развиться тяжелые поражения в виде уплотнения и/или атрофии подлежащих тканей с формированием контрактур, деформаций скелета и косметических дефектов.

При сгибательных контрактурах и деформации тела (области головы, суставов, конечностей) показано хирургическое лечение. Больным тяжелыми формами заболевания необходима медицинская и социальная реабилитация (направление на врачебно-трудовую экспертную комиссию и трудоустройство).

С целью профилактики рецидивов пациентам необходимо избегать избыточной инсоляции, травм, переохлаждения и перегревания, простудных заболеваний, стрессовых ситуаций, необоснованного применения лекарственных средств; при поражении конечностей — чрезмерной физической нагрузки, резких движений, ударов и толчков.

Дерматомиозит

Синонимы: полимиозит, дерматополимиозит, болезнь Вагнера, болезнь Вагнера–Унферрихта–Хеппа.

Дерматомиозит — одно из наиболее тяжелых и наименее изученных диффузных заболеваний соединительной ткани, характеризующееся преимущественным поражением кожи и поперечнополосатых мышц.

Впервые острое поражение скелетных мышц описал в 1863 г. Вагнер под названием «полимиозит». Позднее Унферрихт (1887) наблюдал классический вариант болезни с одновременным поражением кожи и мышц, названный им признанным ныне термином «дерматомиозит».

Дерматомиозит — редкое заболевание, распознавание которого затруднено выраженным клиническим полиморфизмом и ограниченностью вспомогательной лабораторной диагностики. Ошибочный диагноз, существовавший у пациентов многие месяцы и даже годы («хроническое рожистое воспаление», «солнечная экзема», «СКВ», «миастения», «инфекционный миозит» и др.) ставили, по одним данным, в 82% случаев [Главинская Т.А., Келим Р.А., 1978], по другим — в 86% [Соловьева А.П., 1980]. В последние годы наблюдается некоторое увеличение заболеваемости (или, возможно, улучшение диагностики болезни).

Поскольку этиология дерматомиозита, как и гетерогенной группы хронических воспалительных заболеваний с ведущим клиническим симптомом — поражением скелетной мускулатуры (ювенильный миозит; миозит, сочетающийся с другими диффузными заболеваниями соединительной ткани; ассоциирующийся с новооб-

разованиями и др.), неизвестна, считается возможным [Насонов Е.Л. и др., 1997] все эти процессы объединить в группу идиопатических воспалительных миопатий.

Принятая в отечественной дерматологии классификация дерматомиозита включает три формы заболевания:

- дерматомиозит идиопатический (первичный);
- дерматомиозит паранеопластический (вторичный);
- дерматомиозит ювенильный.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиологию дерматомиозита до настоящего времени нельзя считать общепризнанной. Наиболее вероятный возбудитель болезни — пикорнавирусы, которым отводят роль триггерного фактора.

Возможны как персистенция и прямое повреждение вирусом мышечной ткани, так и повреждение иммунокомпетентных клеток, дефекты которых могут порождать аутоиммунные реакции против неинфицированных клеток. Обнаружение тубулоретикулярных вирусоподобных включений в фибробластах, эндотелии капилляров мышц и кожи, саркоплазме и язвах мышечных волокон подтверждают эту теорию.

Не исключена возможность антигенной мимикрии вследствие развития перекрестных антител (аутоантител).

Иммунная теория развития дерматомиозита согласуется с нарушениями клеточного и гуморального иммунитета.

Существует концепция о латентной вирусной инфекции, передающейся по вертикали потомству трансплацентарно, которая может активироваться различными факторами. В пользу генетической детерминированности свидетельствуют случаи заболевания дерматомиозитом кровных родственников, а также носительство гаплотипа HLA B8 и/или DR3, присущие и другим аутоиммунным болезням.

В то же время исследователи рассматривают вирус не в качестве единственного возбудителя заболевания, а в качестве пускового механизма аутоаллергической реакции, адъюванта, способствующего развитию различных неспецифических синдромов, в том числе кожно-мышечного, ведущего при дерматомиозите.

Признанная теория патогенеза дерматомиозита в настоящее время — аутоиммунная. Ее подтверждают:

- сенсибилизация лимфоцитов к антигенам мышечной ткани;
- цитотоксичность лимфоцитов к культурам ауто-, гомо- и гетерологичной мышцы;
- наличие иммунных комплексов, циркулирующих и фиксированных на лимфоидных клетках инфильтратов мышц;
- синтез широкого спектра антител к цитоплазматическим белкам и РНК, часть которых рассматривают как миозит-специфические антитела.

Считается, что синтез миозит-специфических антител связан с механизмами развития процесса, а не со следствием иммунного ответа против антигенов, высвобождающихся из поврежденных тканей. Это подтверждается высокой специфичностью антител, селективностью иммунного ответа, возможностью продукции антител в ранней стадии болезни, до ее клинических признаков.

Одним из вероятных механизмов аутоиммунизации может быть перекрестная реактивность (молекулярная мимикрия) инфекционных агентов и аутоантигенов, по отношению к которым осуществляется синтез аутоантител.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание может возникать в любом возрасте, начиная с детского, наиболее часто — от 40 до 60 лет. Среди взрослых больных преобладают женщины (65%). Течение процесса может быть острым, подострым или хроническим.

Провоцирующими факторами могут быть инфекции, инсоляция, переохлаждение, медикаментозная или алиментарная сенсибилизация.

В период продромы, не всегда выраженной, можно наблюдать слабость, лихорадку, подташнивание, боли в мышцах и костях.

При остром течении процесса бурно развивается высокая лихорадка с ознобом, поражением скелетной мускулатуры вплоть до полной обездвиженности, вовлечением мышц глотки и гортани, внутренних органов (чаще легких и сердца).

Одновременно с поражением мышц, либо опережая его, в процесс вовлекается кожа. Возникает «большой» патогномоничный симптом дерматомиозита — поражение кожи.

Типично поражение лица в периорбитальной части в виде полумаски, «очков». Кожа лба, век, щек отечна, вначале «пылающая» (ярко-красного цвета, как при солнечном ожоге), затем приобретает лиловый цвет гелиотропа. Иногда все лицо становится красным, отечным по типу рожистого воспаления (рис. 9-17 и 9-18). Воспаление регрессирует при воздействии глюкокортикоидами.

Часто эритема распространяется на участки кожи, доступные инсоляции — область декольте, верхняя часть спины. На коже туловища могут возникать уртикарные, пузырьковые, геморрагические элементы, создающие крупные очаги пойкилодермии с телеангиэктазиями, дисхромией и последующей атрофией. Субъективные ощущения могут быть представлены зудом или легкой болезненностью.

Характерно для дерматомиозита появление над межфаланговыми, пястно-фаланговыми, локтевыми, коленными суставами слегка возвышающихся лиловатых округлых безболезненных очагов (симптом Готтрона). Возможны капилляриты на подушечках пальцев и ладонях («рука механика»), паронихии, ливедо на бедрах и голени.

Сосудистые изменения могут происходить и на слизистых оболочках, проявляясь конъюнктивитом, атрофическим ринитом, стоматитом или фарингитом.

При подостром течении дерматомиозита общие проявления менее выражены на фоне нестойкого субфебрилитета. Для хронического течения дерматомиозита



Рис. 9-17. Феномен очков (фото Genrot Rassner).



Рис. 9-18. Поражение кистей (фото Genrot Rassner).

характерны циклические проявления кожной и мышечной патологии без значительного нарушения общего состояния с непостоянными возникновениями висцеропатий.

Другим «большим» патогномоничным симптомом дерматомиозита служит поражение проксимальных отделов мышц верхних и нижних конечностей, в то время как мышцы дистальных отделов сохраняют свою деятельность. Больной может взять в руку ложку, но не в состоянии поднести ее ко рту.

Вначале отмечают быструю утомляемость, болезненность и нарастающую мышечную слабость. Мышечные пучки увеличиваются в объеме, уплотняются вплоть до деревянистой консистенции вследствие миофиброза, движения сковываются. Больной не может приподнять голову от подушки, одеться (симптом «рубашки»), подняться на ступеньку (симптом «лестницы»). Походка становится неуверенной, «утиной», они часто падают.

В ранние сроки болезни возникает необратимая атрофия проксимальных отделов мышц, не подлежащая коррекции.

Разработана градация мышечной слабости при дерматомиозите [Rose A., Walton Y., 1961].

- 1-я степень — нет нарушений в момент осмотра.
- 2-я степень — нет нарушений при осмотре, но есть небольшая слабость и снижение толерантности к физической нагрузке.
- 3-я степень — небольшая атрофия одной или более мышечных групп без функциональных нарушений.
- 4-я степень — нарушения функций: неспособность бегать, но сохранение возможности идти по лестнице без поддержки рук.
- 5-я степень — выраженная мышечная слабость, лордоз, неспособность идти по лестнице или подняться со стула без помощи рук.
- 6-я степень — невозможность встать без помощи окружающих.

Степени 1–3 соответствуют минимальной выраженности мышечной ткани, 4-я степень отражает среднюю ее выраженность, 5-я и 6-я — тяжелые инвалидизирующие функциональные нарушения.

В области пораженных мышц при длительном течении дерматомиозита возможно проявления кальциноза.

Наряду со скелетной мускулатурой могут быть поражены мышцы мягкого неба, глотки, гортани, что вызывает поперхивание, дисфагию, дисфонию. При поражении межреберных мышц и диафрагмы снижается жизненная емкость легких. Нередко развивается висцеральная патология сердца или легких, обусловленная поражением диафрагмальных и межреберных мышц.

Паранеопластический дерматомиозит выделен из общей группы идиопатического (первичного) дерматомиозита вследствие частоты этого «вторичного» варианта. Нами отмечено увеличение доли этой формы заболевания среди дерматомиозитов с 15,8% в 1978 г. до 20,6% 22 года спустя [Главинская Т.А., Клеменова И.А, 2003]. Паранеопластический дерматомиозит в 3,5 раза чаще возникает у пациентов старше 50 лет, средний возраст — 56,6 лет, в то время как при идиопатическом варианте дерматомиозита — 47,1 года. Относительно чаще паранеопластический дерматомиозит наблюдают у мужчин. В общей группе больных дерматомиозитом соотношение женщины/мужчины составляет 3:1, при паранеопластическом дерматомиозите оно нивелируется, достигая 1,6:1.

Течение паранеопластического дерматомиозита отличается более частым (в 2 раза) подострым вариантом заболевания и одновременным появлением кожной и мышечной симптоматики.

Наряду с традиционным поражением мышц проксимальных отделов конечностей (симптомы «рубашки» и «лестницы») при паранеопластическом дерматомиозите в 5 раз чаще вовлекается гортанно-глоточная мускулатура.

Мышечная слабость при паранеопластическом дерматомиозите, в отличие от прочих форм дерматомиозита, обычно не ниже III степени, а больных с тяжелыми инвалидирующими формами с V и VI степенью патологии больше в 2,8 раз.

Возникновение опухоли может предшествовать дерматомиозиту, но обычно ее выявляют лишь при целенаправленном обследовании больного в онкоаспекте. Локализация злокачественной опухоли вариабельна, но преобладает поражение гормонозависимых или гормонопродуцирующих органов (69%).

После своевременного специфического лечения возможно клиническое излечение больного, но не исключена и возможность обострения паранеопластического дерматомиозита вследствие метастазирования.

Ювенильный дерматомиозит составляет 18,5%, но его диагностика не всегда своевременна. Относительно чаще заболевают девочки (72,7%), преимущественно в препубертатном периоде (М — 9,9 лет).

Процесс чаще начинается остро, с высокой лихорадкой и одновременным поражением кожи и мышц.

Поражение кожи обычно не ограничивается периорбитальной областью. Экссудативный и сосудистый компоненты более выражены, воспалительный процесс часто спускается на кожу щек в виде «бабочки» гелиотропного цвета. Возникают крупные очаги на туловище и конечностях.

Надсуставной симптом Готтрона, более яркий и распространенный, наблюдают у 63,6% больных. Ладонные васкулиты и паронихии возникают в 5 раз чаще, чем у взрослых, энантема — в 8 раз.

У всех детей происходит поражение скелетных мышц, что проявляется мышечной слабостью, уплотнением, особенно проксимальных групп мышц конечностей, шеи, надплечий (симптомы «рубашки», «лестницы»), ранним развитием мышечной атрофии.

Кальциноз в периартикулярных зонах мышц наблюдают в 5 раз чаще, чем у взрослых. Нередко узлы распадаются с отторжением крошковатых известковых масс или достигают крупных размеров, способствующих иммобилизации суставов и инвалидизации больных.

ДИАГНОСТИКА

В диагностике любого заболевания ведущее значение принадлежит клиническим проявлениям. Однако редкость, тяжесть, полиморфизм процесса, частое сочетание его с онкозаболеваниями обусловливают несвоевременное распознавание болезни и определяют целесообразность создания алгоритма обследования каждого пациента с подозрением на дерматомиозит.

Наиболее специфичны для диагностики дерматомиозита определение содержания миоглобина в сыворотке крови реакция пассивной гемагглютинации [Главинская Т.А. и др., 1997, патент № 2075086]. Концентрация миоглобина, равная или превышающая 128 мг/мл, подтверждает диагноз «дерматомиозит».

Метод практически вдвое превышает по информативности определение креатинурии и активности мышечных ферментов, что позволяет применять его для диагностики дерматомиозита даже на ранних стадиях.

Изменения иммунного статуса происходят как на клеточном, так и на гуморальном уровне. Дефект Т-клеточного звена проявляется достоверным снижением количества Т-лимфоцитов, их субпопуляций, обусловливает адекватное снижение иммунорегуляторного индекса.

Установлена существенная гипериммуноглобулинемия IgI и IgM, что вместе с гиперглобулинемией отражает аутоиммунные процессы в организме.

Метаболизм соединительной ткани изменяется как за счет нарушения обмена коллагена, так и за счет основного межуточного вещества — фибронектина, содержание которого при дерматомиозите повышено вдвое.

Повышение уровня пептидносвязанного оксипролина в крови, уступающее подъему белковосвязанной фракции, и увеличение экскреции с мочой общего оксипролина свидетельствуют о наличии склерозирования уже на ранних стадиях дерматомиозита.

Электромиография скелетных мышц служит чувствительным, но неспецифическим тестом.

С помощью гистологического анализа в очагах поражения кожи обнаруживают истончение эпидермиса. Дерма отечна, с дистрофией волосяных фолликулов и сальных желез. Коллагеновые волокна набухшие, гомогенизированные, эластические — разрушены. Умеренная периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация с наличием гистоцитов, фибробластов, плазматических и тучных клеток. Подкожная клетчатка отечная, с мукоидной дегенерацией, фиброзом, возможен кальциноз. Интима сосудов утолщена, возможны тромбы.

При глубокой биопсии мышц выявляют хроническую воспалительную инфильтрацию периваскулярной и интерстициальной зон вокруг фибрилл. Инфильтрат преимущественно из лимфоцитов с включением гистиоцитов, тучных клеток, нейтрофилов.

Есть признаки дегенерации и некроза миофибрилл, фагоцитоз некротизированных клеток. При длительном течении дерматомиозита некротизированные мышечные волокна замещает фиброзная ткань.

Дифференциальную диагностику следует проводить с СКВ и системной склеродермией (табл. 9-1).

Таблица 9-1. Дифференциальная диагностика системной красной волчанки

Признак	Дерматомиозит	Системная красная волчанка	Системная склеродермия
Половой диморфизм	Преобладание женщин при идиопатическом дерматомиозите 3:1; при паранеопластическом дерматомиозите 1:1	Преобладание женщин	Преобладание женщин
Предшествующий фактор	Инсоляция, онкологические заболевания, инфекции, вакцинация	Инсоляция, нейроэндокринные сдвиги (менархе, беременность, роды)	Охлаждение, нейроэндокринные сдвиги, вибрация
Фоточувствительность	90–100%	90–100%	Отсутствует
Начальная симптоматика	«Гелиотропная эритема», или уплотнение проксимальных мышц конечностей, или одновременное поражение кожи и мышц	Эритема лица розово-красная	Акроцианоз, синдром Рейно, маскообразность лица
Преимущественная локализация	Кожа лица («очки»), над суставами, реже — туловища; мышцы плечевого и тазобедренного пояса, шеи	Кожа лица («бабочка»), ладонно-подошвенные васкулиты, реже — туловища; волосистая кожа головы; хейлит; энантема	Кожа лица (маскообразность, кисетообразный рот), дистальные отделы конечностей (склеродактилия; тотальное поражение)
Склеродактилия	Отсутствует	Отсутствует	Часто
Синдром Рейно	Редко	Часто	90–100%
Симптом Готтрона	Часто	Отсутствует	Отсутствует
Кальциноз	Часто при ювенильном дерматомиозите	Как правило, отсутствует	Нередко
Висцеральные поражения (преимущественно)	Реже. Легкие, сердце	95–100% почки, сердце, ЦНС и др.	95–100% пищевод, сердце, легкие, почки
Общее состояние	В зависимости от остроты процесса		
Наиболее информативные лабораторные показатели	Содержание в крови миоглобина, антител к миоглобину	Содержание аутоантител к мДНК, коллагену, кардиолипину	Содержание антицентромерных антител Scl 70

Лечение

Системная патология соединительной ткани организма, нередко осложненная сопутствующей патологией, требует строго индивидуализированного лечения с учетом остроты, длительности и характера дерматомиозита.

Средства выбора: глюкокортикоиды короткого действия: преднизолон, метилпреднизолон (метипред*) из расчета 1 мг/(кг×сут), триамцинолон (полькортолон*), обладающий миастеничным побочным действием, при дерматомиозите противопоказан.

Первое снижение суточной дозы на $^1/_4$ таблетки в сутки проводят не ранее чем через месяц от начала лечения. После выраженного клинического улучшения и положительной динамики уровня миоглобина — через каждые 5 сут до достижения дозы 30 мг/сут. Следующее снижение суточной дозы на $^1/_4$ таблетки до дозы 20 мг/сут проводят через неделю при позитивной динамике клинических и лабораторных показателей. Следующее снижение при тех же условиях проводят через 2 нед до 15 мг/сут, затем — снижение на тех же условиях до 10 мг/сут через 3 нед, последние интервалы снижения суточной дозы проводят на $^1/_4$ таблетки через месяц.

Коллагеназа и ее препарат (коллализин*) — единственное вещество, способное расщеплять молекулы коллагена. С целью повышения эффективности лечения и активного устранения плотного отека, одновременно с глюкокортикоидным

воздействием, целесообразно применять коллагеназу по 500–750 и до 1000 КЕ внутримышечно (из расчета 10 КЕ/кг), 15–20 инъекций на курс [Главинская Т.А., Клеменова И.А., 1998, патент РФ № 2106877).

Применение коллагеназы повышает эффективность лечения, предупреждает развитие осложнений дерматомиозита и уменьшает побочные эффекты.

Полезно для прогнозирования течения дерматомиозита и коррекции его лечения определять через 3 нед содержание миоглобина. Снижение концентрации миоглобина более чем в 3,05 раз по сравнению с предыдущим результатом свидетельствует об эффективности лечения. При резистентности к высоким дозам глюкокортикоидов возможно применение одновременно с ними цитостатиков. Наиболее стероидсберегающим из них считают метотрексат, назначаемый внутрь от 7,5 до 20–25 мг/нед либо внутривенно 0,2 мг/(кг×нед). Отмену препарата проводят постепенно увеличением интервала до 2–3–4 нед.

Параллельно с глюкокортикоидами следует применять препараты калия, 2 раза в год:

- курсы анаболитических гормонов — неробол®, нандролон (ретаболил®);
- иммунокорректоры — тимуса экстракт (тактивин®);
- АТФ (трифосаденин), кокарбоксилазу;
- при кальцинозе — натрийсодержащие комплексоны (Na_2 ЭДТУ®, колхицин).

Наряду с медикаментозным лечением показаны ранняя лечебная гимнастика, массаж, диагностические токи, фонофорез, в дальнейшем грязе- и парафинотерапия.

Прогноз серьезен, особенно при паранеопластическом дерматомиозите. Необходимо диспансерное наблюдение с клинико-лабораторным обследованием (уровень миоглобина и антител к миоглобину дважды в год в течение не менее 2–3 лет).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Алекберова З., Забек Я., Войцеховска И. и др. Антифосфолипидные антитела при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме (первичном и вторичном) // Тезисы докладов 1-й Московской международной конференции «Естественный аутоиммунитет в норме и патологии». — М., 2005. — С. 55–56.

Бережной Ю.З. Аллергическая реактивность у больных красной волчанкой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — 1966. — 16 с.

Бутов Ю.С. Антинуклеарные антитела у больных системными заболеваниями // Вест. дермат. и венер. — 1980. — № 11. — С. 17–21.

Бутов Ю.С. Роль гуморальных факторов в формировании иммунопатологических поражений соединительной и эпителиальной ткани у больных системными дерматозами // Вест. дермат и венер. — 1986. — № 12. — С. 17–19.

Бутов Ю.С. Роль нарушений метаболизма предшественников нуклеиновых кислот и иммунного статуса в патогенезе эритематоза, склеродермии, пемфигуса и новые методы терапии больных: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1988. — 32 с.

Бутов Ю.С., Головин С.Н. Снигирева Р.Я. Роль АКТГ, соматотропного гормона, кортизона и инсулина в патогенгезе красной волчанки // Вест. дермат. и венер. — 1987. — № 3. — С. 6–7.

Главинская Т.А., Келим Р.А. Актуальные вопросы современной ревматологии. — Горький, 1978. — С. 83–87.

Главинская Т.А., Клеменова И.А. Способ лечения идиопатического дерматомиозита. — 1998. — Патент РФ № 210687.

Главинская Т.А., Клеменова И.А., Комарова В.Д. Способ диагностики и способ прогнозирования лечения дерматомиозита. — 1997. — Патент РФ № 2075086.

Главинская Т.А., Резайкина А.В., Комарова В.Д. Новые подходы к характеристике иммунного статуса больных красной волчанкой с помощью иммунологического тестирования // Вестн. дерматол. венерол. — 1990. — № 1. — С. 11–15.

Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы // Рус. мед. журн. — 2000. — № 8. — С. 383–388.

Каламкарян А.А., Персина И.С., Забанова Е.В. Анализ морфологических исследований в диагностике заболеваний кожи (по материалам ЦКВИ) // Вестн. дерматол. венерол. — 1986. — № 12. — С. 12–16.

Каримбердыев Д. Ультраструктурные изменения кожи при красной волчанке: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1990. — 14 с.

Клюквина Н.Г., Насонова В.А., Насонов Е.Л. Перспективы применения микофенолата мофетила при прогностически неблагоприятных вариантах системной красной волчанки // Русский медицинский журнал. — 2006. — № 8. — С. 593–599.

Насонов Е.Л., Гусева Н.Г., Штутман В.З. Ревматические болезни. — М.: Медицина, 1997. — С. 185–196.

Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. — М., 1989. — 592 с.

Нестеров А.И., Сигидин Я.А. Клиника коллагеновых болезней. — М.: Медгиз, 1961. — 368 с.

Рахманов В.А., Иванов О.Л. Многотомное руководство по дерматовенерологии. — М.: Медицина, 1964. — 3 т. — С. 232–264.

Решетняк Т.М., Алекберова З.С., Александрова Е.Н., Сперанский А.И. Антитела к двуспиральной ДНК (анти-ДНК) и циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) в крови больных системной красной волчанкой (СКВ) и антифосфолипидным синдромом (АФС) // Тезисы докладов 1-й Московской международной конференции «Естественный аутоиммунитет в норме и патологии». — М., 2005. — С. 89–90.

Самсонов В.А., Знаменская Л.Ф., Данилова А.А., Тимошин Г.Г. Фотозащитные средства у больных красной волчанкой и розацеа // Вестн. дерматол. венерол. — 2004. — № 3. — С. 42–44.

Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани. — М., 1994. — 544 с.

Хамаганова И.В. Дипроспан в дерматологической практике // Вестн. дерматол. венерол. — 2001. — № 3. — С. 75–76.

Хамаганова И.В. Герпетическая инфекция у больных красной волчанкой // Терапевтический архив. — 1992. — № 11. — С. 121–123.

Шапошников О.К., Браиловский А.Я., Разнатовский И.М., Самцов В.И. Ошибки в дерматологии (Руководство для врачей). — Л.: Медицина, 1987. — 208 с.

Ahmed A.R., Wodkman S. ANA-negative systemic lupus erythematosus // Clin. Exp. Dermatol. — 1983. — Vol. 8. — P. 369–377.

Alarcon-Segovia D., Perez-Ruiz A., Villa A. Long-term prognosis of antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus // J. Autoimm. — 2000. — Vol. 15. — P. 157–161.

Anderson M.E., Moore T.L., Lunt M., Herrick A.L. The «distal-dorsal difference»: a thermographic parameter by which to differentiate between primary and secondary Raynaud's phenomenon // Rheumatology (Oxford). — 2007. — Vol. 46. — P. 533–538.

Bak V.V. Substantiation to use coenzymes at treatment of patients with lupus erythematosus // The 8-th Ceprian-Russian Medical Symphosium in Pathos, Cyprus. — 2003. — P. 10.

Bianchi D.W. Fetomaternal cell trafficking: a new cause of disease? // Am. J. Med. Genet. — 2000. — Vol. 91 (1). — P. 22–28.

Boyd A.S., Zic J.A., Abraham J.L. Gadolinium deposition in nephrogenic fibrosing dermopathy // J. Am. Acad. Dermatol. — 2007. — Vol. 56. — P. 27–30.

Bruns A., Meyer O. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus // Joint Bone Spine. — 2006. — Vol. 76. — P. 639–645.

Bujan S., Ordi-Ros J., Paredes J. et al. Contribution of the initial features of systemic lupus erythematosus to the clinical evaluation and survival of a cohort of Mediterranean patients // Ann. Rheum. Dis. — 2003. — Vol. 62. — P.859–865.

Caramaschi P., Biasi D., Volpe A. et al. Overlap syndromes SSc Coexistence of systemic sclerosis with other autoimmune diseases // Rheumatol Int. — 2007. — Vol. 27. — P. 407–410.

Fonseca C.M.D., Lindahl G.E., Ponticos M. et al. Polymorphism in the CTGF Promoter Region Associated with Systemic Sclerosis. The new england and journal of medicine. — 2007. — Vol. 12A. — P. 1210.

Childs S.G. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus // Orthop Nurs. — 2006. — Vol. 25. — P. 140–145.

Connolly M.K. Scleroderma // Dermatol Therapy. — 2001. — Vol. 14. — P. 81–94.

De Horatius R.J., Messner R.P. Lymphocytotoxic antibodies in family members of patients with systemic lupus erythematosus // J. Clin. Invest. — 1975. — Vol. 55. — P. 1254–1253.

Deswal A., Follansbee W.P. Cardiac involvement un scleroderma // Rheum Dis Clin North Am. — 1996 — Vol. 22. — P. 841–860.

Dooley M.A., Ginzler E.M. Newer therapeutic approaches for systemic lupus erythematosus: immunosuppressive agents // Rheum Dis Clin North Am. — 2006. — Vol. 32. — P. 91–102.

Drosera M., Facchetti F., Landolfo S. et al. Role of soluble and cell surface molecules in the pathogenesis of autoimmune skin diseases // Clin Exp Rheumatol. — 2006. — Vol. 24. — P. S7–13.

Drosera M., Facchetti F., Landolfo S. et al. Role of soluble and cell surface molecules in the pathogenesis of autoimmune skin diseases // Clin Exp Rheumatol. — 2006. — Vol. 24. — P. S7–13.

Druckmann X. Female sex hormones, autoimmune disease and immune response // Gynecol. Endocrinol. — 2001. — Vol. 15. — P. 69–76.

Benveniste E.N., Benos D.J. TNF-alpha and IFN-gamma-mediated signal transduction pathways: effects on glial cell gene // Bbiotechnology journal FASEB J. — 1995. — Vol. 9. — P. 1577–1584.

Farrant P.B., Mortimer P.S., Gore M. Scleroderma and the taxanes. Is there really a link? // Clin. Exp. Dermatol. — 2004. — Vol. 29. — P. 360–362.

Fischer A., Meehan R.T., Feghali-Bostwick C.A. et al. Unique characteristics of systemic sclerosis sine scleroderma-associated interstitial lung disease // Chest. — 2007. — Vol. 131. — P. 940.

Fritzler M.J., Tan E.M. Antibodies to histone in drug-induced and idiopathic lupus erythematosus // J. Clin. Invest. — 1978. — Vol. 62. — P. 560–567.

Galan A., Cowper S.E., Bucala R. Nephrogenic systemic fibrosis (Nephrogenic fibrosing dermopathy) // Current opinion in rheumatology. — 2006. — Vol. 18. — P. 614–627.

Genth E., Krieg T. Systemic sclerosis — diagnosis and classification // Z Rheumatol. — 2006. — Vol. 65. — P.268–274.

Ghersetich I., Teofoli P., Benci M.et al. Localized scleroderma // Clinics Dermatol. — 1994. — Vol. 12. — P. 237–242.

Gigante A., Amoroso D., Ferri F. et al. Systemic lupus erythematosus and renal involvement: which role of cytokines expression // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2006. — Vol. 10. — P. 223–228.

Goldblatt F., Isenberg D.A. New therapies for systemic lupus erythematosus // Clin. Exp. Immunol. – 2005. – Vol. 140. – P. 205–212.

Grossman Ch.J., McCruden A.B., Stimson W.H. Bilateral communication between the endocrine and immune systems. Berlin: Springer-Verlag. – 1994. – P. 36–43.

Ota H. Kumagai S., Morinobu A. et al. Enhanced production of transforming growth factor-beta (TGF-beta) during autologous mixed lymphocyte reaction of systemic sclerosis patients // Clin Exp Immunol. – 1995. – Vol. 100. – P. 99–103.

Haers P.E., Sailer H.F. Mandibular resorption due to systemic sclerosis. Case report of surgical correction of a secondary open bite deformity // Int. J. Oral Maillofac Surg. – 1995. – Vol. 24. – P. 261–267.

Hendel L., Hage E., Hendel J., Stentoft P. Omeprazole in the long-term treatment of severe gastro-oesophageal reflux disease in patients with systemic sclerosis // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1992. – Vol. 6. – P. 565–577.

Hochberg M.C. Updating the American College revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus // Arthr. Rheum. – 1997. – Vol. 40. – P. 1725.

Homey B. Chemokines and inflammatory skin diseases // Adv. Dermatol. – 2005. – Vol. 21. – P. 251–277.

Hunzelmann N., Kochanek K.S. et al. Management of localized scleroderma // Semin Cutan Med Surg. – 1998. – Vol. 17. – P. 34–40.

Jimenez S.A., Derk C.T. Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis // Ann. Intern. Med. – 2004. – Vol. 140. – P. 37–50.

Klippel J. (Ed). Systemic sclerosis and related syndromes. Primer on the rheumatic diseases, 11th edition. The Arthritis Society. – 1997. – P. 269.

Konstantinov K., Galabov A., Mastikova M. Interferon response to dipyridamole in lupus erythematosus patients // Brit. J. Dermatol. – 1989. – Vol. 121. – N 1. – P. 59–63.

Korbet S.M., Lewis E.J., Schwartz M.M et al. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. Lupus nephritis collaborative Study group // Am. J. Kidney Dis. – 2000. – Vol. 35. – P. 904–914.

Korn J.H. Immunologic aspects of scleroderma. Curr Opin Rheumatol PUBMED. – 1990. – Vol. 2. – P. 922–928.

Kypriotou M., Beauchef G., Chadjichristos C. et al. Human Collagen Krox Up-regulates Type I Collagen Expression in Normal and Scleroderma Fibroblasts through Interaction with Sp1 and Sp3 Transcription Factors // J. Biol. Chem. – 2007. – Vol. 282. – P. 32 000–32 014.

Kyttaris V.C., Sfikakis P.P., Juang Y.T., Tsokos G.C. Gene therapy in systemic lupus erythematosus // Curr Gene Ther. – 2005. – Vol. 5. – P. 677–684.

Kyttaris V.C., Juang Y.T., Tsokos G.C. Immune cells and cytokines in systemic lupus erythematosus: an update // Curr Opin Rheumatol. – 2005. – Vol. 17. – P. 511–512.

Laxer R.M., Feldman B.M. General and local scleroderma in children and dermatomyositis and associated syndromes // Curr. Opin. Rheumatol. – 1997. – Vol. 9. – P. 458–464.

Lee H.J., Sinha A.A. Cutaneous lupus erythematosus: understanding of clinical features, genetic basis, and pathology of the disease guides therapeutic strategies // Autoimmunity. – 2006. – Vol. 39. – P. 433–444.

Lee P.Y., Reeves W.H. Type 1 interferon as a target of treatment in SLE // Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets. – 2006. – Vol. 6. – P. 323–330.

Leroy E.C. Connective tissue synthesis by scleroderma skin fibroblasts in cell culture // J. Exp. Med. – 1972. – Vol. 135. – P. 1351–1362.

McQualtera J.L., Darwiche R., Ewing C. et al. Granulocyte Macrophage Colony-stimulating Factor: A New Putative Therapeutic Target in Multiple Sclerosis // The Journal of Experimental Medicine. – 2001. – Vol. 194. – P. 873–882.

Masi A.T. Classification of systemic sclerosis (Scleroderma): Relationship of cutaneous subgroups in early disease to outcome and serologic reactivity // J. Rheumatol. — 1988. — Vol. 15. — P. 894–898.

Means T.K., Luster A.D. Toll-like receptor activation in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus // Ann. N. Y Acad. Sci. — 2005. — Vol. 1062. — P. 242–251.

Medsger T.A., Masi A.T. Epidemiology of systemic sclerosis (Scleroderma) // Ann. Intern. Med. — 1972. — Vol. 74. — P. 714–721.

Merrill J.T., Buyon J.P. The role of biomarkers in the assessment of lupus // Best Pract Res Clin Rheumatol. — 2005. — Vol. 19. — P. 709–726.

Naylor B. Cytological aspects of pleural, peritoneal and pericardial fluids from patients with systemic lupus erythematosus // Cytopathology. — 1992. — Vol. 3. — P. 1–8.

O'Hara R.M., Benoit S.E., Groves C.J., Collins M. Cell-surface and cytokine biomarkers in autoimmune and inflammatory diseases // Drug Discov. Today. — 2006. — Vol. 11. — P. 342–347.

Olsen N.J., King L.E., Park J.H. Muscle abnormalities in scleroderma // Rheum. Dis. Clin. North. Am. — 1996. — Vol. 22. — P. 783–796.

Pascual V., Farkas L., Banchereau J. Systemic lupus erythematosus: all roads lead to type I interferons // Curr. Opin. Immunol. — 2006. — Vol. 18. — P. 676–682.

Peterson L.S. Nelson A.M., Su W.P.D. et al. The epidemiology of morphea (Localized scleroderma) in Olmstead County 1960-1993 // J. Rheumatol. — 1997. — Vol. 24. — P. 73–80.

Petri M. Infection in systemic lupus erythematosus // Rheum. Dis. Clin. Of North Am. — 1988. — Vol. 24. — P. 424–456.

Pham P.C., Danovitch G.M., Gritsch H.A. et al. Predictors and risk factors for recurrent scleroderma renal crisis in the kidney allograft: case report and review of the literature // Am. J. Transplant. — 2005. — Vol. 5. — P. 2565–2569.

Pizova N.V. Cerebral vascular pathology in systemic sclerosis // Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova. — 2004. — Vol. 104. — P. 19–23.

Rhew E.Y., Barr W.G. Scleroderma renal crisis: new insights and developments // Current rheumatology reports. — 2004. — Vol. 6. — P. 129–136.

Rose S., Young M.A., Reynolds J.C. Gastrointestinal manifestations of scleroderma // Gastroenterol. Clin. North. Am. — 1998. — Vol. 27. — P. 563–594.

Ruangjutipopan S., Kasitanon N., Louthrenoo W. et al. Causes of death and poor survival prognostic factors in thai patients with systemic sclerosis // Journal of the Medical Association of Thailand. — 2002. — Vol. 85. — P. 1204–1209.

Sallam H., McNearney T.A., Chen J.D. Systematic review: pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (Scleroderma) // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 23. — P. 691–712.

Sapadin A.N., Fleischmajer R. Treatment of scleroderma // Arch. Dermatol. — 2002. — Vol. 138. — P. 99–105.

Spirin N.N., Bulanova V.A., Pizova N.V., Shilkina N.P. Peripheral nervous system lesion syndromes and the mechanisms of their formation in connective tissue diseases // Neurosci. Behav. Physiol. — 2007. — Vol. 37. — P. 1–6.

Steen V.D. Renal involvement in systemic sclerosis // Clin. Dermatol. — 1994. — Vol. 12. — P. 253–258.

Steen V.D. The lung in systemic sclerosis // Journal of clinical rheumatology. — 2005. — Vol. 11. — P. 40–46.

Steen V.D., Medsger T.A. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis // Ann. Intern. Med. — 2000. — Vol. 133. — P. 600–603.

Strehlow D., Jelaska A., Strehlow K., Korn J.H. A potential role for protease nexin 1 overexpression in the pathogenesis of scleroderma // American Society for Clinical Investigation. — 1999. — Vol. 103. — P. 1179–1190.

Swaak A.J.G., van den Brink H.G., Smeenk R.J.T. et al. Systemic lupus erythematosus. Disease outcome in patients with a disease duration of at least 10 years: second evaluation // Lupus. — 2001. — Vol. 10. — P. 51–58.

Swaak A.J.G., van den Brink H.G., Smeenk R.J.T. et al. Systemic lupus erythematosus: clinical features in patients with a disease duration of over 10 years, first evaluation // Rheum. — 1999. — Vol. 38. — P. 953–958.

Szekanecz Z., Szucs G., Szanto S., Koch A.E. Chemokines in rheumatic diseases // Curr. Drug Targets. — 2006. — Vol. 7. — P. 91–102.

Szamosi S., Marodi L., Czirjak L. et al. Juvenile Systemic Sclerosis: A Follow-up Study of Eight Patients // Annals of the New York Academy of Sciences. — 2005. — Vol. 1051. — P. 229–234.

Tokano Y., Kaneko H., Obara T. et al. Soluble CD4 and CD8 molecules in patients with systemic sclerosis // Clinical Rheumatology. — 2005. — Vol. 12. — P. 490–493.

Yamamoto T., Nishioka K. Cellular and molecular mechanisms of bleomycin-induced murine scleroderma: current update and future perspective // Experimental Dermatology. — 2005. — Vol. 14. — P. 81–95.

Valentini G., Black C. Systemic sclerosis Best practice and research // Clinical rheumatology. — 2002. — Vol. 16. — P. 807–816.

Veloyos E.E., Masi A.T., Stevens M.B., Shulman L.E. The CREST syndrome: Comparison with systemic sclerosis (Scleroderma) // Arch. Intern. Med. — 1979. — Vol. 139. — P. 1240–1245.

Walter H.C., Burgdorf M.D. Atlas of dermatology. — 1992. — P. 127–128.

Wardrop R.W., Heggie A.A. Progressive systemic sclerosis. Oro-facial manifestations. Case report // Aus. Dent. J. — 1987. — Vol. 32. — P. 258–262.

Welsh K.L., Briggs D.C. Genetic and environmental factors in scleroderma // Curr. Opin. Rheumatol. — 1990. — Vol. 2. — P. 920–921.

Wilson R.H., McCormick W.E., Tatum C.F., Creech J.L. Occupational acroosteolysis. Report of 31 cases // J. Am. Med. Assn. — 1967. — Vol. 201. — P. 577–581.

Глава 10

Буллезные дерматозы

Пузырные дерматозы разнообразны как по клинической картине, так и по этиологии и патогенезу. Пузырь как первичный морфологический элемент наблюдают при различных заболеваниях кожи: истинная и ложная пузырчатка, синдром Лайелла и Стивенса–Джонсона, герпетиформные дерматозы, токсикодермии и др. Учитывая многообразие нозологических форм буллезных дерматозов, целесообразно ограничить эту группу заболеваний общими клиническими проявлениями (основной и постоянный симптом — пузырь) и иммунными патогенетическими механизмами, включив в нее пузырчатку с акантолитическим образованием пузырей, синдром Лайелла, пемфигоиды, герпетиформный дерматит Дюринга и близкие к нему дерматозы. Другие заболевания кожи (токсидермия, многоформная экссудативная эритема, дерматиты, паранеоплазии, красный плоский лишай, склеродермия, острая красная волчанка) отличаются по этиологии и патогенезу, пузырь в этом случае постоянным клиническим симптомом не является.

В настоящем руководстве дерматозы, характеризуемые возникновением пузырей лишь на отдельных этапах своего развития, описаны в соответствующих разделах («Пиодермиты», «Дерматиты», «Токсидермии», «Наследственные дерматозы» и «ИППП»). Данная глава посвящена буллезным дерматозам аутоиммунного генеза, для которых пузырь — постоянный и основной симптом: истинная пузырчатка, пемфигоид Левера, рубцующий пемфигоид, доброкачественная неакантолитическая пузырчатка полости рта (пузырчатка Пашкова–Шеклакова), герпетиформный дерматит Дюринга, герпес беременных.

КЛАССИФИКАЦИЯ БУЛЛЕЗНЫХ ДЕРМАТОЗОВ

- Истинная (акантолитическая) пузырчатка.
  - ◊ Обыкновенная пузырчатка.
  - ◊ Вегетирующая пузырчатка.
  - ◊ Листовидная пузырчатка.
  - ◊ Бразильская пузырчатка.
  - ◊ Эритематозная пузырчатка.
- Доброкачественная семейная хроническая пузырчатка Гужеро–Хейли–Хейли.
- Пемфигоид (неакантолитическая пузырчатка).
  - ◊ Буллезный пемфигоид.
  - ◊ Рубцующий пемфигоид.
  - ◊ Доброкачественная неакантолитическая пузырчатка только полости рта (Пашкова–Шеклакова).
- Герпетиформные дерматозы.
  - ◊ Герпетиформный дерматит Дюринга.
  - ◊ Герпес беременных.

ПУЗЫРЧАТКА ИСТИННАЯ

Пузырчатка истинная, или акантолитическая (*Pemphigus verus, pemphigus acantholyticus*) – аутоиммунное заболевание, характеризуемое образованием пемфигусных антител класса IgG к межклеточной склеивающей субстанции шиповидного слоя. Это группа тяжелых пузырных дерматозов, включающая четыре заболевания, каждое из которых имеет четкую клиническую, патогистологическую и иммуноморфологическую картину [Scully C. et al., 2007]. Данные заболевания объединены общностью клинико-морфологических и патогистологических признаков:

- длительное хроническое волнообразное течение с развитием на неизмененной коже или слизистых оболочках пузырей, имеющих тенденцию к генерализации и слиянию между собой;
- нарушение общего состояния больных вплоть до летального исхода при отсутствии глюкокортикоидной терапии;
- общий механизм образования пузырей (акантолиз);
- внутриэпидермальное расположение пузырей (супрабазальное при обыкновенной и вегетирующей пузырчатке, субкорнеальное или супраинтрагранулярное при листовидной и эритематозной);
- отложение IgG в межклеточном пространстве эпидермиса.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология истинной пузырчатки до настоящего времени не ясна. Выдвинуто несколько концепций патогенеза, отражающих эволюционный путь развития науки: неврогенная [Никольский Н.В., 1896], вирусная [Кричевский А.М. и др., 1957; Акопян А.Т. и др., 1958; Urbach E. et al., 1929, 1936], обменная [Картамышев А.И., 1949; Павлов С.Т., Самцов В.И., 1961], эндокринная [Кожевников П.В., 1923; Юшков П.О., 1929]. Выявленные ранее у больных истинной пузырчаткой нарушения различных видов обмена (водно-солевого, обмена тирозина и протеиназ), дисфункция надпочечников, печени и половых желез, изменение активности гидролитических и окислительно-восстановительных ферментов, изменения в деятельности нервной системы не являются первопричиной, а носят вторичный характер. Перечисленные патологические процессы – лишь следствие патологии кожи, но и они включаются в цепь патогенеза истинной пузырчатки.

По мнению большинства отечественных и зарубежных исследователей, основной механизм патогенеза истинной (акантолитической) пузырчатки – аутоиммунный. В 1964 г. E. Buntner и R. Jordan методом непрямой иммунофлюоресценции впервые обнаружили в сыворотке крови больных вульгарной пузырчаткой антитела к антигенным компонентам межклеточной склеивающей субстанции шиповатого слоя эпидермиса. По результатам дальнейших исследований, проведенных в России и за рубежом [Киселева М.Л. и др., 1970; Белецкая Л.В. и др., 1975; Бутов Ю.С., Стефани Д.В., 1976; Машкиллейсон А.Л. и др., 1977; Шапошников О.К., 1980; Jablonska S., Chorzelski T., 1972; Buntner E. et al., 1973; Holibar K., Tappeiner G., 1977; Buntner E. et al., 1985], эти антитела относят к иммуноглобулинам класса G; их титр в крови коррелирует с тяжестью заболевания в активной стадии. О роли в механизме развития истинной пузырчатки антител к межклеточному веществу эпидермиса свидетельствуют и результаты экспериментальных исследований на обезьянах. W.M. Soms и R.E. Gordan [1971] при трансфузии плазмы крови больных обыкновенной пузырчаткой обезьянам методом прямой иммунофлюоресценции обнаружили феномен связывания антител межклеточной субстанцией эпидермиса; при внутрикожной инъекции обезьянам сыворотки крови больных обыкновенной пузырчаткой W.F. Lever [1979] получил гистологически подтвержденную картину акантолитического пузыря.

Образование пузырей — аутоиммунная реакция, опосредованная выработкой антител против трансмембранных гликопротеинов десмосом (десмоглеин 1 и 3), приводящая к акантолизу. При вульгарной пузырчатке обнаружены антитела класса IgG преимущественно против десмоглеина 3, а при листовидной — против десмоглеина 1, что указывает на детерминацию клинического варианта пузырчатки [Femiano F., 2007]. Методом электронной микроскопии установлено, что потеря сцепления кератиноцитов при разрушении десмосом развивается через 6 ч после связывания аутоантител IgG с десмоглеином 3. ИФА показал образование комплекса IgG и десмоглеина 3 с плакоглобином, при этом адгезия десмоглеина 3 сопровождалась ретракцией филаментов кератина в межклеточных пространствах, а связывание комплекса «IgG–десмоглеин 3» в зоне маркеров эндосом и лизосом приводило к разрушению десмоглеина 3 [Calkins C.C. et al., 2006].

При культивировании эксплантатов нормальной кожи человека после добавления сыворотки больных обыкновенной пузырчаткой происходит фиксирование антител в межклеточном пространстве эпидермиса, развивается акантолиз [Michel B., Chi Sownko, 1977]. Авторы подчеркивают, что образование комплекса «антиген–антитело» совершается без участия комплемента, хотя его концентрация в сыворотке крови значительно снижается. Как отмечают R.H. Cormane и T.P. Chorzelski [1967], R.E. Jordan и соавт. [1974], система комплемента имеет лишь вспомогательное значение в процессах формирования акантолиза в коже больного. Вместе с тем некоторые авторы [Van Goost et al., 1972, 1974] в участках кожи или слизистой оболочки, непосредственно примыкающих к акантолитическим пузырям, в межклеточном пространстве методом прямой иммунофлюоресценции обнаружили различные компоненты комплемента (C3, C4 и др.). Эти же авторы выявили у больных системными дерматозами (красная волчанка, склеродермия и др.), а также при ожоговой и лекарственной болезни, при микозах пемфигусные антитела в сыворотке крови, однако их титр был значительно ниже, чем при истинной пузырчатке. R.H. Cormane и S.S. Asghar [1983] предполагают, что отложение IgG в межклеточной склеивающей субстанции эпидермиса при пузырчатке — «антительный» компонент, антигенную часть которого содержит межклеточное пространство. Авторы обращают внимание на то, что в тех же участках, в которых наблюдается отложение IgG, присутствуют C1, C3 и C4 компоненты комплемента. Антитела к межклеточной склеивающей субстанции эпидермиса у больных истинной пузырчаткой обнаруживают не только в крови, но и в пузырной жидкости, также обладающей антикомплементарной активностью [Jordan R.E., Buskhel L.L., 1979].

Несмотря на разноречивые суждения о диагностической ценности метода непрямой иммунофлюоресценции, W.F. Lever и G. Schaumburg-Lever [1983] указывают, что во многих случаях титр антител у больных обыкновенной пузырчаткой пропорционален тяжести заболевания. Авторы выделяют низкий титр флюоресценции в разведении 1:20–1:40, средний титр в разведении 1:80–1:160, высокий титр — 1:320. Именно высокий титр антител имеет диагностическое значение. При тяжелом течении заболевания титр антител может быть еще выше [Kleinhaus D., 1977]. При эритематозной и листовидной пузырчатке титры антител ниже [Ежов Н.Я. и др., 1977]. D. Golan и соавт. [1984] при исследовании 102 проб сыворотки, взятой у 46 больных обыкновенной пузырчаткой, выявили отчетливую коррелятивную взаимосвязь между титром антител к IgG и степенью тяжести заболевания. Авторы подчеркивают прогностическое значение титра антител, так как в некоторых случаях он значительно повышался перед началом обострения заболевания.

Наиболее надежный диагностический тест при истинной пузырчатке — прямая иммунофлюоресценция, которая, по мнению W.F. Lever и G. Schaumburg-Lever [1983], дает положительный результат в 100% случаев, в том числе на очень ранних стадиях развития пемфигуса [Gudd K.P., Lever W.F., 1979; Fitzpatrick R.E.,

Newkommer V.D., 1980]. Приблизительно в половине случаев при прямой иммунофлюоресценции в очаге поражения не только при обыкновенной, но и при других клинических разновидностях истинной (акантолитической) пузырчатки можно обнаружить IgA, IgM и C3 компонент комплемента [Ежов Н.Я., Белецкая Л.В., 1977; Lever W.F., Schaumburg-Lever G., 1983; Gerharz M., Stadler R., 1987]. В отдельных случаях наблюдают отложение иммуноглобулинов и комплемента не только в межклеточном пространстве эпидермиса, что характерно для истинной пузырчатки, но и в зоне дермо-эпидермального соединения [Amerian M.L., Ahmed A.R., 1984].

Показана активизация гуморального иммунитета и угнетение Т-клеточного, выявлена недостаточность синтеза ИЛ-2. При исследовании концентрации цитокинов в сыворотке крови и пузырной жидкости больных различными формами пузырчатки было выявлено, что содержание ИЛ-10 в сыворотке крови было ниже нормы, концентрация ИЛ-8 была достоверно повышена только у 4 пациентов, а содержание интерферона-γ почти у всех больных соответствовало нижней границе контрольных значений показателя. Концентрация цитокинов в пузырной жидкости была достоверно выше, чем в сыворотке крови, что указывает на противовоспалительный эффект ИЛ-10 и возможную роль ИЛ-8 в хемотаксисе нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов [Baroni A. et al., 2002]. Наряду с В-лимфоцитами, продуцирующими IgG [Скрипкин Ю.К. и др., 1975; Петров Р.В., 1976], определенное значение в патогенезе заболевания отводят Т-клеткам. C. Maszaros и E. Vadasz [1972], используя реакцию бласттрансформации лимфоцитов, пришли к заключению, что в патогенезе истинной пузырчатки важную роль играют не только гуморальные, но и клеточные иммунопатологические процессы. Н.А. Машкиллейсон [1980] исследовал Т-лимфоциты методом спонтанного розеткообразования у больных обыкновенной пузырчаткой до начала лечения, в период обострения на фоне глюкокортикоидной терапии и через 7–10 дней после наступления ремиссии. Оказалось, что Т-лимфоциты сохраняют свой рецепторный аппарат и хорошо выполняют информационную функцию, однако митотическая активность их несколько подавлена. По мнению автора, центр тяжести в популяции лимфоцитов перемещен на В-клетки. В период прогрессирования болезни в крови увеличивается содержание Т- и В-лимфоцитов, исчезают О-клетки, повышается активность Т-лимфоцитов, резко снижается бласттрансформация лимфоцитов в ответ на фитогемагглютинин, утрачивается способность популяции Т- и В-лимфоцитов к розеткообразованию под воздействием левамизола [Машкиллейсон Н.А., 1981]. В активной фазе заболевания способность лимфоцитов у больных обыкновенной пузырчаткой к спонтанному розеткообразованию повышена, при наступлении клинической ремиссии она постепенно нормализуется. Число В-лимфоцитов увеличено, но возвращается к норме сразу после наступления клинической ремиссии. При изучении субпопуляций Т-клеток у 10 больных пемфигусом Н.А. Машкиллейсон [1987] с помощью моноклональных антител серии ОКТ обнаружил увеличение содержания ОКТ-3 (общее число Т-лимфоцитов) и ОКТ-4 (общее число Т-хелперов) по сравнению с показателями в контрольной группе. Выявлено увеличение коэффициента отношения хелперов-индукторов к супрессорным цитотоксическим клеткам и снижение способности лимфоцитов к пролиферативному ответу.

Механизмы развития акантолиза при истинной пузырчатке сложны и до конца не изучены. А.Л. Машкиллейсон и С.А. Кутин [1978] изучали акантолитические клетки больных истинной пузырчаткой в сканирующем электронном микроскопе. При торпидных тяжелых формах заболевания в процессе лизиса акантолитических клеток (плазмолиз) на их поверхности авторы выявили неидентифицированные микроорганизмы, а также Т- и В-лимфоциты. По мнению авторов, эти микроорганизмы могут изменять антигенные свойства акантолитических клеток, стимулировать выработку антител, которые дополнительно атакуют акантолитические клетки. Авторы считают, что скопление Т- и В-лимфоцитов на поверхности акан-

толитических клеток при истинной пузырчатке может свидетельствовать о наличии специфического для данного заболевания антигена, локализованного на поверхности акантолитических клеток. По данным А.Г. Автандилова и Н.А. Машкиллейсона [1980], при истинной пузырчатке происходит накопление ядерной ДНК в акантолитических клетках. Это позволяет предположить действие непосредственно на шиповатые клетки эпидермиса не известного пока фактора (вирус, ферментативный процесс), индуцирующего синтез ядерной ДНК. Последнее обстоятельство влечет за собой изменение антигенной структуры поверхности шиповатых клеток с последующей выработкой специфических антител. Возникающий комплекс «антиген–антитело» оседает на поверхности мембран шиповатых клеток и повреждает их. А.Г. Автандилов и Н.А. Машкиллейсон [1980] предполагают, что под влиянием комплекса «антиген–антитело» нарушается проницаемость мембран шиповатых клеток, из них выходят лизосомальные ферменты, которые расплавляют цементирующее межклеточное вещество, вызывая отторжение клеток.

Установлено, что под действием иммунного комплекса активизируются эстеразные протеолитические системы, обусловливающие акантолиз. По данным N. Cirillo и соавт. [2008], матричные металлопротеазы-9 (*Matrix metalloproteinase*; MMP-9) разрушают десмоглеин 1 и 3, приводя к акантолизу. С.А. Грандо и соавт. [1987] указывают на повышение активности плазменных протеиназ и их ингибиторов в крови больных обыкновенной пузырчаткой, коррелирующее с клиническим статусом. Повышенную протеолитическую активность авторы обнаружили и во всех пробах пузырной жидкости. По их мнению, эти данные позволяют предположить прямую зависимость активации протеолиза и акантолиза от дефицита ингибиторов протеаз в организме.

P. Fabbri и соавт. [1985] подчеркивают важное значение в механизмах акантолиза действия протеолитических ферментов, в частности активаторов плазминогена. Авторы считают, что пемфигусные антитела вызывают акантолиз путем воздействия на эпидермоциты, стимулирующие активаторы плазминогена. Об этом свидетельствует и обнаружение активаторов плазминогена при изучении у больных обыкновенной пузырчаткой фибринолитической активности. По мнению L.P. Philbois и соавт. [1984], акантолиз вызывает клеточный фермент, высвобождаемый в ходе образования комплекса «антиген–антитело» и участвующий в разрушении межклеточного склеивающего вещества. K. Haschimoto, W.F. Lever [1967] с помощью электронной микроскопии установили склонность к растворению межклеточного цементирующего вещества на начальных этапах акантолиза. W.F. Lever, G. Schaumburg-Lever [1983] подчеркивают, что влияние этого феномена лучше прослеживается на слизистой оболочке полости рта, где эпителиальные клетки имеют меньшее количество десмосом. В эпидермисе, как и в слизистой оболочке, происходит растворение межклеточного вещества, когда десмосомы еще интактны. По мере развития акантолиза десмосомы разрушаются; с помощью иммуноэлектронной микроскопии с использованием пероксидазы можно выявить в межклеточном веществе пемфигоидные антитела. G. Heitanen и соавт. [1983] при изучении ультраструктуры непораженной слизистой оболочки полости рта у больных пузырчаткой в 5 из 7 случаев обнаружили расширение межклеточных пространств, особенно в базальном слое, по сравнению с контролем.

Повышение частоты встречаемости HLA-A10 и HLA-B13, наблюдаемое у больных пемфигусом, свидетельствует о возможной генетической предрасположенности к заболеванию. В ряде случаев пемфигус сочетается с другими тяжелыми аутоиммунными заболеваниями — склеродермия, СКВ, тимома, синдром Шегрена, ревматоидный артрит, миастения. Болезнь обычно начинается в возрасте 40–50 лет, хотя возможно начало заболевания и в 60–70 лет. В редких случаях пемфигус возникает в детском возрасте. Истинная пузырчатка встречается среди всех этнических групп и рас, однако характерна определенная эндемичность среди

народов, проживающих в Средиземноморье, и у лиц еврейской национальности [Brick C. et al., 2007].

Гистологически при пемфигусе выявляют внутриэпидермальное расположение пузырей, в полости которых плавают акантолитические клетки с большими гиперхромными ядрами и бледноокрашенной цитоплазмой. По глубине расположения пузыря истинную пузырчатку подразделяют на две разновидности — глубокую (обыкновенный и вегетирующий пемфигус) с наиболее тяжелым течением и поверхностную (эритематозный, листовидный и бразильский пемфигус) с более доброкачественным течением.

Диагностика пемфигуса основана на типичных клинических проявлениях (появление на коже и слизистых оболочках пузырей и пузырьков), обнаружении акантолитических клеток, выявлении с помощью прямой и непрямой реакции иммунофлюоресценции (РИФ) антител класса IgG, циркулирующих в крови и фиксированных в эпидермисе, обнаружении на гистопрепаратах внутриэпидермально расположенных пузырей.

Гистологически при истинном пемфигусе обнаруживают межклеточный отек эпидермиса и деструкцию межклеточных связей в участках мальпигиева слоя, приводящие к образованию пузыря.

В настоящее время можно считать доказанным ведущее значение аутоиммунных нарушений в патогенезе истинной (акантолитической) пузырчатки. Об этом свидетельствуют следующие факты:

- образование антител к межклеточному склеивающему веществу под влиянием антигенной стимуляции последнего;
- фиксация комплекса «антиген–антитело» в межклеточном веществе, что обусловливает разрушение десмосом эпидермоцитов или эпителия слизистых оболочек;
- потеря способности клеток к сцеплению друг с другом, развитие акантолиза.

С помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции в сыворотке крови и пузырной жидкости больных можно обнаружить IgG (что не исключает возможности образования также IgM и IgA), а методом прямой иммунофлюоресценции во всех случаях выявляют IgG в межклеточном веществе пораженной и клинически не измененной кожи больных.

Пузырчатка обыкновенная

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Пузырчатка обыкновенная (пузырчатка обыкновенная хроническая) — наиболее распространенный пузырный дерматоз (0,74%). Истинная пузырчатка составляет от 0,74 до 2,8% всех кожных заболеваний [Самцов В.И. и др., 1980; Шеклаков Н.Д., 1961; Беренбейн Б.А., 1999]. Приведенные данные не отражают истинной картины заболеваемости пузырчаткой, однако свидетельствуют о тенденции к увеличению числа таких больных в крупных дерматологических центрах. Доля женщин среди болеющих пузырчаткой варьирует от 62 до 72,9% [Шеклаков Н.Д., 1967; Торсуева Н.А. и др., 1979]. Обыкновенная пузырчатка чаще возникает у лиц 40–60 лет [Шеклаков Н.Д., 1964; Торсуева Н.А., Романенко В.Н., 1970; Абрамова Е.И. и др., 1986; Беренбейн Б.А., 1999]. На «омоложение» пузырчатки до 18–25 лет в последние годы указывают Е.И. Абрамова и соавт. [1986].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Пузырчатка обыкновенная — самая частая форма акантолитической пузырчатки. Заболевание может начинаться остро, без продрома. Однако чаще высыпаниям предшествует общее плохое самочувствие с последующим генерализованным

появлением на неизмененной коже и слизистых оболочках пузырей с прозрачным содержимым.

Высыпные элементы могут располагаться на любом участке кожного покрова, но наиболее часто они появляются на местах наибольшей травматизации, включая слизистые оболочки, а также в области естественных складок, на волосистой части головы или на туловище. Покрышка пузыря быстро вскрывается, содержимое ссыхается в серозно-гнойные или серозно-кровянистые корки. В таком виде очаг поражения, напоминающий стрептодермию или микробную экзему, может существовать от 1 мес до 1 года [Шеклаков Н.Д., 1961; Машкиллейсон А.Л., 1965].

Изолированные очаги на отдельных участках кожи могут быть единственным проявлением пузырчатки. Они напоминают себорейный дерматит, импетиго или ограниченную травматическую ссадину. В течение определенного срока в начальной фазе заболевания эффлоресценции могут напоминать многоформную экссудативную эритему, кольцевидную эритему, импетиго волосистой части головы, себорейную экзему. У 60% пациентов процесс начинается в полости рта и длительное время может ограничиваться только этой локализацией, напоминая стоматит.

От появления первичного очага до манифестации процесса проходит в среднем 3–4 мес. Быстрая генерализация — неблагоприятный прогностический признак. Начальные высыпания нередко возникают на волосистой части головы, в зоне околоногтевых валиков, в крупных складках кожи туловища, на слизистых оболочках полости рта, на красной кайме губ, в области гениталий [Бутов Ю.С., 2002].

Начало заболевания на слизистой оболочке рта наблюдают в 67–85% случаев (рис. 10-1). Время от момента появления первых клинических признаков болезни на слизистой оболочке полости рта до диссеминации процесса на



Рис. 10-1. Поражение слизистых оболочек при обыкновенной пузырчатке (набл. проф. Ю.С. Бутова).

коже составляет от 1 до 9 мес [Шеклаков Н.Д., 1961; Машкиллейсон А.Л., 1965; Беренбейн Б.А., 1999].

На слизистых оболочках ротовой полости пузыри эфемерны, вскрываются вскоре после появления. Пузыри могут располагаться на слизистой оболочке щек, десен, языка, гортани, глотки и пищевода, на слизистых оболочках носа, губ, конъюнктивы, вульвы, вагины, шейки матки и самой матки [Бутов Ю.С., 2002]. По данным M. Akhyani и соавт. [2007], поражение слизистой оболочки половых органов наблюдают у 51% больных вульгарной пузырчаткой; высыпания локализованы во влагалище, на шейке матки, сочетаются с воспалительными изменениями слизистой оболочки в 60% и низкодифференцированной клеточной интраэпителиальной неоплазией в 6% случаев, что подтверждает целесообразность консультации гинеколога и цитологических исследований. Описаны поражения желудка и прямой кишки. Путем фиброэзофагогастродуоденоскопии поражение слизистой оболочки пищевода выявлено у 67%, желудка — у 52%, двенадцатиперстной кишки — у 20% больных вульгарной пузырчаткой. Поражение желудка в два раза чаще наблюдали у пациентов, получавших пероральные глюкокортикоиды [Rao P.N. et al., 2006]. Слизистые оболочки в зоне поражения вначале слегка отечны, покрышки пузырей отслаиваются в виде пленок белого или «сального» цвета. Эрозии на слизистых оболочках весьма болезненны, но эпителизируются без рубцовых изменений.

Начальные проявления обыкновенной пузырчатки на слизистой оболочке половых органов, гортани и трахеи выявляют гораздо реже, чем на слизистой оболочке полости рта. Однако на высоте генерализации процесса или при рецидивах болезни на фоне неадекватных доз глюкокортикоидов высыпания в этих областях локализуются достаточно часто [Машкиллейсон А.Л., 1984].

В ряде случаев поражения слизистой оболочки и красной каймы губ являются основным симптомом болезни.

Через некоторое время после возникновения ограниченных очагов поражения на коже или слизистой оболочке рта начинается генерализация процесса. Генерализации может предшествовать ухудшение самочувствия больного, повышение температуры тела, чувство беспокойства.

Высыпания на коже мономорфны. Они состоят из дряблых пузырей, расположенных беспорядочно на видимо не измененной коже. Содержимое свежих пузырей прозрачное или полупрозрачное, старых — мутное или гнойное. Пузыри могут быть мелкими или крупными, они имеют тенденцию к периферическому росту и слиянию с образованием крупных фестончатых очагов. Вследствие развития акантолиза пузыри даже при легкой травме быстро вскрываются и образуют эрозии с сочным красным дном и обрывками покрышки пузыря по периферии. Крупные пузыри под тяжестью экссудата нередко принимают грушевидную форму. При потягивании за покрышку или лоскут пузыря плоским анатомическим пинцетом наблюдают феномен расслоения эпидермиса в зоне клинически не измененной кожи — симптом Никольского. Данный симптом можно воспроизвести путем потирания кожи между свежими пузырями или эрозиями, а также надавливая на покрышку пузыря предметным стеклом (феномен Асбо-Хансена). Такой прием дает возможность наблюдать расслоение эпидермиса и увеличение полости пузыря без нарушения его целостности.

Остроту процесса при вульгарной пузырчатке определяют не воспалительные явления, а развитие свежих пузырей и эрозий [Машкиллейсон А.Л., 1965]. В ряде случаев при прогрессирующем течении заболевания генерализованные высыпания на коже отсутствуют, но вследствие активного периферического роста и появления свежих высыпаний в непосредственной близости от крупного пузыря наблюдают значительное увеличение размеров первичного очага поражения. В других случаях при генерализации высыпаний мелкие множественные напря-

женные или вялые пузыри могут располагаться не только на коже туловища, но и на коже конечностей, на коже стоп. При слиянии пузырей образуются эрозивные очаги поражения, к которым быстро присоединяется вторичная инфекция, что создает общую картину, напоминающую стрептостафилодермию. Н.А. Торсуев и соавт. [1979] наблюдали вульгарную пузырчатку с локализацией очагов поражения только в околоногтевой зоне.

Считают, что пузыри при обыкновенной пузырчатке возникают на неизмененной коже. Однако нередки случаи развития пузырей, имеющих тенденцию к группировке, на отечном основании. Клиническая картина при этом напоминает герпетиформный дерматит Дюринга. Подобную форму заболевания («герпетиформный пемфигус») S. Jablonska и соавт. [1975] описали при листовидной пузырчатке. Многие отечественные и зарубежные авторы [Брауде Р.С., Лейбман Б.И., 1953; Машкиллейсон А.Л., 1965; Пасечник В.А., Орлова Л.А., 1981; Трофимова Л.Я., Хапилова В.И., 1981; Самцов В.И., 1982; Скрипкин Ю.К. и др., 1984; Winkelmann R.K., Roth H.L., 1960; Osten F.B. et al., 1976] приводили сведения о переходе герпетиформного дерматита Дюринга в истинную пузырчатку и о сочетании этих дерматозов у одного и того же больного. По-видимому, в подобных случаях речь шла о герпетиформном пемфигусе. Клиническая картина, напоминающая герпетиформный дерматит Дюринга, возможна не только при листовидной, но и при обыкновенной и даже при эритематозной пузырчатке [Самцов В.И., 1961]. R. Bauer, C.E. Orfanos [1980], Ю.К. Скрипкин и Ю.С. Бутов [1986] приводят следующие клинические, гистологические и иммуноморфологические критерии герпетиформного пемфигуса как варианта обыкновенной пузырчатки:

- герпетиформный характер высыпаний, сопровождаемый жжением и зудом;
- супрабазальный и субкорнеальный акантолиз с образованием интраэпидермальных пузырей;
- появление пузырей на эритематозном фоне;
- выявление IgG в межклеточном пространстве эпидермиса.

В дальнейшем у больных, наряду с герпетиформными высыпаниями, появляется все больше крупных вялых пузырей на внешне не измененной коже.

Характерная особенность всех форм истинной пузырчатки — медленная эпителизация эрозий, возникших на месте вскрывшихся пузырей. Обычно эрозии имеют ярко-красную поверхность, неровные полициклические очертания. В ряде случаев по периферии таких эрозий в зоне пахово-бедренных складок, под молочными железами, в межъягодичной области вследствие трения эрозивных поверхностей нередко появляются мелкие грануляции и даже вегетации.

При относительно благоприятном течении патологического процесса или под влиянием проводимого лечения на поверхности эрозий возникают более плотные корки, после отторжения которых остаются участки гиперпигментации. В случае присоединения вторичной инфекции или при вовлечении в патологический процесс базальной мембраны на месте бывших очагов поражения образуются участки рубцовой атрофии. Для острого, «злокачественного», течения обыкновенной пузырчатки характерна быстрая генерализация кожных высыпаний, поражение слизистых оболочек, тяжелое общее состояние больных, обусловленное интоксикацией, отеками, лихорадкой. При отсутствии адекватной терапии процесс может закончиться летальным исходом.

При прогрессирующем течении болезни эрозии вследствие появления свежих пузырей и выраженного акантолиза могут поражать практически всю слизистую оболочку полости рта. Больные жалуются на затруднение при жевании и проглатывании пищи, выраженную саливацию, на образование глубоких трещин в углах рта, препятствующих его открыванию. Следует отметить, что подобную клиническую картину в настоящее время в связи с ранним диагностированием заболевания наблюдают редко.

Выделяют три фазы заболевания — начальную, генерализованную и фазу эпителизации. В первой фазе пузыри небольших размеров, эрозии быстро эпителизируются, симптом Никольского не постоянен, акантолитические клетки единичны, встречаются переходные формы. Общее состояние больных в большинстве своем удовлетворительное. Высыпания то появляются, то исчезают, безболезненны. Продолжительность периода от нескольких недель до нескольких месяцев. Для второй фазы характерно активное высыпание пузырей, периферический рост эрозий и слияние их друг с другом. На слизистой оболочке полости рта появляются эрозивно-язвенные болезненные дефекты различных размеров, покрытые сероватым налетом. В связи с большой потерей белка (плазморея) и интоксикацией ухудшается общее состояние. Симптом Никольского резко положителен, много акантолитических клеток в препарате.

В третьей фазе активно идет эпителизация эрозий, новые пузыри не образуются, симптом Никольского слабо положительный или отрицательный, акантолитические клетки в препарате отсутствуют. Значительно улучшается общее состояние больных.

Обыкновенная пузырчатка в отдельных случаях может развиваться и протекать не типично. Описано изолированное поражение стоп по типу дисгидроза с торпидным течением. Через несколько месяцев у пациента развился процесс, напоминающий герпетиформный дерматит, а затем на коже туловища сформировались буллезные элементы акантолитического характера. Атипично может протекать обыкновенная пузырчатка у больных с опухолями, например с ретроперитонеальной параганглиомой [Скрипкин Ю.К. и др., 1986].

Для гистологического исследования, по мнению W.F. Lever и G. Schaumburg-Lever [1983], следует выбирать свежие небольшие пузыри. Авторы рекомендуют предварительно подвергнуть подлежащий биопсии очаг поражения охлаждению (орошение жидким азотом или хлорэтилом), чтобы лучше сохранить его и выявить ранние гистологические изменения (при обыкновенной пузырчатке это внутриклеточный отек и исчезновение межклеточных мостиков в нижней части шиповатого слоя). Вследствие развивающегося акантолиза образуются сначала щели, а затем пузыри, имеющие супрабазальную локализацию (рис. 10-2). Еще один гистологический признак обыкновенной пузырчатки — характерный вид базальных клеток: утратив связь друг с другом, клетки остаются прикрепленными к базальной мембране и напоминают «надгробные камни», выстилающие дно супрабазального пузыря.

Несмотря на очень малую воспалительную реакцию, в ряде случаев эозинофилы инвазируют эпидермис еще до развития акантолиза — так называемый эозинофильный спонгиоз [Emmerson R.W., Wilson Jones S., 1968]. Г.М. Цветкова и В.Н. Мордовцев [1986] обращают внимание на то, что в ряде случаев в дерме выражена воспалительная реакция с развитием инфильтрата из эозинофильных гранулоцитов, плазмоцитов и лимфоцитов. В процессе эпителизации отмечена пролиферация тяжей эпителиальных клеток вниз и удлинение сосочков.

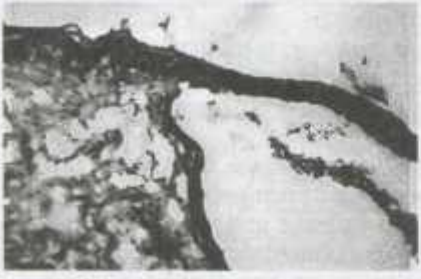


Рис. 10-2. Интрадермальный пузырь при обыкновенной пузырчатке (набл. проф. Ю.С. Бутова).

Важный диагностический критерий истинной пузырчатки (в том числе обыкновенной) — выявление акантолитических клеток при цитологическом исследовании, методика которого впервые была предложена A. Tzank [1948]. Характерные морфологические признаки акантолитических клеток при окраске по методу Романовского–Гимзы описаны Н.Д. Шеклаковым [1961]:

- акантолитические клетки меньше нормальных эпидермоцитов, но размеры ядер их в несколько раз превосходят таковые нормальных клеток;
- ядра акантолитических клеток интенсивно воспринимают окраску;
- в увеличенном ядре всегда обнаруживают 2–3 крупных ядрышка;
- цитоплазма клеток резко базофильна, окрашивается неравномерно – вокруг ядра светлая голубая зона, а по периферии – интенсивно синий ободок (зона концентрации);
- акантолитические клетки при пузырчатке нередко содержат несколько ядер.

Акантолитические клетки могут быть обнаружены при болезни Дарье, акантолитическом дерматозе Гровера, синдроме Лайелла и др. Именно поэтому цитологический метод исследования служит лишь ориентировочным тестом и не может заменять гистологическое исследование [Балявичене Г.Р., 1981; Graham G.H. et al., 1963; Lever W.F., Schaumburg-Lever G., 1983].

При электронно-микроскопическом исследовании при обыкновенной пузырчатке уже на ранних стадиях заболевания обнаруживают растворение межклеточного цементирующего вещества [Торсуев Н.А. и др., 1979; Hashimoto K., Lever W.F., 1967, 1970]. В процессе развития акантолиза десмосомы почти полностью разрушаются, тонофиламенты гомогенизируются, базальная мембрана разрыхляется, митохондрии растворяются – происходят как межклеточные, так и внутриклеточные изменения. Электронно-микроскопическое исследование позволяет выявить структурные и метаболические изменения в эпидермальных клетках [Торсуев Н.А. и др., 1979].

Важную роль в диагностике обыкновенной пузырчатки играют иммуноморфологические исследования. По мнению R. Cormane, T. Chorzelski [1967], W.F. Lever, G. Schaumburg-Lever [1983], с помощью прямой реакции иммунофлюоресценции при обыкновенной пузырчатке в 100% случаев, в том числе на очень ранних стадиях болезни, в срезах кожи в межклеточных пространствах эпидермиса можно выявить антитела класса IgG и компоненты комплемента (рис. 10-3), что позволяет отнести обыкновенную пузырчатку к иммунокомплексным заболеваниям [Gudd K.P., Lever W.F., 1979].

Используя прямую реакцию иммунофлюоресценции с предварительной обработкой биоптатов кожи 50% водным раствором этанола, удалось повысить у больных акантолитической пузырчаткой долю положительных реакций к межклеточной склеивающей субстанции до 100%.

В процессе иммунохимического анализа антигенов кожи Е.В. Матушевская [1996] идентифицировала новый антиген дермы – водорастворимый глобулин кожи. Данный антиген применяют в качестве диагностического маркера истинной пузырчатки при ИФА, что позволяет контролировать эффективность проводимой терапии и оценивать выраженность аутоиммунных процессов.



Рис. 10-3. Межклеточное свечение IgG при пемфигусе (набл. проф. Ю.С. Бутова).

С помощью иммунохимического анализа антигенного спектра пузырной жидкости удалось идентифицировать два специфических белка, ассоциируемых с обыкновенной пузырчаткой (a_2-ГПВП-130) и листовидной пузырчаткой (a_2-ГПЛП-160).

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Обыкновенную пузырчатку диагностируют по следующим признакам:

- наличие на коже и/или слизистых оболочках мономорфных пузырей с напряженной или дряблой покрышкой;
- прогрессирующее, нередко тяжелое течение;
- положительный симптом Никольского;
- наличие акантолитических клеток в мазках-отпечатках со дна эрозий;
- интраэпидермальное расположение пузырей в гистологических препаратах;
- фиксированные комплексы IgG в межклеточной субстанции эпидермиса, определяемые методом прямой РИФ.

Обыкновенную пузырчатку необходимо отличать от буллезного пемфигоида Левера, буллезной формы герпетиформного дерматита Дюринга, буллезной разновидности многоформной эритемы, острой лихорадящей пузырчатки, хронической семейной доброкачественной пузырчатки, пузырчатки глаз, доброкачественной неакантолитической пузырчатки слизистой оболочки полости рта, от афтозного стоматита, токсического эпидермального некролиза Лайелла, от листовидной, вегетирующей и эритематозной пузырчатки, от индуцированного пемфигуса и транзиторного акантолитического дерматоза Гровера.

Буллезный пемфигоид Левера

Буллезный пемфигоид Левера отличается от обыкновенной пузырчатки клиническими особенностями. Пузыри в большинстве случаев напряженные, с плотной покрышкой, локализованы преимущественно на коже и относительно редко на слизистых оболочках (у пациентов старше 70 лет). Течение буллезного пемфигоида, в отличие от обыкновенной пузырчатки, более доброкачественное.

Симптом Никольского при буллезном пемфигоиде отрицательный, акантолитические клетки в мазках-отпечатках со дна пузырей отсутствуют. Гистологически обнаруживают подэпидермальное расположение пузыря. Методом прямой иммунофлюоресценции фиксированные IgG выявляют в области базальной мембраны, выстилающей дно пузыря, а не в межклеточных пространствах эпидермиса, как при обыкновенной пузырчатке.

Буллезная форма герпетиформного дерматита Дюринга

Буллезной формой герпетиформного дерматита Дюринга болеют лица любого возраста, в том числе дети. Характерно появление напряженных мелких пузырей на отечном эритематозном фоне. Пузыри склонны к группировке, циклическому приступообразному развитию; появление их сопровождается жжением и сильным зудом. В противоположность обыкновенной пузырчатке, высыпания при буллезной разновидности герпетиформного дерматита Дюринга очень редко появляются на слизистых оболочках. В мазках-отпечатках с эрозий акантолитические клетки отсутствуют, много эозинофилов. Симптом Никольского отрицательный. При гистологическом исследовании обнаруживают чаще подэпидермальные пузыри, реже внутриэпидермальные (в процессе эволюции), однако пузыри содержат не акантолитические клетки, а эозинофилы. IgA локализуются линеарно в дермоэпидермальной зоне или апикально в сосочковом слое дермы. В отличие от обыкновенной пузырчатки при пузырной форме герпетиформного дерматита Дюринга проба Ядассона положительна. Трудности могут возникнуть при дифференциальной диагностике герпетиформной обыкновенной пузырчатки от герпетиформного дерматита Дюринга. При герпетиформном пемфигусе в большинстве

случаев выявляют типичные для обыкновенной пузырчатки высыпания на слизистой оболочке полости рта, симптом Никольского положительный, в мазках-отпечатках обнаруживают акантолитические клетки. Гистологически выявляют внутриэпидермальный (супрабазальный и субкорнеальный) пузырь, методом прямой иммунофлюоресценции – отложение IgG в межклеточном пространстве эпидермиса.

Многоформная экссудативная эритема

Буллезная разновидность многоформной экссудативной эритемы отличается от обыкновенной пузырчатки остротой течения, наличием буллезных элементов с зоной эритемы по периферии, отечных эритематозных округлых очагов с западением в центре, а также выраженными общими проявлениями (недомогание, повышение температуры тела, артралгии).

Высыпания на слизистой оболочке полости рта при многоформной экссудативной эритеме, в отличие от обыкновенной пузырчатки, носят характер болезненных афт. Обнаруживают также напряженные пузыри на отечном эритематозном основании. Симптом Никольского отрицательный, акантолитические клетки отсутствуют. При гистологическом исследовании характерно подэпидермальное расположение пузырей, однако в «старых» высыпаниях вследствие эволюции могут быть и внутриэпидермальные пузыри.

Острая лихорадящая пузырчатка

Острая лихорадящая пузырчатка встречается реже. Предполагают, что данное заболевание имеет инфекционную природу (чаще болеют лица, контактирующие с трупами животных). Острая лихорадящая пузырчатка характеризуется острым течением, сопровождаемым повышением температуры тела, недомоганием, увеличением лимфатических узлов. Появление пузырей сопровождается зудом, образующиеся при вскрытии пузырей мелкие кровоточащие эрозии резко болезненны. Симптом Никольского может быть положительным непосредственно в зоне эрозии, на видимо здоровых участках кожи симптом отрицателен. Гистологически обнаруживают подэпидермальный пузырь. Острая лихорадящая пузырчатка в течение короткого времени (3–4 нед) заканчивается летально.

Хроническая семейная доброкачественная пузырчатка

Характерны хроническое длительное течение без нарушения общего состояния и благоприятный прогноз в отношении жизни. Заболевание возникает у лиц молодого возраста, обусловлено генетически (аутосомно-доминантный тип наследования). При хронической семейной доброкачественной пузырчатке появляются пузыри небольших размеров, они быстро вскрываются, характерна тенденция к слиянию с образованием эритематозных бляшек с неровными очертаниями, локализованных преимущественно в подмышечных и паховых складках, под молочными железами, а также на шее. Симптом Никольского при хронической семейной доброкачественной пузырчатке может быть положительным в период формирования пузырей на участках, непосредственно прилегающих к очагам поражения. В мазках-отпечатках с эрозий обнаруживают акантолитические клетки без дегенеративных изменений. При гистологическом исследовании обнаруживают пузыри, расположенные внутриэпидермально в надбазальном слое. При семейной пузырчатке отсутствует эозинофильный экзоцитоз, а акантолитические клетки имеют признаки дискератоза [Lever W.F., Schaumburg-Lever G., 1983].

Пузырчатка глаз

Пузырчатка глаз характеризуется длительным рецидивирующим течением, преимущественной локализацией пузырей на конъюнктиве, склонностью высыпаний к рубцеванию с формированием склероза, появлению изъязвлений роговицы.

Заболевание может привести к слепоте. Возможно также развитие стриктур пищевода и уретры. Пузыри на коже при пузырчатке глаз имеют тенденцию к рецидивированию на одних и тех же местах. Симптом Никольского отрицательный, акантолитические клетки отсутствуют, гистологически обнаруживают подэпидермальный пузырь.

Доброкачественная неакантолитическая пузырчатка слизистой оболочки полости рта

Высыпания при данном заболевании локализованы только на слизистой оболочке полости рта, имеют вид пузырей с плотной покрышкой и геморрагическим содержимым. Акантолитические клетки отсутствуют. Характерно субэпителиальное расположение пузыря в гистологическом препарате.

Афтозный стоматит

Афтозный стоматит характеризуется развитием ограниченных округлых болезненных эрозий, покрытых трудно отделяемыми серозно-гнойными пленками. При афтозном стоматите в мазках-отпечатках с поверхности эрозий акантолитические клетки отсутствуют.

Токсический эпидермальный некролиз

Для токсического эпидермального некролиза (синдром Лайелла) характерен полиморфизм высыпаний, острое развитие патологического процесса, тяжелое общее соматическое состояние больного и лихорадка. Заболевание связано с приемом лекарственных препаратов. Симптом Никольского положительный, в мазках-отпечатках обнаруживают акантолитические клетки. Отличительный гистологический признак — наличие эпидермонекролиза.

Индуцированный пемфигус

В ряде случаев определенные трудности возникают при дифференциальной диагностике обыкновенной пузырчатки и так называемого индуцированного пемфигуса. Последний чаще всего возникает после приема пеницилламина. Клинические проявления аналогичны обыкновенной, листовидной, себорейной и герпетиформной пузырчатке [Enjolras O. et al., 1987]. У одного и того же больного индуцированный пемфигус может быть гистологически гетерогенным: возможно обнаружение не только акантолиза, спонгиоза и внутриэпидермально расположенных пузырей, но и явлений некроза, не характерных для вульгарной пузырчатки. Длительное существование заболевания (до 7 лет), по данным O. Enjolras и соавт. [1987], выявление IgG в межклеточном пространстве, рефрактерность к глюкокортикоидным препаратам и цитостатикам сближает это заболевание, с одной стороны, с обыкновенной пузырчаткой, а с другой — с токсическим эпидермальным некролизом Лайелла.

Другие формы истинной пузырчатки

Вегетирующая пузырчатка отличается от обыкновенной отсутствием тенденции к генерализации высыпаний, появлением локальных очагов поражения в складках кожи и выраженных вегетаций на дне эрозий. Гистологически при обыкновенной пузырчатке в отличие от вегетирующей не обнаруживают выраженного акантоза, папилломатоза и внутриэпидермальных эозинофильных абсцессов.

Листовидная пузырчатка характеризуется появлением щелевидных многоярусных пузырей, образованием пузырей под корками в старых очагах, генерализованным эксфолиативным поражением кожи, супрабазальным расположением пузырей на гистологических препаратах.

Эритематозный пемфигус характеризуется торпидным течением, ограниченностью высыпаний. Общее состояние больных не нарушено. Гистологически при

эритематозной пузырчатке обнаруживают субкорнеальное или интрагранулярное расположение пузыря, явления фолликулярного гиперкератоза с акантолизом. Трудности в дифференциальной диагностике возникают при трансформации эритематозной пузырчатки в обыкновенную или листовидную. В подобных случаях диагностика основана на степени выраженности клинических и гистоморфологических симптомов указанных форм пузырчатки.

Транзиторный акантолитический дерматоз Гровера

Для транзиторного акантолитического дерматоза Гровера характерно появление папуловезикулезных элементов. Щелевидные пузыри расположены супрабазально. При прямой иммунофлюоресценции отложения IgG в межклеточном пространстве эпидермиса отсутствуют.

Пузырчатка вегетирующая

Вегетирующая пузырчатка (*Pemphigus vegetans*) выделена из группы истинной пузырчатки G. Neumann в 1886 г. Подробно заболевание описано как вегетирующая пиодермия в 1898 г. H. Hallopean. W.F. Lever и G. Schaumburg-Lever [1983] считают вегетирующую пузырчатку вариантом обыкновенного пемфигуса. Выделяют классическую форму (тип Неймана) и доброкачественную (тип Аллопо), составляющую 1–2% всех случаев пемфигуса [Markopoulos A.K. et al., 2006].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

При вегетирующей пузырчатке Неймана патологический процесс зачастую сразу принимает торпидный злокачественный характер. На эрозиях уже через 3–5 дней появляются ярко-красные сосочковые гипертрофированные грануляции, высотой до 6–8 мм с серозным отделяемым (рис. 10-4).

Для вегетирующей пузырчатки характерно внезапное появление пузырей. Часто высыпания локализуются на слизистой оболочке полости рта, преимуще-



Рис. 10-4. Вегетирующая пузырчатка, тип Неймана (набл. проф. Ю.С. Бутова).

ственно на местах перехода ее в кожу [Gao Y. et al., 2007]. Одновременно возникают дряблые пузыри вокруг естественных отверстий, в аногенитальной области, в пахово-бедренных и межъягодичной складках, в области молочных желез и подмышечных впадин, в области пупка [Cozzani E. et al., 2007].

Покрышки пузырей быстро вскрываются, обнажая ярко-красные эрозии. Эрозии имеют тенденцию к периферическому росту в связи с инфицированием и образованием потертостей. В последующие дни появляются сочные ярко-красные вегетации со зловонным отделяемым. Сливаясь между собой, эрозии образуют вегетирующие опухолеподобные бляшки диаметром 5–10 см, овальной, округлой или неправильной формы. По периферии образований в ряде случаев возникают пустулы [Торсуев Н.А., Романенко В.Н., 1970; Lever W.F., 1965; Huang Y.H. et al., 2005]. При длительном течении патологического процесса экссудат на поверхности ссыхается в плотные корки, иногда с бородавчатым наслоением. Описаны случаи, когда в области подмышечных складок вегетирующие бляшки сливались в диффузные очаги поражения, напоминающие гигантскую кондилому.

Симптом Никольского у большинства больных вегетирующей пузырчаткой положительный в непосредственной близости от очага поражения; на неизмененной коже симптом положителен лишь в терминальной стадии болезни, когда клиническую картину вегетирующей пузырчатки невозможно отличить от клинической картины обыкновенного пемфигуса. Акантолитические клетки обнаруживают как в пузырях, так и на поверхности вегетирующих бляшек.

Вегетирующая пузырчатка Аллопо проявляется локализованными очагами в зоне кожных складок и на слизистых оболочках полости рта (рис. 10-5). Эта



Рис. 10-5. Вегетирующая пузырчатка, тип Аллопо (набл. проф. Ю.С. Бутова).

форма заболевания характеризуется более благоприятным течением с периодами ремиссии. Одна из особенностей вегетирующего пемфигуса — относительно молодой возраст пациентов (в среднем 36–40 лет). Излюбленная локализация процесса — слизистые оболочки ротовой полости и гениталий, а также крупные складки кожи в области подмышечных впадин, грудных желез, пахово-промежностной области. В начале заболевания на клинически не измененной коже появляются тонкостенные дряблые пузыри, которые самопроизвольно вскрываются с образованием эрозий, увеличивающихся в размерах за счет периферического роста. На эрозивных участках в связи с высокой загрязненностью и повышенной травматизацией формируются папилломатозно-вегетирующие разрастания высотой до 1 см, диаметром до 10–15 см, со зловонным отделяемым. У некоторых больных наблюдают большое сходство с вегетирующей пиодермией в связи с наличием пустулезных элементов в очагах поражения. Обнаружение у таких пациентов акантолитических клеток и фиксированных IgG-комплексов в шиповидном слое эпидермиса дало основание Аллопо рассматривать ее как вегетирующий пемфигус, характеризуемый более доброкачественным течением.

При вегетирующей пузырчатке типа Нейманна на ранних этапах болезни гистологическая картина в области пузырей и эрозий сходна с обыкновенной пузырчаткой. Папилломатозные и веррукозные разрастания характеризуются признаками папилломатоза и акантоза с внутриэпидермальными абсцессами, состоящими из эозинофильных гранулоцитов [Ruiz-Roca J.A. et al., 2005].

При типе Аллопо в ранних очагах, представленных буллезно-пустулезными элементами, обнаруживают акантолиз с образованием небольших расщелин и полостей, локализованных в супрабазальном слое и заполненных эозинофилами и дегенерировавшими акантолитическими клетками [Rocke H., 1964]. В дерме обнаруживают выраженную эозинофильную инфильтрацию, а в эпидермисе — эозинофильный спонгиоз. При иммуноморфологических исследованиях в межклеточных пространствах эпидермиса у больных вегетирующей пузырчаткой выявляют отложения IgG.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Постановка диагноза основана на характерной клинической картине — появлении эрозированных участков на слизистой оболочке полости рта и вегетирующих бляшек со зловонным отделяемым в местах естественных складок. Учитывают также следующие признаки:

- положительный симптом Никольского, наблюдаемый на участках кожи, непосредственно прилегающих к очагам поражения;
- наличие акантолитических клеток в мазках-отпечатках с поверхности вегетации и эрозий на слизистой оболочке рта;
- выявление методом прямой иммунофлюоресценции фиксированных IgG в межклеточных пространствах эпидермиса;
- внутриэпидермальные абсцессы с эозинофилами на фоне папилломатоза и акантоза, обнаруживаемые при гистологическом исследовании.

Вегетирующая пузырчатка Нейманна

Вегетирующую пузырчатку Нейманна необходимо дифференцировать от обыкновенной пузырчатки, вторичного рецидивного сифилиса, лекарственных токсидермий (йододерма, бромодерма), вегетирующей формы фолликулярного дискератоза Дарье, хронической семейной доброкачественной пузырчатки Гужеро–Хейли–Хейли.

Вторичный рецидивный сифилис

Широкие кондиломы при вторичном рецидивном сифилисе отличаются от высыпаний при вегетирующей пузырчатке отсутствием пузырей и акантолитиче-

ских клеток, отрицательным симптомом Никольского. Кроме того, при вегетирующих сифилитических кондиломах всегда положительны серологические реакции на сифилис, а в отделяемом с поверхности кондилом обнаруживают бледные трепонемы.

Медикаментозные токсидермии

Вегетирующие формы бромо- и йододермы характеризуются наличием множественных очагов полиморфной сыпи, а не только пузырей и вегетирующих эрозий, общим тяжелым состоянием больного, соответствующим анамнезом, из которого можно получить указания о приеме больным средств, содержащих бром или йод. Преимущественная локализация в складках кожи и вокруг естественных отверстий не характерна. Симптом Никольского при вегетирующей токсидермии чаще отрицательный, акантолитические клетки отсутствуют.

Фолликулярный дискератоз Дарье

Для вегетирующей формы фолликулярного дискератоза Дарье характерно длительное доброкачественное течение (часто с детского возраста), иная излюбленная локализация очагов поражения и распространенность высыпаний. Симптом Никольского отрицателен. При гистологическом исследовании обнаруживают признаки дискератоза: «круглые тельца», «зерна» и «лакуны». Внутриэпидермальные эозинофильные абсцессы, характерные для вегетирующей пузырчатки Неймана, отсутствуют.

Хроническая семейная доброкачественная пузырчатка

При хронической семейной доброкачественной пузырчатке локализация патологического процесса сходна с вегетирующим пемфигусом (места естественных складок кожи), но вегетации в очагах поражения отсутствуют. Отсутствуют и характерные гистологические признаки вегетирующей пузырчатки. Кроме того, от последней доброкачественная пузырчатка Хейли–Хейли отличается семейным характером.

Вегетирующая пузырчатка Аллопо

Течение вегетирующей пузырчатки Аллопо, в отличие от типа Неймана, более легкое. Первичные элементы — пустулы — сливаются между собой в инфильтрированные бляшки, на которых быстро развиваются вегетации и появляется зловонное отделяемое, ссыхающееся впоследствии в плотные корки. Пузыри на коже отсутствуют, хотя на слизистой оболочке полости рта обнаруживают эрозии с вегетацией.

Серьезные трудности могут возникнуть при проведении дифференциальной диагностики вегетирующей пузырчатки Аллопо и вегетирующей пиодермии. До настоящего времени не существует единого мнения о том, следует ли считать их различными заболеваниями. W.F. Lever и G. Schaumburg-Lever [1983] склонны рассматривать вегетирующую пузырчатку Аллопо и вегетирующую пиодермию как различные заболевания, так как при последней отсутствуют высыпания на слизистой оболочке полости рта, а также явления акантолиза и реакция прямой иммунофлюоресценции, при помощи которой у больных вегетирующей пузырчаткой Аллопо можно выявить фиксированные IgG в межклеточном пространстве эпидермиса, при пиодермии отрицательна [Forman L., 1978; Ruiz-Roca J.A. et al., 2005].

Пузырчатка листовидная

Листовидная, или эксфолиативная, пузырчатка (*Pemphigus foliaceus*) чаще встречается в регионах Южной Америки, она способна трансформироваться в обыкновенную форму. Возраст начала заболевания варьирует в значительных пределах — от 20 до 70 лет.

Данную форму заболевания как самостоятельный вариант истинной пузырчатки под названием *pemphigus foliaceus* впервые выделил P. Cazenave в 1844 г. Именно при листовидной форме пемфигуса П.В. Никольский [1896] впервые выявил симптом, считающийся важным диагностическим признаком истинной (акантолитической) пузырчатки, — отслойка эпидермиса как вблизи очага поражения, так и на участках внешне не измененной кожи. В 1933 г. С.Т. Павлов, а в 1943 г. A. Civatte установили у больных листовидной пузырчаткой патогенетическую сущность симптома Никольского. В основе его лежит утрата клетками шиповатого слоя эпидермиса взаимосвязи вследствие развития акантолиза.

Листовидная пузырчатка встречается гораздо реже, чем обыкновенная. Из 217 больных истинной пузырчаткой, находившихся под наблюдением Н.Д. Шеклакова [1964], обыкновенной пузырчаткой страдали 162 пациента, а листовидной — 40. Н.А. Торсуев и соавт. [1979] лишь у 13 (3%) из 503 больных акантолитической пузырчаткой диагностировали листовидный пемфигус. В отделе дерматологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского листовидная пузырчатка диагностирована у 5 (4,5%) из 109 больных истинной (акантолитической) пузырчаткой.

Н.Д. Шеклаков [1964] подчеркивает, что листовидной пузырчаткой мужчины и женщины болеют одинаково часто. Среди 40 наблюдаемых автором больных было 20 мужчин и 20 женщин. Подобное равновесие половых особенностей отмечают не все авторы. Среди 5 больных листовидной пузырчаткой, находившихся в отделе дерматологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, было четверо мужчин и одна женщина. Многие авторы [Шеклаков Н.Д., 1964, 1967; Торсуев Н.А. и др., 1979; Anad A. et al., 1970] подчеркивают, что чаще болеют лица более молодого возраста. По данным Н.Д. Шеклакова [1967], у 5 из 32 больных листовидной пузырчаткой заболевание возникло в возрасте 16–20 лет, а средний возраст больных составил 45,3 года. Н.А. Торсуев и В.Н. Романенко [1970] наблюдали 14-летнюю больную листовидной пузырчаткой. A. Anad и соавт. [1970] приводят данные о 174 больных листовидной пузырчаткой, причем в возрастной группе от 5 до 15 лет находился 21 пациент. Особенно часто лица молодого возраста болеют бразильским вариантом листовидной пузырчатки.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Начальные проявления заболевания могут напоминать экзему, герпетиформный дерматит или обыкновенную пузырчатку. На слегка эритематозной или неизмененной коже появляются поверхностно расположенные, дряблые, часто морщинистые, тонкостенные пузыри (рис. 10-6). Процесс может возникнуть в области лица, волосистой части головы, напоминая по внешним признакам эксфолиативный дерматит, себорейный дерматит, псориаз. Симптом Никольского при этой форме пемфигуса резко положителен, при механическом травмировании возникают обширные эрозивные поверхности.

Начальные проявления листовидной пузырчатки могут напоминать эритематозно-сквамозные изменения при экземе, себорейном дерматите или токсидермии либо быть сходными с проявлениями герпетиформного дерматита Дюринга, обыкновенной пузырчатки. В ряде случаев листовидная пузырчатка с самого начала имеет характерную специфическую особенность — появление на неизмененной



Рис. 10-6. Листовидная пузырчатка.

или слегка гиперемированной коже поверхностных дряблых пузырей с тонкой покрышкой. Иногда пузыри четко не выражены, а определяются лишь неровные очертания поверхности эпидермиса.

Пузыри быстро вскрываются, обнажая сочные, ярко-красные эрозии с экссудатом, который вскоре ссыхается в слоистые чешуйко-корки. Характерный клинический признак листовидной пузырчатки — повторное, иногда непрерывное образование поверхностных пузырей под корками на месте прежних эрозий. В ряде случаев пузыри мелкие, расположены на отечном эритематозном основании, что клинически напоминает герпетиформный дерматит Дюринга, поэтому данное проявление листовидной пузырчатки S. Jablonska и соавт. [1975] обозначили термином «герпетиформный пемфигус».

Вследствие слияния пузырей образуются обширные эрозивные поверхности, частично покрытые корками, что придает им сходство с эксфолиативной эритродермией. Описаны случаи развития эритродермического варианта листовидной пузырчатки у пациента после терапии бисопрололом и гидрохлоротиазидом. Заболевание было подтверждено гистоморфологически отложением нейтрофильных инфильтратов под роговым слоем и в зернистом слое эпидермиса, а также методом прямой иммунофлюоресценции, выявившей внутриклеточные отложения IgG по всему эпидермису и С3 компонента комплемента вдоль базальной мембраны и вокруг кровеносных сосудов, а также отложения фибрина. Методом непрямой иммунофлюоресценции определены антитела в титре 1:1280 [Peterson J.D. et al., 2007]. Симптом Никольского хорошо выражен как вблизи очагов поражения, так и на отдаленных участках кожного покрова. В мазках-отпечатках обнаруживают акантолитические клетки. При длительно существующей листовидной пузырчатке на коже лица и спины формируются ограниченные очаги поражения с выраженным фолликулярным гиперкератозом. По мнению W.F. Lever [1965], это патогномоничный признак листовидной пузырчатки.

Слизистые оболочки при листовидной пузырчатке в патологический процесс не вовлекаются. Н.А. Торсуев и соавт. [1979] обращают внимание на то, что у отдельных больных возникает конъюнктивит, а при длительном течении — гиперкератоз ладоней и подошв. Выпадение волос и ногтей отмечено лишь в далеко зашедших случаях заболевания [Самцов В.И. и др., 1980].

В связи с генерализацией процесса нарушается общее состояние больного, повышается температура тела, присоединяется вторичная инфекция, развивается кахексия. Без глюкокортикоидной терапии заболевание заканчивается летально. Однако описаны случаи благоприятного течения листовидной пузырчатки на протяжении 15–20 лет [Торсуев Н.А., Романенко В.Н., 1970].

Гистологически при листовидной пузырчатке выявляют внутриэпидермальные многорусно расположенные щелевидные пузыри, а также пузыри под зернистым или роговым слоем эпидермиса, выраженный акантолиз. В «старых» очагах обнаруживают гиперкератоз, в том числе фолликулярный, паракератоз и дегенеративные изменения в зернистом слое: акантолиз и дискератоз зернистых клеток, напоминающих «зерна» при болезни Дарье. По мнению W.F. Lever, G. Schaumburg-Lever [1983], это патогномоничный признак листовидной пузырчатки. При так называемом герпетиформном пемфигусе отмечен также эозинофильный спонгиоз.

Метод электронной микроскопии позволяет выявить потерю межклеточной цементирующей субстанции в шиповатом слое эпидермиса, уменьшение количества десмосом, перинуклеарное расположение тонофиламентов и дискератоз в средних слоях эпидермиса [Lever W.F., Schaumburg-Lever G., 1983]. Методом прямой иммунофлюоресценции выявляют фиксированные IgG в межклеточном пространстве эпидермиса.

Прогноз при листовидной пузырчатке сомнителен. Возможно острое развитие эксфолиативной пузырчатки с возникновением множества ограниченных гипер-

пигментированных гиперкератотических очагов, клинически напоминающих себорейный кератоз, либо течение заболевания приобретает сходство с герпетиформным дерматитом Дюринга.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Листовидную пузырчатку диагностируют на основании наличия дряблых поверхностных пузырей, быстро вскрывающихся, сливающихся между собой, имеющих тенденцию к генерализации, крупнопластинчатому шелушению, что создает картину частичной или полной эритродермии. Важные диагностические признаки — повторное появление пузырей на предшествующих эрозивно-корковых участках, положительный симптом Никольского на внешне неизмененной коже, наличие акантолитических клеток, расположение пузырей под роговым и зернистым слоями эпидермиса, а также акантолиз и дискератоз зернистых клеток.

Листовидную пузырчатку необходимо дифференцировать от эритродермии различного происхождения (вторичные эритродермии, токсикодермии), токсического эпидермального некролиза (синдром Лайелла), обыкновенной пузырчатки, герпетиформного дерматита Дюринга (пузырная форма), бразильской пузырчатки, субкорнеального пустулеза Снеддона–Уилкинсона, универсального эксфолиативного дерматита Вильсона–Брока, эритематозной (себорейной) пузырчатки.

Вторичные эритродермии

При вторичных эритродермиях, возникших на фоне экземы или псориаза, инфильтрация кожи более выражена, отсутствуют поверхностные дряблые рецидивирующие пузыри с тонкой покрышкой, отрицателен симптом Никольского, отсутствуют акантолитические клетки. Эти же признаки, а также данные анамнеза позволяют считать эритродермию проявлением токсикодермии, развившейся вследствие приема тех или иных лекарственных средств.

Бразильская пузырчатка

Бразильская пузырчатка отличается от листовидной эндемичностью (встречается в юго-западных районах Бразилии и прилегающих к ней государствах), чаще возникает у лиц молодого возраста, в том числе у детей. В отличие от медленно (иногда с ремиссиями), но неуклонно прогрессирующей листовидной пузырчатки, бразильская пузырчатка развивается остро, иногда молниеносно, с лихорадкой либо имеет вялое, хроническое течение, сопровождаемое клинической картиной эксфолиативного дерматита. В последнем случае возможно развитие анкилоза крупных суставов, атрофии скелетных мышц, онихорексиса, гиперкератоза ладоней и подошв, вегетаций в складках кожи. У больных бразильской пузырчаткой часто обнаруживают дисфункцию эндокринных желез.

Симптом Никольского при бразильской пузырчатке, как и при листовидной, положительный, но обнаруживается лишь в острой стадии заболевания и только вблизи пузырей.

Субкорнеальный пустулез Снеддона–Уилкинсона

При субкорнеальном пустулезе Снеддона–Уилкинсона возникают напряженные пузырьки, пузыри, поверхностные пустулы и фликтены, имеющие тенденцию к группировке с образованием очагов поражения в виде дуг и гирлянд с фестончатыми краями. В отличие от листовидной пузырчатки при субкорнеальном пустулезе прогноз для жизни благоприятный, общее состояние больного не страдает. Важные дифференциально-диагностические признаки субкорнеального пустулеза — отрицательный симптом Никольского и отсутствие акантолитических клеток.

Общий для листовидной пузырчатки и субкорнеального пустулеза гистологический признак — расположение пузыря под роговым слоем. Однако при субкорнеальном пустулезе значительно более выражено воспаление, характерен умеренный

акантоз, проникновение клеток воспалительного инфильтрата в эпидермис, отсутствие акантолиза зернистых клеток и отрицательная реакция иммунофлюоресценции.

Универсальный эксфолиативный дерматит Вильсона–Брока

На высоте своего развития заболевание характеризуется диффузной эритродермией, сопровождаемой выраженным шелушением, а в ряде случаев и появлением пузырей. В отличие от листовидной пузырчатки при универсальном эксфолиативном дерматите кожа напряжена, имеет интенсивную красную окраску. В процесс вовлекаются волосы (часто выпадают) и ногти. Нередко развиваются экзематизация и фурункулез. Субъективно больных универсальным эксфолиативным дерматитом беспокоят зуд, жжение, парестезии. Симптом Никольского, как правило, отрицательный.

Большую помощь в дифференциальной диагностике листовидной пузырчатки и универсального эксфолиативного дерматита оказывают данные гистологического, цитологического и иммунофлюоресцентного исследования. В отличие от листовидной пузырчатки при эксфолиативном дерматите подроговой пузырь и акантолитические клетки отсутствуют, иммунофлюоресцентная реакция на IgG отрицательна.

Пузырчатка бразильская

Пузырчатка бразильская (*Pemphigus brasiliens*), или дикий огонь (*Fogo selvagem*), – эндемическое заболевание, наблюдаемое в юго-западных регионах Бразилии и прилегающих к этой зоне государств. Установлено, что бразильская пузырчатка эндемична для Бразилии, района Лимао Верде (3,4% случаев). Более чем у 50% здоровых доноров из Лимао Верде на протяжении всей жизни выявляют аутоантитела класса IgM против десмоглеина 1, а антитела класса IgG обнаруживают у 29% лиц старше 16 лет [Diaz L.A. et al., 2007]. Болеют не только бразильцы, но и иммигранты, проживающие в этой области. Несколько чаще заболевают лица женского пола в возрасте от 10 до 30 лет, а также дети. Попытки исследователей обнаружить возбудитель пока не увенчались успехом.

Бразильскую пузырчатку рассматривают как клинически близкую к листовидной и себорейной. Основное отличие – эндемичный характер распространения. Описаны семейные случаи заболевания. Бразильской пузырчаткой болеют лица любого возраста, в том числе дети 5–10 лет и старики. Преимущественно заболевают молодые люди в возрасте до 30 лет, 65–67% заболевших составляют лица женского пола [Vieira J.P., 1940; Costa O.G., 1948].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Процесс начинается с появления плоских пузырей на коже лица и груди, иногда на эритематозном основании. Нередко подобные очаги поражения длительное время остаются ограниченными, но в дальнейшем процесс распространяется на волосистую часть головы, конечности, развивается эксфолиативная эритродермия. Симптом Никольского на высоте заболевания положительный.

Пузыри быстро вскрываются, на их месте образуются серозно-кровянистые слоистые корки. В зависимости от преобладающих клинико-морфологических особенностей заболевания различают буллезную, пустулезную, листовидную, эритродермическую, герпетиформную и другие формы бразильской пузырчатки, что указывает на клинический полиморфизм этой разновидности пемфигуса [Vieira J.P., 1940]. Слизистые оболочки полости рта почти не поражаются. Диагностика основана на выявлении типичных клинических симптомов (дряблые, грушевидные пузыри на неизмененной коже, поражение слизистых оболочек, отсутствие зуда, упорное торпидное течение, отсутствие тенденций к эпителиза-

ции эрозий, ухудшение общего состояния в виде вялости, апатичности, потери аппетита) и данных лабораторных исследований (обнаружение акантолитических клеток, интраэпидермально расположенных пузырей, фиксированных или циркулирующих IgG – антител к склеивающей субстанции шиповидного слоя).

При хроническом течении болезни (длительность около 2–9 мес) развиваются гиперкератоз ладоней и подошв, онихорексис, вегетации в подмышечных складках, напоминающие черный акантоз. Могут возникнуть анкилозы крупных суставов, атрофия скелетных мышц. В ряде случаев наблюдают выпадение бровей и ресниц. Часто развивается дисфункция эндокринных желез. По данным C.E. Counter [1959], у 19% больных возможно спонтанное выздоровление. Острые и подострые формы бразильской пузырчатки сопровождаются высокой лихорадкой и обычно заканчиваются летально. Слизистая оболочка полости рта не поражается. Симптом Никольского на высоте развития болезни положительный. В содержимом пузырей обнаруживают акантолитические клетки.

Гистологически выявляются внутриэпидермальные щели и пузыри в средней и верхней частях росткового (мальпигиева) слоя.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Бразильскую пузырчатку диагностируют на основании клинической картины и эндемичного, а в ряде случаев семейного характера заболевания.

Дифференцируют бразильскую пузырчатку с листовидной пузырчаткой, универсальным эксфолиативным дерматитом Вильсона–Брока, токсическим эпидермальным некролизом Лайелла, обыкновенной пузырчаткой и эритематозной (себорейной) пузырчаткой.

Универсальный эксфолиативный дерматит Вильсона–Брока

От бразильской пузырчатки данное заболевание отличает отсутствие эндемичности, благоприятный прогноз. Гистологически внутриэпидермальных щелей и пузырей не обнаруживают. Из дополнительных дифференциально-диагностических критериев бразильской пузырчатки следует отметить развитие анкилоза крупных суставов, дисфункцию эндокринных желез, появление признаков инфантилизма, эндемичный характер распространения, высокую заболеваемость среди молодых людей.

Эритематозная (себорейная) пузырчатка

Себорейная пузырчатка сходна с бразильской в начальный период развития заболевания. Очаги поражения при эритематозной пузырчатке также возникают на лице и груди. Для обоих заболеваний в большинстве случаев характерно длительное течение, преобладание среди заболевших лиц женского пола. Отличие эритематозной пузырчатки в том, что очаги поражения нередко локализованы на слизистой оболочке полости рта, а высыпания на лице могут напоминать эритематозную волчанку. Кроме того, себорейная форма пузырчатки может трансформироваться в обыкновенную или листовидную, чего не бывает при бразильской. Важный дифференциально-диагностический критерий – отсутствие эндемичности при эритематозной (себорейной) пузырчатке.

Пузырчатка эритематозная (себорейная)

Пузырчатка эритематозная (*Pemphigus erythematosus*) описана в 1926 г. F.E. Senear и B. Usher. В 1941 г. A. Touraine и E. Lortat-Jacob назвали ее себорейным пемфигоидом. Только в 1950-х гг. болезнь получила название «эритематозная (себорейная) пузырчатка», или синдром Сенира–Ашера.

Эритематозная (себорейная) пузырчатка – один из вариантов истинной, об этом свидетельствуют нередкие случаи перехода ее в обыкновенную или листо-

видную пузырчатку [Павлов С.Т., Самцов В.И., 1959; Шеклаков Н.Д., 1961; Машкиллейсон А.Л., 1969; Торсуев Н.А. и др., 1979; Lever W.F., 1965].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание клинически напоминает себорейный дерматит, локализованный эритематоз, себорейный псориаз. Это наиболее доброкачественная форма пемфигуса, рассматриваемая отдельными авторами как разновидность ограниченной формы листовидной или обыкновенной пузырчатки, буллезной красной волчанки либо сочетания пузырчатки с красной волчанкой [Karlhofer F.M. et al., 2003]. Очаги поражения расположены преимущественно на коже лица, волосистой части головы, груди, в межлопаточной области. Они имеют признаки пузырчатки, красной волчанки, себорейного дерматита, импетиго, экссудативного псориаза. В очагах нередко появляются дряблые тонкостенные, быстро вскрывающиеся пузыри. Симптом Никольского резко положителен. Начавшись на лице, процесс через некоторое время распространяется на область груди, спины, живота; появляются очаги в кожных складках. При генерализации процесса нарушается общее состояние больных, повышается температура тела, появляется озноб, нарастает общая слабость, вялость.

Для эритематозной пузырчатки характерны отдельные симптомы эритематозной волчанки, пузырчатки и себорейного дерматита. Наиболее часто первые признаки возникают на коже лица, волосистой части головы, в дальнейшем очаги поражения появляются на туловище. В области щек или на спинке носа с переходом на прилегающие участки щек и лба; на волосистой части головы возникают эритематозные очаги с четкими границами, тонкими или рыхлыми сероватыми чешуйко-корками на поверхности. При незначительном мокнутии очаги поражения покрываются грязно-серыми или коричневато-желтыми чешуйко-корками. Подобные корковые наслоения возникают вследствие ссыхания экссудата пузырей, образуемых в очагах поражения или на соседних с ними участках кожи. Пузыри обычно дряблые, с тонкой покрышкой, быстро вскрываются, поэтому возникновение их часто остается незаметным как для больного, так и для врача. Очаги поражения могут существовать на лице от нескольких месяцев до 5–7 лет [Торсуев Н.А. и др., 1979]. В дальнейшем происходит генерализация процесса, высыпания появляются на коже туловища, груди, в межлопаточной области, на паравертебральных участках. Очаги поражения на туловище покрыты плотными или рыхлыми корками, могут сливаться между собой или длительное время оставаться изолированными. Насильственное отторжение корок болезненно, но если удается отделить плотно сидящую чешуйку, то можно обнаружить на ее поверхности «шипики», соответствующие устьям волосяных фолликулов.

На волосистой части головы высыпания носят характер себорейного дерматита, но возможно и появление ограниченных очагов поражения с плотными массивными корками и мокнутием, на месте которых в дальнейшем развиваются алопеция и поверхностная атрофия.

Иногда на коже туловища можно обнаружить наряду с бляшками папулоподобные элементы, покрытые плотными сероватыми корочками, или пятнистые высыпания с жирными, легко снимающимися чешуйками. В ряде случаев вблизи эритематозно-сквамозных очагов возникают единичные пузыри небольших размеров с дряблой тонкостенной покрышкой и эрозивные участки, по краям которых видны обрывки покрышки пузыря. Симптом Никольского в зоне поражения почти у всех больных положителен. Слизистые оболочки поражаются приблизительно у трети больных [Торсуев Н.А. и др., 1979]. Как подчеркивает А.Л. Машкиллейсон [1984], клиническая картина при этом не отличима от таковой при обыкновенной пузырчатке. В редких случаях заболевание начинается с поражения слизистой оболочки полости рта [Шеклаков Н.Д., 1967]. Течение

болезни длительное, с ремиссиями. W.F. Lever и G. Schaumburg-Lever [1983] подчеркивают, что эритематозная пузырчатка по клиническим и иммунологическим признакам ассоциирована с другими аутоиммунными заболеваниями (красная волчанка, миастения, тимома). Особенно выражено иммунологическое родство эритематозной пузырчатки и красной волчанки. Известно стимулирующее воздействие на развитие обоих заболеваний ультрафиолетовых лучей и других внешних факторов [Jablonska S. et al., 1977].

При гистопатологическом исследовании выявляют щели или пузыри под роговым или зернистым слоем эпидермиса, как при листовидной пузырчатке. По данным W.F. Lever [1958], фолликулярный гиперкератоз — нередкий и патогномоничный признак эритематозной пузырчатки.

Методом прямой иммунофлюоресценции в межклеточном пространстве эпидермиса у больных эритематозной пузырчаткой обнаруживают фиксированные IgG. Однако IgG и C3 компонент комплемента нередко выявляют и в дермо-эпидермальном соединении, что характерно для красной волчанки [Amerian M.L., Ahmed A.R., 1984]. S. Jablonska и соавт. [1970] обнаружили высокий титр антител в сыворотке крови больных этой формой акантолитической пузырчатки.

В отличие от листовидной при эритематозной пузырчатке отложения иммунных комплексов определяют в зоне дермо-эпидермального соединения, отложения комплемента — в зернистом слое и в зоне дермо-эпидермальной границы. Кроме того, выявляют циркулирующие аутоантитела против кератиноцитов. Гистологически обнаруживают субкорнеальный акантолиз. Методом ИФА в сыворотке крови выявляют аутоантитела против десмоглеина 1 (но не 3), а также аутоантитела против белков с молекулярной массой 230 кДа и 190 кДа, идентичных антигену 1 (*Bullous pemphigoid antigen* 1 — BP230) и периплакину при буллезном пемфигоиде [Karlhofer F.M. et al., 2003].

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Эритематозную (себорейную) пузырчатку диагностируют на основании особенностей клинической картины (наличие эритематозно-сквамозных очагов поражения на коже лица в виде бабочки, на коже средней части груди, в межлопаточной области; наличие эрозивных участков и спавшихся пузырей, положительный симптом Никольского) и результатов лабораторных исследований (акантолитические клетки в мазках-отпечатках, обнаружение при гистологическом исследовании внутриэпидермальных щелей, пузырей и фолликулярного гиперкератоза).

Эритематозную (себорейную) пузырчатку следует дифференцировать с красной волчанкой и себорейной экземой.

Красная волчанка

Красная волчанка нередко напоминает синдром Сенира–Ашера (очаги на коже лица в виде бабочки, наличие эритематозно-сквамозных высыпаний). Особенно сложно провести дифференциальную диагностику этих дерматозов при изолированных очагах эритематозной пузырчатки на волосистой части головы, при развитии алопеции и рубцовой атрофии. Однако, в отличие от красной волчанки, при себорейной пузырчатке очаги поражения формируются вследствие образования быстро лопающихся дряблых плоских пузырей. Клиническое течение эритематозной пузырчатки не зависит от времени года (при красной волчанке обострения возникают весной и летом). При распространенной форме себорейной пузырчатки отсутствуют капилляриты и другие симптомы, характерные для СКВ. Кроме того, при красной волчанке симптом Никольского отрицательный, отсутствуют акантолитические клетки в мазках-отпечатках; при гистологическом исследовании щели и пузыри под роговым слоем эпидермиса не обнаруживаются.

Себорейная экзема

Несмотря на внешнее сходство с эритематозной пузырчаткой, себорейную экзему легко дифференцировать на основании отрицательного симптома Никольского, отсутствия акантолитических клеток в мазках-отпечатках и характерных гистологических признаков (щели и пузыри под роговым слоем и акантолиз). Слизистые оболочки ротовой полости при себорейной экземе интактны.

ЛЕЧЕНИЕ

Основа лечения больных пузырчаткой — применение высоких доз глюкокортикоидов (преднизолон, триамцинолон, дексаметазон, дипроспан).

Во избежание развития побочных эффектов на фоне терапии глюкокортикоидами подключают цитостатики. Для закрепления достигнутых результатов длительность лечения должна составлять приблизительно 3 нед с последующим снижением дозы глюкокортикоидов и отменой цитостатиков [Gobello T., 2004].

Успех лечения глюкокортикоидами зависит от дозы препарата и времени начала его приема. Чем раньше начато лечение, чем лучше подобрана доза, тем больше вероятность достижения длительной ремиссии. Арсенал синтетических глюкокортикоидов в настоящее время велик. Это производные кортизона и гидрокортизона (преднизон, преднизолон и др.), фторсодержащие синтетические препарат — триамцинолон (кенакорт, полькортолон*, урбазон), дексаметазон, а также пролонгированные глюкокортикоиды (кеналог* и дипроспан). По единодушному мнению отечественных и зарубежных ученых, начинать лечение больных пузырчаткой следует с преднизолона.

За рубежом осуществляли лечение больных обыкновенной пузырчаткой в активной фазе заболевания повышенными дозами преднизолона (от 150 до 360 мг/сут) парентерально, в том числе внутривенно капельно [Lever W.F., 1965; Robnar N.B., Kopf A.W., 1971; Levine G.M., 1982; Levine G.M., 1982; Schaumburg-Lever G., 1986]. Эффективность терапии была высокой, но и побочные реакции в виде желудочных кровотечений, остеопороза, артериальной гипертензии были достаточно выражены. Проанализировав смертность больных пемфигусом, A.M. Ahmed и R. Moy [1982] установили, что большинство пациентов получали преднизолон в дозе 90–240 мг/сут. Именно поэтому в нашей стране при лечении больных пузырчаткой применяют более низкие дозы глюкокортикоидов.

Начальная доза преднизолона — 80–120 мг/сут; при парентеральном введении дозу можно увеличить до 150–200 мг. Терапию в указанном объеме проводят в течение 3–5 дней, затем присоединяют цитостатики, например азатиоприн (имуран*) в дозе 150–200 мг/сут в течение 15–20 дней. На фоне приема цитостатиков начинают снижать дозу глюкокортикоидов до достижения поддерживающей терапевтической дозы. С целью защиты слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта назначают алюминия фосфат (фосфалюгель*) или алгедрат с магния гидроксидом (маалокс*, алмагель*) за 30 мин до приема гормональных препаратов [Бутов Ю.С., 2002]. Проведен сравнительный ретроспективный анализ результатов 7–20-летнего лечения 101 больного вульгарной пузырчатой с поражением кожи и слизистых оболочек с использованием монотерапии преднизолоном в дозе 100 мг/сут (1,1–1,5 мг/кг) и комбинации преднизолона с азатиоприном в дозе 1,1–1,5 мг/(кг×сут), циклоспорином в дозе 2,5–3,0 мг/(кг×сут) или циклофосфамидом в дозе 1,1–1,5 мг/(кг×сут). Длительность клинической ремиссии составила 7,2; 6,8; 8,1 и 4,9 мес соответственно, длительность иммунологической ремиссии — 33, 28, 30 и 23 мес соответственно. Обострения дерматоза в течение 5 лет отсутствовали у 55, 50, 43 и 69% больных соответственно, в остальных случаях первый рецидив пузырчатки был диагностирован через 10,5; 16,4; 12,44 и 21,16 мес. Полученные результаты подтверждают, что комбинация преднизолона и циклофосфамида — терапия выбора при вульгарной пузырчатке [Olszewska M.,

2007]. Сходная клиническая эффективность показана и при трехкратной внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 1000 мг/сут в течение 4 дней в сочетании с внутривенным введением 500 мг циклофосфамида один раз в месяц, а также при пероральном приеме преднизолона в дозе 1–2 мг/(кг×сут) в сочетании с азатиоприном в дозе 1,5 мг/(кг×сут) в течение 28 дней [Shahidi-Dadras M. et al., 2007].

Лечение в условиях стационара или отделения интенсивной терапии начинали с введения преднизолона в максимальной дозе — 60–80 мг/сут. Если увеличение суточной дозы препарата до 100 мг в течение 4–6 дней не приводило к улучшению состояния, ее увеличивали в 2 раза и более [Трофимова Л.Я., Хапилова В.И., 1981; Машкиллейсон А.Л., 1990].

При сравнительном анализе результатов лечения больных акантолитической пузырчаткой за период с 1960 по 1970 гг. Н.А. Торсуева и соавт. [1979] выявили хороший терапевтический эффект при использовании преднизолона в дозе 40–80 мг/сут. Применяя преднизолон в суточной дозе 120 мг, Б.А. Беренбейну [1999] удалось получить положительный терапевтический эффект при активном течении патологического процесса с генерализацией высыпаний.

При назначении глюкокортикоидов необходимо помнить, что эффективность вводимых препаратов значительно повышается, если суточную дозу их распределять с учетом биологического ритма секреции [Воробьев А.И., Милевская Ю.Л., 1979]. Именно поэтому максимальную суточную дозу преднизолона вводят в утренние часы, совпадающие с пиком секреции эндогенного гидрокортизона, что позволяет снизить отрицательное воздействие препарата на функцию надпочечников. В литературе обсуждается вопрос о целесообразности замены одного глюкокортикоида другим в процессе лечения. V. Vegulis и J. Porojan [1965] отмечали, что при медленном развитии терапевтического эффекта у больных обыкновенной пузырчаткой уместно заменить один препарат другим, так как это способствует клиническому улучшению. Аналогична и технология, предусматривающая снижение дозы преднизолона для приема внутрь на 2–3 таблетки (10–15 мг) и добавление триамцинолона или дексаметазона в эквивалентной дозе. Данная схема также способствует положительной клинической динамике.

Важное значение в глюкокортикоидной терапии больных пузырчаткой имеет продолжительность применения препаратов в высокой суточной дозе и тактика ее снижения. Большинство авторов полагают, что первично назначенную максимальную суточную дозу необходимо принимать до наступления активной эпителизации эрозий. Длительность приема высоких доз глюкокортикоидов определяется тяжестью заболевания, переносимостью препаратов, наличием противопоказаний к их применению и развитием побочных эффектов (синдром Иценко–Кушинга, увеличение массы тела, повышение артериального давления и др.). Высокие дозы назначают по витальным показаниям, продолжительность приема глюкокортикоидов в максимальной дозе составляет от 10–15 до 20–40 дней с последующим снижением дозы до поддерживающей в течение 2–3 мес. В случае достижения эффекта дозу глюкокортикоидов под прикрытием азатиоприна целесообразно снижать в течение недели на треть от первоначальной.

Той же точки зрения придерживаются и В.И. Самцов и соавт. [1983], считая, что в избранной ударной дозе глюкокортикоиды, независимо от формы акантолитической пузырчатки и локализации патологического процесса, необходимо применять в течение одной недели после разрешения высыпаний и заживления эрозий. Только затем суточную дозу можно снижать.

Высокие суточные дозы глюкокортикоидов вызывают тяжелые побочные явления и осложнения, что снижает их терапевтическую ценность. Заслуживает внимания методика лечения больных истинной пузырчаткой преднизолоном в комбинации с дипроспаном.

Дипроспан — глюкокортикоидный препарат пролонгированного действия, содержащий в 1 мл 5 мг бетаметазона дипропионата* и 2 мг бетаметазона натрия фосфата*. Последнее вещество быстро всасывается, достигая пиковой концентрации в плазме крови через несколько минут. Действие бетаметазона натрия фосфата* проявляется в первые часы после введения дипроспана, в течение 1–2 дней вещество выводится из организма с мочой. Бетаметазона дипропионат* к этому времени постепенно метаболизируется в печени, достигая пиковой концентрации в плазме крови лишь через 36–54 ч после введения. Очень медленное выведение бетаметазона дипропионата* позволяет сохранять терапевтическую концентрацию дипроспана в течение 10 дней. Полностью препарат выводится из организма через 4–6 нед и более.

Дипроспан вводят внутримышечно один раз в 10 дней, курс составляет 4–6 инъекций. В зависимости от степени тяжести заболевания, особенностей клинической картины и распространенности патологического процесса доза препарата варьирует от 1 до 2 мл.

Дипроспан применяют в комплексе с глюкокортикоидами в дозе 30–60 мг преднизолонового эквивалента. Больным с поражением слизистых оболочек полости рта и единичными очагами на коже назначают 30 мг преднизолонового эквивалента, пациентам с более распространенным процессом на коже и слизистых оболочках рекомендована доза в 40–60 мг. При достижении терапевтического эффекта дозу глюкокортикоида, назначенного внутрь, снижают до 30–35 мг преднизолонового эквивалента. В дальнейшем один раз в 10 дней уменьшают дозу дипроспанана 1 мл вплоть до полной его отмены. Лечение продолжают таблетированным глюкокортикоидом, медленно снижая его дозу до поддерживающей (15 мг) каждые 2 нед на одну треть от общей дозы.

За счет двунаправленного действия дипроспана уменьшается количество побочных реакций. Сравнительная степень безопасности для гидрокортизона, преднизолона и дипроспана составляет соответственно 1,3; 1,4 и 2,6. Эти преимущества дипроспана, а также исключительная продолжительность его действия позволяют получить положительный терапевтический эффект у больных истинной пузырчаткой при меньшем риске развития осложнений, меньшей продолжительности курса лечения и меньшей суточной и суммарной дозе глюкокортикоидных препаратов.

Поддерживающую глюкокортикоидную терапию проводят перманентно в течение многих лет.

По мнению T.P. Chorzelski и соавт. [1966], S. O'Loughlin и соавт. [1978], под влиянием глюкокортикоидов титр аутоантител в сыворотке крови уменьшается вплоть до полного их исчезновения. Этот показатель может стать одним из критериев отмены поддерживающей терапии преднизолоном.

При лечении больных акантолитической пузырчаткой после снижения максимальной суточной дозы преднизолона в случае достижения выраженного терапевтического эффекта на треть в течение 15 лет обострения патологического процесса не возникало. Обычно в первую очередь отменяют ампулированный препарат, так как он обладает менее выраженной терапевтической активностью. Если высшая суточная доза составляет 120 мг преднизолона, сначала отменяют одну ампулу (30 мг) преднизолона, спустя 1–2 нед при стойкой клинической ремиссии отменяют вторую ампулу. Если патологический процесс протекает торпидно и улучшение наступает медленно, целесообразно заменять ампулированный преднизолон таблетированным в эквивалентной дозе. В этом случае отмечена более быстрая стабилизация патологического процесса.

Титр пемфигусных антител в активной фазе заболевания коррелирует с тяжестью патологического процесса. Диагностическая значимость непрямой РИФ в конце терапии значительно снижается: при полном разрешении процесса у ряда больных выявляют антитела класса IgG в титре 1:320, а в период рецидива и актив-

ных проявлений болезни анти-IgG антител в сыворотке крови не обнаруживают. Именно поэтому критерий снятия с учета и отмены глюкокортикоидных препаратов — отсутствие в биоптате кожи при прямой РИФ антител класса IgG.

По мнению ряда исследователей, некоторые случаи пузырчатки резистентны к глюкокортикоидной терапии [Машкиллейсон А.Л., 1965; Сульженко А.И., 1967, 1970; Бухарович М.Н., Романенко В.Н., 1970, и др.). Резистентность может быть истинной и ложной. Ложная резистентность к глюкокортикоидам возникает при нарушении биологического равновесия у пациентов с тяжелой обыкновенной пузырчаткой. В подобных случаях не всегда следует увеличивать дозу препаратов, необходимо комплексное лечение, восстанавливающее биологическое равновесие, — растворы декстрозы и калия хлорида, лиофилизированная человеческая плазма, седативные средства, витамины, анаболические гормоны и др. [Mauresau D. et al., 1986].

Некоторые авторы подчеркивают, что и лечение других форм акантолитической пузырчатки (вегетирующая, листовидная, эритематозная) — непростая задача, необходимо назначение высоких доз глюкокортикоидов [Matkaluk R.M., Bailin P.L., 1981; Jablonska S., Chorzel-ski T., 1981; Ahmed A.R., Blas D., 1984; Sala F., Berti E., 1985]. При вегетирующей пузырчатке Неймана доза преднизолона должна соответствовать таковой при обыкновенной пузырчатке; при типе Аллопо ограничиваются применением средних терапевтических доз [Ahmed A.R., Blas D.A., 1984].

Перед началом лечения глюкокортикоидами больных необходимо тщательно обследовать для выявления сопутствующих заболеваний и назначения соответствующей терапии по показаниям (гипотензивные, противодиабетические средства, антикоагулянты, сердечно-сосудистые препараты, антибиотики). Всем больным пузырчаткой, получающим глюкокортикоиды в течение продолжительного времени, независимо от дозы и даже при отсутствии сопутствующих заболеваний необходимо назначать курсами по 2–3 нед каждые 2–3 мес следующие препараты: витамины группы В, аскорбиновую кислоту (0,5–1,0 г), рутозид (0,04 г), препараты калия (калия оротат* или панангин*), препараты кальция, анаболические гормоны (нандролон или нероболил парентерально один раз в 2–3 нед), кальцитонин. При генерализованных высыпаниях и наличии эрозивных участков на коже показаны нистатин или леворин, в случае присоединения бактериальной инфекции — антибиотики широкого спектра действия. Целесообразно в процессе терапии глюкокортикоидами назначать циклами, особенно лицам пожилого возраста, небольшие дозы противодиабетических препаратов, антикоагулянтов и диуретических средств, задерживающих калий.

Всем больным, получающим глюкокортикоиды, необходимо полноценное питание, содержащее достаточное количество белка и витаминов (отварное мясо, рыба, творог, яйца, молочные продукты). Прием жиров, углеводов и поваренной соли ограничивают. Глюкокортикоидные препараты принимают после еды в измельченном виде в сочетании с препаратами, защищающими слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (маалокс*, алмагель*, фосфалюгель*, щелочная минеральная вода и др.).

Существует мнение о высокой эффективности сочетания преднизолона с метотрексатом в дозе 30 мг один раз в неделю [Романенко Г.Ф. и др., 1973; Торсуев Н.А. и др., 1979; Трофимова Л.Я., Хапилова В.Й., 1981; Jablonska S. et al., 1970; Дьекарев Л., 1979, 1982; Levine G.M., 1982; Lever W.F., Schaumburg-Lever G., 1984; 1986].

В литературе есть сообщения об успешном применении циклоспорина (сандиммуна*) в лечении пузырчатки.

Суточную дозу циклоспорина в стадии обострения назначают индивидуально из расчета 5–8 мг/(кг×сут), учитывая клиническую картину, тяжесть и распростра-

ненность процесса, возраст больного, сопутствующие заболевания. Концентрацию препарата в плазме крови пациента поддерживают в пределах 180–230 нг/мл. Первые два дня для определения переносимости препарат назначают в половинной дозе, в последующем суточную дозу делят на два приема — утром и вечером с интервалом 12 ч. Препарат назначают в комплексе с глюкокортикоидами (в суточной дозе 25–50 мг преднизолонового эквивалента). Длительность приема сандиммуна* — 14–20 дней, затем суточную дозу постепенно снижают до 2,0–2,5 мг/(кг×сут), концентрацию его в плазме крови поддерживают на уровне 110–130 нг/мл. В такой дозе циклоспорин можно длительно (2–4 мес) использовать в качестве поддерживающей терапии. Снижение дозы глюкокортикоидов проводят по общепринятой схеме.

Циклоспорин противопоказан больным с нарушением функции почек, декомпенсированной артериальной гипертензией и любыми формами злокачественных новообразований. Следует соблюдать осторожность при повышенной концентрации в плазме крови пациента мочевой кислоты и калия. В процессе терапии необходимо контролировать артериальное давление и сывороточную концентрацию креатинина, а также концентрацию препарата в плазме крови один раз в неделю.

Следует избегать сочетания приема циклоспорина с нефротоксическими средствами, диуретиками и препаратами, задерживающими калий. При взаимодействии с некоторыми препаратами (аминкацин, эритромицин, кетоконазол, метилтестостерон, метронидазол) концентрация циклоспорина в крови повышается. Такие препараты, как рифампицин, фенобарбитал, сульфадимидин, при совместном применении концентрацию циклоспорина в плазме крови уменьшают.

Среди побочных действий при приеме циклоспорина необходимо отметить гипертрихоз, нарушения функции желудочно-кишечного тракта, гиперплазию десен, фарингиты, индивидуальную непереносимость. Побочных эффектов можно избежать, уменьшив дозу препарата. Если концентрация креатинина увеличивается более чем на 30% от исходного уровня или отмечена стойкая артериальная гипертензия, дозу циклоспорина следует снизить на 0,5–1,0 мг/кг, а если улучшение не наступает — прекратить начатое лечение.

В комплекс терапевтических средств целесообразно включать препараты калия с ограничением солей натрия. В связи с угнетением Т-клеточного иммунитета показано введение тактивина* — 10 подкожных инъекций по 100 мкг через день, далее по 100 мкг через 15 дней в течение 2–4 мес. Плазмаферез и гемосорбцию используют с целью детоксикации только в стационаре или в специализированных центрах. Есть сведения об эффективности в терапии резистентных форм вульгарной пузырчатки микофенолата мофетила в дозе 1 г/сут в комбинации с системным глюкокортикоидом, что связано с усилением иммуносупрессивного эффекта и снижением токсичности глюкокортикоидов [Sarma N. et al., 2007]. Наружная терапия не является определяющей, применяют мази на основе висмута (5% дерматоловая мазь* или ксероформная мазь*), водный раствор метилтиониния хлорида (метиленовый синий*) или бриллиантового зеленого, а также глюкокортикоидные мази с антибиотиками.

Обнадеживают результаты терапии пяти пациентов с вульгарной пузырчаткой и двоих с листовидной с использованием метода иммуноабсорбции протеина А в комбинации с ритуксимабом (препарат, содержащий моноклональные антитела против CD20-антигенов В-лимфоцитов) и иммуносупрессантами. У всех семи пациентов достигнуто снижение концентрации циркулирующих аутоантител и регрессирование высыпаний на коже и слизистых оболочках [Shimanovich I. et al., 2007]. У троих пациентов, резистентных к указанной терапии, положительный эффект был достигнут внутривенным введением иммуноглобулина. A.V. Marzano и соавт. [2007] изучали эффективность внутривенного введения ритуксимаба в дозе 375 мг/м^2 один раз в неделю у трех больных листовидной, у двух больных вуль-

гарной и у одного больного вегетирующей пузырчаткой. У четырех пациентов удалось добиться ремиссии продолжительностью 18 мес уже после четырех инъекций. У одного больного вегетирующей и одного больного вульгарной пузырчаткой эффективность лечения была невысокой, потребовалась дополнительная пульс-терапия циклофосфамидом. Достоверное снижение концентрации аутоантител против десмоглеина в процессе терапии и клиническая ремиссия были констатированы только у больного листовидной пузырчаткой. В процессе терапии ритуксимабом у двоих из пяти пациентов вульгарной пузырчаткой M.S. Coh и соавт. [2007] диагностировали пневмонию и цитомегаловирусную инфекцию. Это подтверждает иммуносупрессивный эффект препарата и обусловливает необходимость профилактических мероприятий.

Сообщают об эффективном применении в комплексе с преднизолоном препаратов золота в виде внутримышечных инъекций тимолата натрия в дозе 25–50 мг один раз в неделю [Penneys M.S. et al., 1973; Barriere H. et al., 1977; Averbach R., Bystryn J.C., 1979; Paulin V. et al., 1984], а также германии (моранил) — соединения карбамида, метаминобензола, парааминобензола и трисульфонафтиламина [Самцов В.И., 1966; Мизонова Т.П., 1969; Трофимова Л.Я., Хапилова В.И., 1978], сульфоновых препаратов — дапсона [Jablonska S., Chorzelski T., 1981], циклоспорина [Thivolet J. et al., 1985; Barda B.R., Rosenzweig D., 1986].

Следует отметить, что при длительной глюкокортикоидной терапии, нередко уже в ближайшие сроки от начала лечения, могут развиться или обостриться некоторые заболевания: гастрит, эзофагит, колиты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, прободная язва толстой кишки, гепатит, панкреатит, стероидный сахарный диабет, артериальная гипертензия, повышенная нервная возбудимость (вплоть до развития психоза), синдром Иценко–Кушинга и другие проявления экзогенного гиперкортицизма, стероидная глаукома, остеопороз. Возможна активизация хронических очагов инфекции, развитие пневмонии, пиодермий и др.

Не менее тяжелые осложнения могут развиться при назначении цитостатиков, особенно метотрексата. По данным Н.А. Торсуева и соавт. [1979], метотрексат угнетает функцию кроветворных органов и вызывает миелодепрессию с развитием анемии, лейкопении, тромбоцитопении и токсических изменений печени. Кроме того, препарат способствует внутриутробной смерти плода и приводит к формированию врожденных аномалий, диареи, язвенных стоматитов, пневмонии, церебрального тромбоза и др. Именно поэтому перед назначением метотрексата следует собрать анамнез и тщательно обследовать больного. Метотрексат несовместим с алкоголем, противопоказан при язвенном колите, хронических инфекционных заболеваниях (пневмония, фурункулез и др.), хроническом гепатите, выраженной анемии, при беременности. Гормональные и цитостатические препараты часто приходится назначать по витальным показаниям, а осложнения чаще всего зависят от дозы и длительности применения, поэтому очень важно контролировать концентрацию препаратов в крови пациента. Z. Ruszczak [1976] считает, что способ применения цитостатиков в меньшей степени влияет на развитие осложнений. Парентеральное введение метотрексата в дозе 25 мг один раз в 5 дней более эффективно и вызывает меньше осложнений, чем прием таблетированного препарата.

Хорошие результаты лечения больных пузырчаткой получены при комбинации глюкокортикоидной терапии с гепарином натрия в дозе 10 000 ЕД два раза в день внутримышечно в течение 15 дней [Машкиллейсон Н.А., 1980, 1981] или подкожно по 5000 ЕД четыре раза в день с последующим снижением дозы каждые 7–8 дней до 5000 ЕД/сут однократно [Вербенко Е.В. и др., 1985]. Гепарин натрия обладает способностью ингибировать цитостатическое действие антител на клетки, уменьшать повреждение органов и тканей иммунными комплексами путем снижения капиллярной проницаемости, оказывает слабое иммуносупрессивное

действие [Машкиллейсон Н.А., 1981]. Применение гепарина в терапии акантолитической пузырчатки весьма перспективно.

Для уменьшения побочного действия глюкокортикоидов и цитостатиков, сокращения их дозы в настоящее время широко используют плазмаферез и гемосорбцию, позволяющие элиминировать из организма циркулирующие аутоантитела [Лопухин Ю.М., Молоденков М.Н., 1978; Лопухин Ю.М. и др., 1980; Трофимова Л.Я., Хапилова В.И., 1981; Глухенький Б.Т., Грандо С.А., 1990; Magnin P.H., 1982; Roujeau J.C. et al., 1983; Vennemann F. et al., 1984]. Применение данных методов лечения целесообразно и при гормонорезистентных случаях пузырчатки.

Для ослабления побочного действия глюкокортикоидов и цитостатиков, повышения защитных сил организма используют инъекции дезоксирибонуклеазы*, противокоревого гамма-глобулина, интерферона, переливание крови, продигиозан*, инъекции витаминов группы В и др. [Студницин А.А., Тищенко Л.Д., 1969; Трофимова Л.Я., Хапилова В.И., 1981].

При наличии обширных эрозивных участков в целях профилактики пиодермии эффективно внутривенное капельное введение антистафилококковой плазмы в дозе 200 мл через день, курс включает 3–4 процедуры. По поводу назначения больным пузырчаткой левамизола отрицательно выступил Н.А. Машкиллейсон [1980]. По мнению автора, препарат может вызвать резкое обострение заболевания.

Для ускорения заживления эрозий на слизистой оболочке полости рта и половых органов Ю.К. Скрипкин и соавт. [1985] с успехом использовали гелий-неоновый лазер (интенсивность излучения 0,2 мВт/см^2, длина волны более 0,632 мкм, экспозиция 6 мин). Перед проведением процедуры на эрозивные поверхности наносили слой масляного раствора ретинола, спустя 2 ч очаги подвергали облучению. Одновременно с лазеротерапией больные получали глюкокортикоиды в дозе 30–60 мг/сут и ежедневные внутримышечные инъекции 3 мл 1,5% этимизола* (курс 30 инъекций). В результате такого комплексного лечения у 22 из 30 больных наблюдали полную ремиссию и заживление эрозий, у 6 пациентов — значительное улучшение, у 2 — улучшение. Ю.К. Скрипкин и соавт. [1985] подчеркивают, что данный метод лечения позволил в 1,5 раза сократить сроки пребывания больных в стационаре.

Из наружных методов лечения заслуживают внимания применение глюкокортикоидных кремов и аэрозолей, смазывание очагов анилиновыми красителями (2% раствор метилтиониния хлорида, бриллиантового зеленого, жидкость Кастеллани), припудривание висмута субгаллатом (дерматол*), при инфицировании эрозий — применение эмульсии с хлорамфениколом и др. Полезны теплые ванны из слабого раствора (1:6000–1:8000) калия перманганата, а при обширных эрозиях на слизистых оболочках рта — орошения слабым раствором калия перманганата, борной кислоты или соды с добавлением 0,25–0,5% раствора прокаина, танина* и др. [Торсуев Н.А. и др., 1979].

Приведенные комплексные методы лечения больных акантолитической пузырчаткой позволили значительно уменьшить летальность. До применения глюкокортикоидов смертность больных пузырчаткой составляла 100%. За 20-летний период применения глюкокортикоидов летальность при пузырчатке в первые 3 года от начала заболевания снизилась до 3–27% [Романенко В.Н., 1970; Торсуев Н.А и др., 1979; Гаджиев Р.Г. и др., 1979; Magnin P.H., 1982]. В каждом конкретном случае необходимо оценивать, не произошла ли смерть вследствие неадекватно выбранной дозы гормонов и цитостатиков, т.е. умер ли больной от основного заболевания или от осложнений, вызванных приемом лекарственных препаратов. Следует согласиться с мнением А.Л. Машкиллейсона [1965], что большинство пациентов в настоящее время умирают в результате осложнений терапии.

Для профилактики рецидивов больным, находящимся на амбулаторном лечении и диспансерном наблюдении, необходимо регулярно, не реже одного раза в 2–3 нед, контролировать концентрацию глюкозы в крови и моче, концентрацию протромбина и артериальное давление; принимать препараты калия, кальция и витамины. Важна правильная оценка трудоспособности: если пациент получает высокие поддерживающие дозы глюкокортикоидов или низкие дозы, но при этом занят тяжелой физической работой или работой, требующей большого нервно-эмоционального напряжения, связанной с частыми командировками и другое, необходимо направить его на медико-социальную экспертизу для определения инвалидности III или II группы. Следует отметить, что многие пациенты, получающие по поводу акантолитической пузырчатки поддерживающую глюкокортикоидную терапию, успешно продолжают свою трудовую деятельность.

Пациентам, длительно получающим поддерживающую гормональную терапию, необходимо лечение в санаториях нервно-сосудистого и желудочно-кишечного профиля. Однако следует помнить, что им категорически противопоказана инсоляция. Все больные акантолитической пузырчаткой в период амбулаторного лечения глюкокортикоиды и другие лекарственные препараты получают бесплатно.

ХРОНИЧЕСКАЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ СЕМЕЙНАЯ ПУЗЫРЧАТКА ГУЖЕРО–ХЕЙЛИ–ХЕЙЛИ

Хроническая доброкачественная семейная пузырчатка (хронический рецидивирующий акантолитический дерматоз, болезнь Гужеро–Хейли–Хейли) впервые описана в 1933 г. Гужеро, наблюдавшим у двух двоюродных братьев и их сыновей буллезные высыпания на коже пахово-подмышечных зон. Автор определил заболевание как врожденный семейный пемфигус, но считал его промежуточным вариантом между дерматитом Дюринга и врожденным эпидермолизом. Позднее в 1939 г. братья Хью и Говард Хейли в двух семьях описали четырех больных буллезным дерматозом с хроническим, периодически рецидивирующим течением при удовлетворительном общем самочувствии. Заболевание авторы назвали «доброкачественной хронической семейной пузырчаткой». Это определение закрепилось в терминологии как в нашей стране, так и за рубежом с некоторым расхождением в названии болезни. В одних литературных источниках к определению болезни добавляют все три фамилии — Гужеро–Хейли–Хейли, в других — только две последние.

Таким образом, типичная локализация буллезных элементов в складках, семейно-наследственный характер, доброкачественное течение при наличии акантолиза, отсутствие адекватных методов лечения дает основание отнести хроническую доброкачественную семейную пузырчатку к редким заболеваниям с невыясненным генезом.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Доброкачественная семейная хроническая пузырчатка возникает в возрасте 20–30 лет чаще у мужчин, характеризуется появлением буллезных высыпаний на неизмененной или слегка гиперемированной коже [Vulcan P. et al., 2003]. Излюбленная локализация очагов поражения — места естественных складок (паховые, бедренные, межъягодичные, подмышечные, складки под молочными железами), а также боковые поверхности шеи, внутренняя поверхность бедер, половые органы [Berger E.M. et al., 2007]. Нередко высыпания расположены симметрично. Первичный элемент — пузырь или группа пузырей небольших размеров с серозным содержимым. Возникновение пузырей часто остается незаметным для больного, так как субъективные ощущения отсутствуют, а тонкостенная покрышка быстро разрывается. На месте пузыря образуется эрозия, на

поверхности которой возникают серозно-гнойные слоистые корки, напоминающие импетиго. Вследствие быстрого вскрытия пузырей при осмотре больного их можно не обнаружить. Сливаясь, пузыри образуют эрозивные бляшки с четкими границами и желтоватыми корками на поверхности. Диаметр бляшек с ровными и полициклическими очертаниями может достигать 10 см и более. По периферии очага поражения нередко возникают вялые пузыри и мелкие единичные эрозии с обрывками покрышек. Поверхность очагов в складках кожи мацерирована, покрыта глубокими извилистыми трещинами, напоминающими извилины мозга; это патогномоничный клинический признак.

Акантолитические клетки, обнаруживаемые в мазках с поверхности эрозий, отличаются от таковых при истинной пузырчатке отсутствием дегенеративных изменений. Симптом Никольского положителен лишь у части больных и только в пределах очагов поражения. Слизистые оболочки и конъюнктива в патологический процесс вовлекаются редко. Заболевание длится десятилетиями, сопровождается рецидивами, преимущественно в летнее время. Самочувствие больных обычно удовлетворительное. Летальных исходов практически не бывает. Разрешение очагов поражения завершается возникновением папул или вегетаций с ороговением и гиперпигментацией.

Гистопатологически определяют образованные путем акантолиза щели и пузыри в надбазальной зоне эпидермиса [Vulcan P. et al., 2003]. Неравномерно выражены акантолиз и паракератоз; отечные сосочки дермы вдаются в эпидермис в области дна пузыря. Некоторые акантолитические клетки внутри пузыря находятся в стадии ороговения, напоминая округлые тельца при болезни Дарье. Верхняя часть дермы представлена периваскулярным инфильтратом из лимфоидных клеток и гистиоцитов с примесью эозинофилов и плазматических клеток. На электронограммах обнаруживают акантолиз и незавершенность кератинизации, свидетельствующие о нарушении синтеза межклеточного вещества.

Реакция прямой иммунофлюоресценции отрицательна, однако Н. Златков и М. Костова [1981] при исследовании сыворотки крови пациентов установили высокую концентрацию IgA, IgG и низкое содержание IgM.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагностика семейной доброкачественной пузырчатки основана на обнаружении буллезных высыпаний в местах естественных складок, на циклическом длительном течении болезни, удовлетворительном самочувствии больных, наследственном анамнезе, обнаружении акантолитических клеток без дегенеративных изменений, внутриэпидермальных надбазальных щелей и пузырей. В ряде случаев диагностическую помощь оказывает положительная динамика патологического процесса под влиянием антибактериальной терапии.

Доброкачественную семейную хроническую пузырчатку отличают от обыкновенной пузырчатки, буллезной формы болезни Дарье, герпетиформного дерматита Дюринга, микробной экземы, импетиго, кандидоза крупных складок, субкорнеального пустулеза Снеддона–Уилкинсона.

Буллезная форма болезни Дарье

Буллезная форма фолликулярного дискератоза Дарье характеризуется началом преимущественно в детском возрасте, локализацией очагов поражения на коже шеи, груди и лица, а не в местах естественных складок, наличием множественных узелковых высыпаний, неуклонным прогрессированием процесса. Гистологически при болезни Дарье в эпидермисе выявляют «круглые тела» и «зерна» — признаки дискератоза.

Герпетиформный дерматит Дюринга

При герпетиформном дерматите Дюринга семейный анамнез отсутствует, пузыри расположены под эпидермисом, акантолиза шиповатых клеток нет. Для герпетиформного дерматита Дюринга характерна повышенная чувствительность к йоду (это лежит в основе пробы Ядассона), полиморфизм сыпи, отложение IgA в апикальной области сосочкового слоя дермы, эозинофилия в крови и в пузырной жидкости.

Микробная экзема

Микробная экзема характеризуется инфильтрацией кожи, отеком, гиперемией, везикуляцией в области очагов поражения, выраженным зудом.

Импетиго

Импетиго проявляется острым гнойным воспалением, сопровождаемым появлением слоистых корок. Возникают фликтены, но они не имеют преимущественной локализации в складках, а расположены чаще вокруг рта, глаз, ушных раковин. Акантолитических клеток в их содержимом не обнаруживают.

Правильный диагноз может быть выставлен на основании семейного характера заболевания, наличия акантолитических клеток в мазках-отпечатках со дна эрозий и клинических особенностей — длительное, с периодами полной или неполной ремиссии, течение.

ЛЕЧЕНИЕ

Все известные методы дают лишь временный эффект, полного излечения не наступает. Иногда лекарственные препараты вообще не эффективны, а ремиссия возникает самопроизвольно.

Перед началом лечения необходимо обследовать больного для исключения сахарного диабета, гипертонической болезни, заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта, которые нередко отягощают течение пузырчатки. Особое внимание следует обратить на пиококковую инфекцию. Одни и те же препараты, например сульфоновые и ароматические ретиноиды, эффективны не у всех больных. Именно поэтому на начальном этапе лечения рекомендовано назначать антибиотики из группы макролидов — кларитромицин, азитромицин (сумамед*, хемомицин*), тетрациклина (доксициклин, метациклин) в течение 7–10 дней. Целесообразно вместе с антибиотиками назначать инъекции витаминов группы В, аскорбиновую кислоту, ретинол и витамин Е (аевит*), препараты кальция, антигистаминные средства, синтетические ретиноиды (ацитретин в дозе 1 мг/кг в течение 2 нед), глюкокортикоиды в дозе 25 или 30 мг преднизолонового эквивалента 2 раза в день с последующим снижением.

Из наружных методов лечения используют кремы и аэрозоли с глюкокортикоидами и антибиотиками, анилиновые красители, дезинфицирующие средства (октенисепт, диоксидин*, мирамистин*). Показана эффективность 0,1% такролимуса, назначаемого 2 раза в день в течении 10 дней; длительность ремиссии в этом случае составляет 10 мес [Rocha Paris F. et al., 2005].

Всех больных доброкачественной хронической семейной пузырчаткой Гужеро–Хейли–Хейли необходимо трудоустроить и взять под диспансерное наблюдение.

ПЕМФИГОИД

В группу неакантолитических пузырных дерматозов с аутоиммунным генезом отнесены буллезный и рубцующий пемфигоид, характеризуемые более доброкачественным течением, а также доброкачественная неакантолитическая пузырчатка полости рта, описанная Б.М. Пашковым и Н.Д. Шеклаковым [1959].

Пемфигоид буллезный

Буллезный пемфигоид называют также собственно неакантолитической пузырчаткой, пузырчаткой хронической доброкачественной, пемфигоидом Левера.

Неакантолитическая пузырчатка (парапемфигус) с субэпидермальным расположением пузырей развивается в подавляющем большинстве случаев у лиц пожилого и старческого возраста, что дало основание называть ее геронтологическим дерматозом. С меньшей частотой заболевание наблюдают в других возрастных группах, очень редко у детей. Половой или расовой предрасположенности нет. У 10–20% пациентов поражены слизистые оболочки. Покрышка пузыря в начале заболевания выполнена неизмененным эпидермисом, клетки которого растянуты, но межклеточные связи не повреждены. Дно пузыря выстилает базальная мембрана, что дает основание относить этот дерматоз в группу с интраэпидермальным расположением пузыря. В полости пузыря нередко обнаруживают нейтрофилы и эозинофилы.

В 1953 г. W.F. Lever выделил этот дерматоз из группы истинной пузырчатки вследствие более доброкачественного течения, назвав его «буллезным пемфигоидом». Одновременно A. Rook и E. Waddington [1953] описали буллезный дерматоз, характеризуемый высыпанием напряженных пузырей преимущественно у пожилых лиц, благоприятным течением, отсутствием признаков акантолиза. Авторы назвали его пемфигоидом. В настоящее время большинством отечественных и зарубежных ученых признан предложенный W.F. Lever термин «буллезный пемфигоид».

Средний возраст больных варьирует от 66 до 77 лет. Чаще болеют женщины [Торсуев Н.А., Романенко В.Н., 1970].

Этиология и патогенез буллезного пемфигоида остаются невыясненными. В патогенезе важную роль играют аутоиммунные реакции, что позволило некоторым авторам отнести буллезный пемфигоид в группу аутоиммунных заболеваний [Cormane R.H., Ashar S.S., 1983]. В сыворотке крови и пузырной жидкости идентифицируют IgG, реже IgA-антитела, в базальной мембране – C3 компонент комплемента, в очаге поражения выявляют отложения иммунных комплексов [Бутов Ю.С. и др., 1970; Ежов Н.Я. и др., 1977; Машкиллейсон А.Л., Голоусенко И.Ю., 1984; Chorzelski T.P., Cormane R.H., 1968; Cormane R.H., Scabo E., 1970; Cormane R.H., Ashar S.S., 1983; Ahmed A.R. et al., 1983; Gugbar A. et al., 1986]. Фиксированные в области базальной мембраны эпидермиса и слизистых оболочек отложения C3 компонента комплемента свидетельствуют о его активации [Gordon R.E., 1980; Bartholemy H. et al., 1985]. По мнению А.Л. Машкиллейсона и И.Ю. Голоусенко [1984], IgG и C3 повреждают базальную мембрану, где фиксируются иммунные комплексы, участвующие в образовании пузырей (рис. 10-7).



Рис. 10-7. Дно пузыря при буллезном пемфигоиде: в области базальной мембраны фиксированы IgG (набл. проф. Ю.С. Бутова).

Обнаружение антител к базальной мембране при буллезном пемфигоиде имеет важное диагностическое значение [Бутов Ю.С., Стефани Д.В., 1976;

Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С., 1977; Шапошников О.К., 1980; Sams W.R., Gordon R.E., 1971; Holubar K., Tappeiner J., 1977; Jotsumoto H. et al., 1982].

Иммуноморфологическими методами показано, что у больных буллезным пемфигоидом в формировании пузыря наряду с IgG участвуют как минимум три компонента комплемента — C1, C2, C3 [Cormane R.H., Ashar S.S., 1983]. Исключительно важный диагностический признак — топическая локализация иммуноглобулинов в тканях при формировании пузырей. Для понимания роли иммунных комплексов в образовании пузыря необходимо рассмотреть ультраструктуру базальной мембраны. Анализ электронограмм базальной мембраны позволил выделить четыре ее компонента:

- плазматическая мембрана базальных клеток с полудесмосомами;
- электроно-прозрачная зона (*Lamina lucida*);
- электроно-плотная зона (*Lamina densa*);
- суббазальная мембрана.

В 1975 г. N.J. Smidt, E.H. Lennete показали, что отложение комплемента соответствует локализации иммуноглобулинов, фиксированных в *lamina lucida*, т.е. между плазматической мембраной базальных клеток и электроно-плотной базальной мембраной. Три компонента базальной мембраны, прилегающие к эпидермису, имеют эктодермальное происхождение, а четвертая суббазальная мембрана — мезенхимальное. По данным Inber A. и соавт. [1986], под влиянием ряда медикаментов (например, фуросемида), экзогенных факторов (радиация, ультрафиолетовое облучение) происходит активация цитоплазматических ферментов и клеток (эозинофилы, макрофаги, лимфоциты), оказывающих воздействие на иммунные комплексы через систему цитокинов. Это приводит к деструкции и развитию воспалительной реакции.

Буллезный пемфигоид — модель развития аутоиммунной реакции, опосредованной Т-лимфоцитами, активирующими аутореактивность В-лимфоцитов [Thoma-Uszynski S. et al., 2006]. С помощью теста на пероксидазу подтверждено наблюдение об отложении иммунореактогенов не только в зоне *lamina lucida*, но и на десмосомах, прикрепленных к *lamina basale*. В сыворотке пациентов с активным течением процесса в 80% случаев выявляют анти-BMZ IgG. Кроме антител класса IgG в сыворотке крови идентифицируют антитела BMZ-IgA и BMZ-IgM. Установлено, что у 70% больных в сыворотке крови повышена концентрация IgE. Под влиянием терапии титр сывороточных IgE-антител снижается приблизительно в 10 раз. С помощью иммунорадиоизотопных методов исследования в сыворотках 20% больных выявлено повышение активности иммунных комплексов I131-C1q (C1qBA). Хотя активность комплемента в сыворотке крови пациентов находится в пределах нормы, в пузырной жидкости наблюдают количественное уменьшение 7 из 9 компонентов комплемента. При этом фактор B и C3 компонент находятся в активированной форме в виде Bb и B1A . В пузырной жидкости удалось идентифицировать специфический белок с высоким молекулярным весом (31 000 Да), обладающий хемотаксической активностью к нейтрофилам и эозинофилам и, возможно, играющий роль антигена. С помощью иммунохимических методов в пузырной жидкости больных буллезным пемфигоидом выделен протеин 180 — основной аутоантиген, образуемый вследствие дермо-эпидермальной адгезии под действием аутоантител класса IgG и выявляемый в 37,1–82,8% случаев, в то время как протеин 230 обнаруживают лишь в 31,3–37,5% случаев [Thoma-Uszynski S. et al., 2006].

Высокий титр аутоантител к протеину 180 и антигену BP — маркер манифестации патологического процесса, формируемого под влиянием ФНО-α, активирующего собственную антигенную аутореактивность В-лимфоцитов [Asashima N. et al., 2006].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления при пемфигоиде Левера разнообразны — у одного и того же больного в различные периоды заболевания они могут напоминать то герпетиформный дерматит Дюринга, то вульгарный пемфигус, то многоформную экссудативную эритему или экзематоидную реакцию.

В начале заболевания для пемфигоида характерно появление уртикарно-эритематозно-буллезных элементов. Пузыри чаще локализованы на коже верхнего плечевого пояса и туловища, в зоне локтевых сгибов, вокруг пупка (рис. 10-8). В дальнейшем высыпания распространяются в пахово-бедренную и межъягодичную области. Иногда процесс сразу начинается с появления заполненных серозной жидкостью напряженных пузырей различной величины как на клинически не измененной, так и на эритематозно-отечной коже.

Пузыри могут быть единичными или множественными, расположены на туловище и конечностях. У особенно крупных пузырей покрышка может быть менее напряженной и иметь складчатый вид. Содержимое пузырей прозрачное или геморрагическое. Эрозии, образуемые после вскрытия покрышек пузырей, не имеют тенденции к периферическому росту. Помимо типичных пузырей, при буллезном пемфигоиде Левера можно наблюдать участки ограниченной эритемы с зоной просветления в центре — это начальная стадия формирования пузыря.

У некоторых больных процесс в течение длительного периода времени может протекать относительно локализованно, однако у большинства пациентов он быстро принимает распространенный характер.

Различают три варианта течения буллезного пемфигоида: локализованный, везикулезный и вегетирующий.

Излюбленная локализация высыпных элементов — складки кожи, область предплечий, плечевой пояс и внутренняя поверхность бедер. Высыпания имеют вид пузырей размером от горошины до сливы, округлой формы, заполнены серозным содержимым.

При локализованном буллезном пемфигоиде высыпания чаще образуются на нижних конечностях. Пузыри при везикулезном пемфигоиде более мелкие, расположены герпетиформно. При вегетирующем пемфигоиде на дне эрозивных участков в подмышечных и паховых складках появляются веррукозные разрастания [Bean S.P. et al., 1976; Person G.R. et al., 1976; Winkelmann R.K., Su V.R.D., 1979]. При любом типе пемфигоида эрозии могут самопроизвольно эпителизироваться, но чаще процесс приобретает генерализованный характер, высыпания образуют пеструю картину: очаги ограниченной эритемы, свежие пузыри и эрозивные участки с частичной эпителизацией.

Слизистые оболочки поражаются редко. Высыпания на слизистой оболочке рта или гениталий герпетиформные, иногда сопровождаются незначительным зудом или жжением.



Рис. 10-8. Буллезный пемфигоид Левера (набл. проф. Ю.С. Бутова).

Наиболее частая локализация поражений слизистой оболочки полости рта — внутренняя поверхность щек, нёбо и дёсны. Н.Д. Шеклаков [1967] наблюдал генерализованные высыпания на слизистых оболочках рта, носа и гениталий, при этом высыпания чаще возникали последовательно, а не одновременно. Симптом Никольского как вблизи очагов поражения, так и на непораженной коже отрицательный; в мазках-отпечатках акантолитические клетки отсутствуют.

Есть данные об ассоциации буллезного пемфигоида со злокачественными новообразованиями внутренних органов, однако большая серия исследований не подтвердила закономерности этой связи [Stone S.P., Schroeter A.L., 1975; Ahmed A. et al., 1977]. O. Bennet и соавт. [1983] приводят единичные наблюдения сочетания аденокарциномы сигмовидной кишки с буллезным пемфигоидом. Авторы наблюдали женщину с генерализованными пузырями на коже туловища, ягодиц и конечностей. Методом прямой иммунофлюоресценции обнаружено отложение IgG и C3 компонента комплемента в зоне базальной мембраны. После удаления опухоли все высыпания на коже разрешились.

Электронно-микроскопические исследования позволяют обнаружить разрушение филаментов, десмосом и плазматической мембраны базального слоя. На ранних этапах развития буллезного пемфигоида в дерме выявляют инфильтрацию эозинофилами и гистиоцитами. Иногда эозинофилы мигрируют в эпидермис, в результате их дегрануляции формируется пузырь.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагностировать буллезный пемфигоид без иммуноморфологических методов исследования в амбулаторных условиях, как правило, затруднительно. И все же можно выделить ряд важных клинических стигм, позволяющих заподозрить заболевание, а в последующем и уточнить диагноз.

Характерный признак — возникновение заболевания в пожилом возрасте. Высыпания также имеют специфические черты — пузыри чаще крупные или мелкие, напряженные, с плотной покрышкой; эрозии не имеют тенденции к периферическому росту и хорошо эпителизируются под влиянием специфической терапии, а также самопроизвольно. Симптом Никольского отрицателен. Общее состояние больных средней тяжести или удовлетворительное.

В мазках-отпечатках акантолитические клетки отсутствуют. Гистологически обнаруживают субэпидермально расположенные пузыри. Дно пузыря образовано базальной мембраной, что можно установить с помощью гистохимической или электронно-микроскопической техники. Методом иммунофлюоресценции в базальной мембране обнаруживают отложения IgG и C3 компонента комплемента, фибрин или фибриноген.

Буллезный пемфигоид дифференцируют с обыкновенной пузырчаткой, буллезной формой дерматита Дюринга, буллезной формой экссудативной многоформной эритемы, буллезным вариантом токсикодермии.

Дерматит Дюринга

Для буллезной формы дерматита Дюринга характерны герпетиформная сгруппированная полиморфная сыпь, сопровождаемая жжением и зудом. Проба Ядассона положительна. В крови и пузырной жидкости обнаруживают эозинофилию. При лечении сульфоновыми препаратами отмечают положительную динамику. Методом иммунофлюоресценции в апикальной зоне сосочкового слоя выявляют отложения IgA. Следует отметить, что дифференциальная диагностика этих дерматозов затруднена. Помощь в подобных случаях оказывают иммуноморфологические исследования.

Экссудативная многоформная эритема

Буллезная форма экссудативной многоформной эритемы протекает остро, сопровождается лихорадкой и недомоганием. Заболевают преимущественно лица молодого возраста. Высыпания существуют несколько недель, под влиянием терапии полностью разрешаются. Характерно формирование пузырей на отечном гиперемированном основании. При буллезной форме экссудативной эритемы циркулирующих и фиксированных IgG-комплексов не обнаруживают.

Токсикодермия

Появление высыпаний при буллезной токсикодермии связано с приемом лекарственных препаратов. Высыпания полиморфны: можно обнаружить не только буллезные, но и эритематозные, уртикарные, везикулезные элементы. Нередко возникает лихорадка, недомогание и другие общие расстройства.

При буллезном пемфигоиде необходимо углубленное обследование больных для исключения у них злокачественных новообразований внутренних органов, так как данный дерматоз может быть паранеопластическим.

Пемфигоид рубцующий

Пемфигоид рубцующий имеет еще несколько названий: пемфигус глаз, конъюнктивы; буллезный синехиальный атрофирующий слизистый дерматит Лорта-Жакоба; пемфигоид мукосинехиальный; доброкачественный пемфигоид слизистых оболочек; доброкачественный пемфигоид Брунстинга–Перри.

Заболевание описано в 1858 г. W. Cooper, выделено как самостоятельная нозологическая единица A. Thost в 1917 г. под названием «доброкачественный пемфигоид слизистых оболочек». W.F. Lever [1965] назвал это заболевание рубцующим пемфигоидом. В ряде случаев рубцующий пемфигоид в связи с преобладанием склерозирующих изменений на коже и слизистых оболочках называют синехиальным дерматозом. Болезнь встречается гораздо реже, чем обычная форма буллезного пемфигоида, в литературе описаны лишь единичные наблюдения.

Женщины болеют в два раза чаще, чем мужчины. Средний возраст больных варьирует от 45,9 до 60 лет.

При рубцующем пемфигоиде, как и при буллезном, обнаруживают преимущественно циркулирующие в крови антитела класса IgG и реже IgA. Титр иммуноглобулинов ниже, чем при буллезном пемфигоиде [Cormane R.H., Ashar S.S., 1983]. С помощью прямой реакции иммунофлюоресценции И.Ю. Голоусенко [1985] выявил в биоптатах слизистой оболочки полости рта отложения IgG в области базальной мембраны у 8 больных из 11, у одного пациента одновременно были обнаружены отложения IgG и IgA. H. Barthelemy и соавт. [1985] при иммуноморфологическом обследовании восьми больных рубцующим пемфигоидом обнаружили отложение C3 компонента комплемента в зоне базальной мембраны во всех случаях, а линейное отложение IgG — только у четырех больных. Циркулирующие антитела в сыворотке крови были выявлены лишь у двух пациентов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Для рубцующего пемфигоида характерно поражение слизистой оболочки полости рта, конъюнктивы. У некоторых больных в дальнейшем в патологический процесс вовлекается и кожа. В типичных случаях сначала поражается слизистая оболочка полости рта (преимущественно щек, нёба, гортани), затем носа, глотки, пищевода, половых органов. Возникают выраженные изменения конъюнктивы. Обычно пузыри залегают глубоко, напряжены, покрышка плотная, при ее разрыве образуются эрозии мясо-красного цвета, не склонные к периферическому росту, покрытые плотным серовато-белым налетом. Одна из особенностей рубцующего пемфигоида — возникновение пузырей и эрозий на одних и тех же местах, что приводит к развитию рубцовых изменений, формированию спаек и стриктур на слизистой оболочке глотки, пищевода, заднего прохода и уретры.

Поражение глаз начинается с гиперемии и отека конъюнктивы, сопровождаемых болезненностью и светобоязнью. Незаметно для больного на конъюнктиве образуются подконъюнктивальные пузыри и эрозии. На их месте возникают сначала нежные, а затем более грубые рубцы. Рубцовые изменения приводят к сморщиванию конъюнктивы, сращению конъюнктивального мешка (симблефарон), ограничению подвижности глазного яблока. Развивается заворот век с последую-

щим трихиазом, рубцовой деформацией слезных каналов, изъязвлением роговой оболочки и формированием бельма.

При длительном течении процесса пузыри на гладкой коже возникают у трети больных. Наиболее часто они локализованы на волосистой части головы, лице, конечностях, в пахово-бедренных складках. Высыпания немногочисленны, обычно расположены в виде очагов. Пузыри небольших размеров, напряженные, с плотной покрышкой, серозным или серозно-геморрагическим содержимым. При вскрытии покрышки пузыря экссудат быстро ссыхается в плотные корки. Эпителизация эрозий происходит довольно быстро, после отторжения корки остается гиперпигментированное шелушащееся пятно. Пузыри обычно появляются на прежних участках, что приводит к развитию на их месте гладких атрофических рубцов. В ряде случаев возникает дистрофия ногтевых пластинок. Акантолитические клетки в мазках-отпечатках со дна эрозий не определяются. Симптом Никольского отрицательный. Общее состояние больных не изменяется до развития стриктур пищевода или уретры и других тяжелых осложнений.

Вариант рубцующего пемфигоида — так называемый локализованный пемфигоид, при котором ограниченные очаги поражения в виде пузырей на эритематозном основании или на неизмененной коже развиваются на волосистой части головы и на нижних конечностях.

При иммуноморфологических исследованиях методом прямой иммунофлюоресценции в зоне базальной мембраны выявляют линейное отложение C3 компонента комплемента и антител класса IgG. Указанные патогистологические и иммуноморфологические изменения характерны как для рубцующего, так и для локализованного пемфигоида.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Рубцующий пемфигоид диагностируют на основании клинических данных: напряженные пузыри на слизистой оболочке полости рта, реже на коже; ограниченные глубокие эрозии с гладким или кровоточащим дном, покрытые в ряде случаев пленкой (на слизистой оболочке) или коркой (на коже); длительно протекающий конъюнктивит, сопровождаемый спаечным процессом между слизистой оболочкой верхнего и нижнего века или между конъюнктивой век и глазным яблоком. В более поздних стадиях поставить правильный диагноз помогают следующие симптомы, рецидивирование пузырей на старых очагах, рубцовая атрофия на месте бывших высыпаний, выраженные изменения конъюнктивы с последующими тяжелыми осложнениями вплоть до слепоты. Важное диагностическое значение приобретает обнаружение фиксированных IgG-антител и C3 компонента комплемента в зоне базальной мембраны.

Обыкновенная пузырчатка

От обыкновенной пузырчатки рубцующий пемфигоид отличает отсутствие акантолитических клеток, отрицательный симптом Никольского, развитие рубцовых изменений на слизистой оболочке полости рта, на коже и конъюнктиве, подэпидермальное расположение пузырей, а также отсутствие при иммуноморфологическом исследовании IgG в межклеточной субстанции эпидермиса.

Себорейная пузырчатка

В ряде случаев высыпания на коже при рубцующем пемфигоиде сходны с эритематозной (себорейной) пузырчаткой. При обоих заболеваниях возможно появление ограниченных эритематозных пятен и пузырей, однако при эритематозной (себорейной) пузырчатке в мазках-отпечатках со дна эрозий обнаруживают акантолитические клетки, симптом Никольского в ряде случаев положительный, отсутствуют рубцовые изменения и поражение конъюнктивы, а при гистологическом исследовании обнаруживают внутриэпидермальное расположение пузыря.

Буллезный пемфигоид

Буллезный пемфигоид трудно отличить от рубцующего пемфигоида, так как оба заболевания имеют сходные гистологические особенности. Буллезный пемфигоид отличают более распространенные высыпания на коже, в то время как при рубцующем пемфигоиде часто поражается конъюнктива, характерно повторное возникновение пузырей на одних и тех же местах, развитие рубцов на месте пузырей.

Синдром Стивенса–Джонсона

Синдром Стивенса–Джонсона возникает у молодых лиц, протекает остро, с лихорадкой, общее состояние больных тяжелое. На коже можно обнаружить высыпания, типичные для многоформной экссудативной эритемы. Конъюнктивит при синдроме Стивенса–Джонсона, в отличие от рубцующего пемфигоида, протекает острее, с гнойным отделяемым, но рубцово-спаечный процесс не развивается. Множественные высыпания на слизистой оболочке полости рта при синдроме Стивенса–Джонсона болезненны. Поверхности эрозий покрыты некротическими пленками, что не характерно для рубцующего пемфигоида.

Болезнь Бехчета

Болезнь Бехчета – тяжелая форма афтоза, характеризуемая появлением рецидивирующих афт в полости рта, на половых органах, в области заднего прохода. Заболевание может сопровождаться афтозным конъюнктивитом, воспалением радужной оболочки, геморрагическим ретинитом и развитием атрофии зрительного нерва. Для болезни Бехчета не характерно развитие рубцово-спаечных изменений. Кроме того, высыпания на коже чаще представлены акнеформными элементами. Рецидивы болезни Бехчета сопровождаются артралгиями, миопатией, субфебрилитетом и другими общими явлениями.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение рубцующего пемфигоида аналогично таковому при буллезном пемфигоиде.

Основные препараты для лечения пемфигоида – преднизолон, дексаметазон, триамцинолон и дипроспан. Средняя суточная доза глюкокортикоидов составляет 40–60 мг преднизолонового эквивалента, она зависит от возраста и состояния больного. Для ускорения терапевтического эффекта добавляют цитостатические препараты (азатиоприн, циклофосфамид или метотрексат). Препараты назначают в суточной дозе 100–150 мг в пересчете на азатиоприн (50 мг три раза в день) в течение 10–15 дней. По достижении эффекта цитостатики отменяют, а дозу глюкокортикоидов снижают по схеме (аналогично лечению больных обыкновенной пузырчаткой). У отдельных пациентов эффективен дапсон или авлосульфон, назначаемый в дозе 50 мг два раза в день. На фоне приема данного препарата вытитровывают поддерживающую дозу гормонов. Учитывая возраст больных и соматическую отягощенность, необходимо назначать препараты, направленные на устранение выявленных отклонений. Рационально применение витаминов группы В, А и Е, сосудистых и антигистаминных средств. Ослабленным больным показано дробное переливание крови или плазмы, антибиотики широкого спектра действия. Необходимо полноценное питание, обследование у смежных специалистов, включая и хирурга-онколога, терапевта-кардиолога, эндокринолога и др.

Неакантолитическая доброкачественная пузырчатка полости рта

Заболевание описано Б.М. Пашковым и Н.Д. Шеклаковым [1961] как своеобразная самостоятельная форма буллезного дерматита, при которой высыпания

локализованы только на слизистой оболочке полости рта, не сопровождаются акантолизом и не приводят к развитию рубцово-спаечного процесса. W.F. Lever [1965] склонен рассматривать это заболевание как вариант рубцующего пемфигоида с еще не развившимися рубцово-атрофическими изменениями. Однако ни у кого из больных, наблюдаемых Б.М. Пашковым, Н.Д. Шеклаковым [1959, 1961], Н.Д. Шеклаковым [1967], Б.М. Пашковым и М.С. Ребрик [1970], рубцово-атрофических изменений выявлено не было.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Характерно развитие на неизмененной или слегка гиперемированной отечной слизистой оболочке полости рта напряженных пузырей с плотной покрышкой, диаметром 0,1–1,0 см, с серозным или серозно-геморрагическим содержимым. Спустя несколько часов или дней после появления пузырей покрышка их лопается, образуются эрозии с сочным ярко-красным дном, а затем легко удаляемым беловатым фибринозным налетом. По краям эрозий можно обнаружить обрывки покрышки пузыря. Тенденции к периферическому росту эрозий нет, симптом Никольского отрицательный. В мазках-отпечатках со дна эрозий акантолитические клетки отсутствуют. М.С. Ребрик [1971] в 31 из 54 мазков наблюдала дегенерирующие эпителиальные клетки с большим базофильным ядром. Спустя 1–2 нед эрозии эпителизируются, не оставляя рубца, но через несколько месяцев или даже раньше возникают вновь. Таким образом, заболевание может протекать неопределенно длительное время, по данным Б.М. Пашкова и М.С. Ребрик [1970], от 1 года до 20 лет и более. Самочувствие пациентов при этом не изменяется. Из субъективных ощущений отмечено легкое покалывание в период появления пузырей.

При гистологическом исследовании обнаруживают субэпителиально расположенный пузырь, содержащий небольшое количество полинуклеаров и гемолизированных эритроцитов. В строме вокруг сосудов с набухшим эндотелием — умеренная инфильтрация лимфоцитами и фибробластами с примесью плазматических клеток.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Доброкачественную неакантолитическую пузырчатку слизистой оболочки полости рта диагностируют на основании развития исключительно в полости рта подэпителиальных пузырей, не сопровождаемых акантолизом и не приводящих к рубцовым изменениям.

Необходима дифференциальная диагностика с обыкновенной пузырчаткой, рубцующим пемфигоидом, многоформной экссудативной эритемой, пузырной формой герпетиформного дерматита Дюринга, пузырно-сосудистым синдромом.

Рубцующий пемфигоид

По мнению W.F. Lever [1965], рубцующий пемфигоид и неакантолитическая пузырчатка слизистой оболочки полости рта — одно и то же заболевание, а отсутствие рубцов при последнем объясняется лишь относительно небольшой длительностью патологического процесса, в связи с чем рубцово-атрофические изменения еще не успевают развиться. Однако в отличие от рубцующего пемфигоида при неакантолитической пузырчатке слизистой оболочки полости рта высыпания локализованы, как видно из определения, только на слизистой оболочке рта, а на конъюнктиве и коже, даже при продолжительном течении, отсутствуют. По данным Н.Д. Шеклакова [1961], длительность заболевания достигает 14 лет, по данным Б.М. Пашкова и М.С. Ребрик [1970], — 24 лет, при этом рубцово-атрофические изменения на месте очагов поражения никогда не развиваются.

Многоформная экссудативная эритема

Многоформная экссудативная эритема, в отличие от доброкачественной неакантолитической пузырчатки слизистой оболочки полости рта, протекает остро, нередко с ознобом и артралгиями, плохим общим самочувствием. Высыпания не ограничены только слизистой оболочкой полости рта, на которой появляются болезненные афты, часто развиваются и на коже.

Герпетиформный дерматит Дюринга

Пузыри при герпетиформном дерматите Дюринга никогда не локализованы только на слизистой оболочке полости рта. Прежде всего они появляются на коже. Проба Ядассона положительна, отмечен терапевтический эффект сульфоновых препаратов. Все эти особенности не характерны для доброкачественной неакантолитической пузырчатки слизистой оболочки полости рта.

Пузырно-сосудистый синдром

Отличить пузырно-сосудистый синдром от неакантолитической пузырчатки слизистой оболочки полости рта практически невозможно. Косвенные критерии дифференциальной диагностики — геморрагическое содержимое пузырей и сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе у больных с пузырно-сосудистым синдромом.

ДЕРМАТОЗЫ ГЕРПЕТИФОРМНЫЕ

Данная группа заболеваний включает различные по этиологии и патогенезу, но близкие по клинико-морфологическим особенностям дерматозы, характеризуемые герпетиформной группировкой элементов. Это герпетиформный дерматит Дюринга, герпес беременных, субкорнеальный пустулез.

Герпетиформный дерматит Дюринга

Герпетиформный дерматит Дюринга (*Dermatitis herpetiformis*), или буллезный полиморфный дерматит, болезнь Дюринга, выделен из группы буллезных дерматозов L.A. Duhring в 1884 г. Подробное клиническое описание данного дерматоза с крупнопузырным вариантом течения осуществил L. Brocq (1888). Герпетиформный дерматит Дюринга встречается относительно редко, заболеваемость варьирует от 1 до 1,4 на 100 000 населения [Беренбейн Б.А., 1999]. Страдают лица любого возраста, от детского до преклонного. Женщины болеют в 2,5 раза чаще, чем мужчины [Беренбейн Б.А., Самсонов В.А., 1999].

Герпетиформный дерматит, описанный Дюрингом и Броком, относят к группе буллезных дерматозов аутоиммунного генеза с хроническим рецидивирующим течением. В случае возникновения герпетиформного дерматита в раннем детском возрасте к 12–13 годам наступает клиническая ремиссия или выздоровление. При развитии заболевания в зрелом возрасте процесс принимает длительный и рецидивирующий характер.

Этиология и патогенез болезни до настоящего времени остаются невыясненными. В разные периоды авторы выдвигали неврогенную, эндокринную, инфекционную и другие теории возникновения герпетиформного дерматита Дюринга, которые в настоящее время имеют лишь исторический интерес.

По современным представлениям, герпетиформный дерматит Дюринга — полиэтиологический синдром, развивающийся у лиц с мальабсорбцией и последующим формированием иммуноаллергических реакций.

О важной роли взаимосвязи глютеновой энтеропатии и герпетиформного дерматита Дюринга свидетельствуют исследования распределения у больных антигенов гистосовместимости. S.G. Katz и соавт. [1972], A.G. White и соавт. [1973],

R.B. Scott и соавт. [1976] установили наличие HLA-A8 в 56–68 % случаев герпетиформного дерматита и в 67–78% наблюдений глютеновой энтеропатии, что свидетельствует о генетическом сходстве этих патологических процессов.

В настоящее время становятся понятными генетические аспекты герпетиформного дерматита, обусловленные возрастанием количества антигенов тканевой совместимости типа HLA-B8, HLA-DR3 и нового DR-зависимого антигена Te-24. Выраженная ассоциация с DR-гаплотипами приводит к тому, что болезнь может быть детерминирована специфическим иммунным ответом генов, тесно связанных с антигенами тканевой совместимости. Антигены, идентифицируемые при герпетиформном дерматите, обнаруживают и при других аутоиммунных заболеваниях (СКВ, пузырчатка, тиреоидит, тяжелая миастения, целиакия и др.). Генетические исследования показали, что 90% больных имеют антиген HLA-B8, в то время как среди всего населения он встречается только в 20–30% случаев. Приблизительно такое же соотношение наблюдают при зрелой целиакии. Последние данные показывают, что при обоих заболеваниях в большинстве случаев идентифицируют антигены поверхности В-лимфоцита — W1 и B1. В пользу генетической предрасположенности иммунологической гиперреактивности свидетельствует повышенное содержание аутоантител (антитиреоидных, антинуклеарных).

В 1966 г. G. Marks и соавт. опубликовали результаты исследования состояния слизистой оболочки тонкой кишки у 12 больных герпетиформным дерматитом. У 9 пациентов авторы обнаружили в биоптатах слизистой оболочки атрофию ворсинок (полную или частичную). Эти изменения в тонкой кишке не отличались от изменений, наблюдаемых при целиакии. Частота поражения тонкой кишки при герпетиформном дерматите составляет 25–100 %. Вместе с тем некоторые авторы [Marks R., Schuster S., 1970; Tappeiner G.C. et al., 1979] наблюдали случаи, когда даже при структурных изменениях тонкой кишки явления мальабсорбции отсутствовали. Наиболее часто признаки энтеропатии были обусловлены повышенной чувствительностью к клейковине, в частности к глютену белков злаков [Hovlubar K., Tappeiner G., 1977; Grosser V. et al., 1978; Lever W.F., 1979]. Применение в лечебных целях аглютеновой диеты при герпетиформном дерматите Дюринга не только приводило к улучшению клинических проявлений дерматоза, но и способствовало нормализации функций слизистой оболочки тонкой кишки.

По мнению Ю.Я. Ашмарина и В.В. Заерко [1979], у больных герпетиформном дерматитом повреждение слизистой оболочки тонкой кишки связано с IgA-агрессией, возможно, вследствие сенсибилизации к глютену, имеющему родство с ретикулином. В результате повышается способность проникновения иммунных комплексов через стенку кишечника в кровь. Попадая в капилляры кожи, иммунные комплексы оседают в области дермальных сосочков, активизируют хемотаксис нейтрофилов и эозинофилов в зону дермо-эпидермального стыка, что приводит к развитию характерных клинических проявлений. В литературе есть сведения [Cormane R.H., Ashar S.S., 1983] об обнаружении циркулирующих антител к глютену, способных реагировать с соединительнотканной оболочкой тонкой кишки, а также тиреоидных антител. Авторы приводят следующий перечень антител и соответствующих им антигенов: иммуноглобулины к ретикулину, соединительнотканной мембране тонкой кишки, антитела к соединительнотканной мембране эпидермиса, антитела к антигенам желудка, антитела к цитоплазме эпителиальных клеток тощей кишки, антитела к микросомам щитовидной железы и тиреоглобулину, антитела к глютену, антиядерные антитела класса IgG и IgM, антитела к гладким мышцам, антимитохондриальные антитела и агглютинирующий фактор.

Высказанные предложения [Cormane R.H. et al., 1970] о возможности двух типов отложения IgA-комплексов (апикального и линеарного) в последнее время привели к разграничению на IgA-гранулярное отложение при герпетиформном дерматите Дюринга и линеарное, отнесенное к IgA-зависимому дерматозу.

Повышение реактивности к алиментарным антигенам белковой природы (пшеничный белок глютен) дает возможность сформировать два взгляда на связь заболевания кишечника с патологией кожи.

- Антиген (возможно, глютен) стимулирует в желудочно-кишечном тракте выработку секреторного IgA. Образование комплекса «IgA–антиген» в кишечнике вызывает различной степени выраженности атрофию сосочков. Через поврежденные сосочки иммунные комплексы проникают в общую циркуляцию и транспортируются до сосочков кожи, где фиксируются, активируют комплементарную систему и запускают патологический процесс с участием хемотаксических веществ, стимулирующих приток эозинофилов в зону иммуноконфликта.
- Возможен и второй путь взаимодействия. Волокна ретикулина кожи имеют родство и общие детерминанты с глютеном. Синтезируемый против глютена IgA перекрестно реагирует с ретикулином, образуя иммунный комплекс со структурой кожи. Иммунофлюоресцентные исследования показывают, что IgA откладывается в виде двух форм: часто в виде гранулярных или апикальных отложений, реже — в виде линеарных. В зоне отложения IgA иногда обнаруживают IgG и IgM, часто — C3 компонент комплемента. В сыворотке крови определяют IgA-антитела, антитиреоидные, антинуклеарные, антитела к париетальным клеткам желудка, к ретикулину и гладкомышечному эндомизию. Есть указания на ассоциацию герпетиформного дерматита с целиакией или глютеновой энтеропатией, что подтверждено сходными клинико-морфологическими изменениями слизистой оболочки тонкой кишки, наличием общих антител и антигенов тканевой совместимости. Обнаружено повышение активности некоторых показателей перекисного окисления протеолитических ферментов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание обычно начинается с субъективных ощущений (покалывание, жжение, небольшой зуд), возникающих за несколько часов, дней и даже месяцев до появления сыпи. Высыпания полиморфны (уртикароподобные, папулезные, папуловезикулезные, везикулезные и буллезные), расположены симметрично на коже туловища и конечностей, склонны к группировке (рис. 10-9). Появление высыпаний сопровождается интенсивным зудом, жжением, иногда болезненностью. Встречаются атипичные проявления в виде экзематоидных, строфулюсподобных и трихофитоидных высыпаний. Смешанные клинические варианты имеют признаки герпетиформного дерматита и буллезного пемфигоида. Симптом Никольского отрицательный. Повышена чувствительность к препаратам йода. В крови и содержимом пузырей обнаруживают эозинофилы. Течение длительное, циклическое, ремиссии сменяются обострениями. Слизистые оболочки поражаются крайне редко, преимущественно у пациентов с линейным расположением IgA по ходу базальной мембраны. Общее состояние больных, как правило, удовлетворительное.



Рис. 10-9. Герпетиформный дерматит Дюринга (набл. проф. Ю.С. Бутова).

Высыпания при герпетиформном дерматите характеризуются истинным полиморфизмом. Среди первичных элементов можно выделить уртикароподобные, папулезные элементы, напряженные пузырьки на отечном эритематозном основании или на неизмененной коже, пузыри с герпетиформным расположением. Покрышка пузырей плотная, содержимое



Рис. 10-10. Субэпидермальный пузырь при герпетиформном дерматите Дюринга.

их вначале серозное, затем становится мутным. После вскрытия пузырей на их месте образуются эрозии с мокнущей поверхностью и корковыми наслоениями. Эрозии не имеют тенденции к периферическому росту, сравнительно быстро эпителизируются и оставляют в дальнейшем стойкую гиперпигментацию. Нередко вокруг эрозий на пигментированных участках вновь возникают свежие герпетиформные элементы. A. Parodi и соавт. [1982] подчеркивают, что начальные проявления герпетиформного дерматита могут развиваться в форме крапивницы в ответ на прием лекарственных средств. В содержимом пузырьков обнаруживают эозинофилы, характерна также эозинофилия в крови, однако параллелизма между эозинофилией в крови и увеличением количества эозинофилов в пузырной жидкости нет. Акантолитические клетки в содержимом пузырей отсутствуют. Симптом Никольского отрицательный. В ряде случаев герпетиформный дерматит Дюринга рассматривают как паранеопластическое заболевание [Торсуев Н.А. и др., 1979].

У детей, больных герпетиформным дерматитом Дюринга, патологический процесс чаще носит распространенный характер. Очаги поражения расположены на разгибательных поверхностях конечностей, туловище, ягодицах, а также на лице, ладонях и подошвах. Ю.А. Мирзоев [1986] подчеркивает, что заболевание протекает более активно у детей в первые два года жизни. Если высыпания везикулезно-буллезные, течение болезни более благоприятно, и в возрасте 6–6,5 лет наступает выздоровление. Если заболевание возникает у детей 12–15 лет, сопровождается везикулезно-узелковыми высыпаниями, процесс приобретает торпидный характер.

В 1979 г. S. Jablonska и T. Chorzelski описали буллезную форму заболевания с линеарным отложением IgA, при которой герпетиформные папулезно-везикулезные элементы обнаруживают реже, чем пузыри. Эта форма дерматоза с линейным отложением IgA, в отличие от герпетиформного дерматита Дюринга с гранулярным отложением IgA в сосочках дермы, характеризуется отсутствием глютеновой энтеропатии.

Для герпетиформного дерматита Дюринга, в том числе для пузырной формы, характерно неопределенно длительное циклическое течение. Самопроизвольное излечение возможно и, по наблюдениям отдельных авторов [Lodin A., Stigell P.O., 1965], возникает у 11% пациентов. К ухудшению обычно приводит эмоциональный стресс, прием медикаментов, беременность, а также ультрафиолетовое облучение [Акимов В.Т. и др., 1986].

Поражение слизистых оболочек наблюдают у 20% больных [Пашков Б.М., 1963].

Обычная пузырная форма герпетиформного дерматита Дюринга отличается торпидным течением, сопровождается нарушением общего состояния больных. У пожилых лиц, особенно при генерализованном процессе, болезнь может привести к летальному исходу вследствие развития интеркуррентных заболеваний.

При гистологическом исследовании обнаруживают субэпидермально расположенные пузыри (рис. 10-10), скопление фибрина и нейтрофильных гранулоцитов с примесью эозинофилов в апикальной зоне сосочков дермы, микроабсцессы.

С помощью реакции прямой иммунофлюоресценции в апикальной зоне дермоэпидермальной области сосочкового слоя дермы обнаруживают фиксированные



Рис. 10-11. Аликальная форма свечения IgA у больного герпетиформным дерматитом Дюринга (набл. проф. Ю.С. Бутова).



Рис. 10-12. Линеарный тип флюоресценции IgA при IgA-дерматозе (набл. проф. Ю.С. Бутова).

IgA (рис. 10-11). В 12–18% случаев отложение IgA носит линейный характер (рис. 10-12).

S. Jablonska и T. Chorzelski [1979] подчеркивают, что у всех больных с гранулярным типом отложения IgA выявляют глютеновую энтеропатию, в то время как при линейном отложении IgA такой закономерности не обнаруживают.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциально-диагностические критерии герпетиформного дерматита Дюринга – возраст больных, преимущественно удовлетворительное общее самочувствие, эозинофилия в крови и пузырной жидкости, сенсибилизация к препаратам йода, обнаружение фиксированных гранулярных или линеарных отложений и циркулирующих IgA-комплексов, полиморфизм высыпаний, сильный зуд, рецидивирующее течение. Прогноз в отношении выздоровления неопределенный.

Пузырную форму герпетиформного дерматита Дюринга диагностируют на основании наличия подэпидермальных пузырей, расположенных, как правило, на гиперемированном отечном основании, сопровождаемых чувством жжения, зудом. Наряду с пузырями наблюдают пятнистые, уртикароподобные и везикулезные элементы, отличающиеся группировкой и герпетиформным расположением. Течение болезни циклическое хроническое. Характерна эозинофилия пузырной жидкости и нередко крови, акантолитические клетки отсутствуют, симптом Никольского отрицательный, повышена чувствительность к препаратам йода (положительна проба Ядассона – диагностическая компрессная проба с мазью, содержащей 50% йодид калия). В дермо-эпидермальной зоне или в сосочковом слое дермы обнаруживают фиксированные IgA.

Герпетиформный дерматит Дюринга необходимо отличать от буллезных токсикодермий. Для буллезных токсикодермий характерно тяжелое общее состояние, наличие наряду с пузырями эритематозных пятен, в ряде случаев напоминающих фиксированную эритему, отсутствие эозинофилии в пузырной жидкости. Данные анамнеза позволяют связать развитие токсикодермий с приемом лекарственных препаратов.

ЛЕЧЕНИЕ

Прежде чем приступить к лечению, всех больных герпетиформным дерматитом Дюринга необходимо обследовать с целью выявления заболеваний пищеварительного тракта. Особенное внимание следует обратить на всасывающую

функцию кишечника, о которой можно косвенно судить на основании детального исследования двенадцатиперстной кишки. Необходимо также исключить злокачественные новообразования внутренних органов, выявить и санировать очаги хронической инфекции.

Если болезнь начинается в зрелом возрасте, она может продолжаться в течение всей жизни, поэтому рекомендована диета с исключением экстрактивных веществ, продуктов питания, содержащих глютен, цитрусовых. Наиболее эффективные препараты — сульфоны: дапсон, авлосульфон, димоцифон*, диуцифон. Их назначают циклами длительностью 5–6 дней с перерывом в 1–2 дня. После достижения клинического выздоровления вытитровывают поддерживающую дозу. Целесообразно назначение витамина B_{12}, препаратов железа, глюкокортикоидов (20–30 мг преднизолона в сутки) в случае сульфонрезистентности, а также дезинтоксикационных средств (унитиол*) и тиоктовой кислоты в сочетании этебенецидом, инъекций метилэтилпиридинола (эмоксипин*). В некоторых случаях показана трансфузия плазмы и крови, аутогемотерапия.

Общепризнано, что наиболее эффективный в настоящее время метод лечения герпетиформного дерматита Дюринга — применение препаратов сульфонового ряда: дапсон, авлосульфон, диуцифон и др. L. Fry [1982] считает, что положительная реакция на сульфоновые препараты развивается так быстро, что может быть использована в качестве диагностического критерия. Показано, что в реализации лечебного эффекта участвуют SH-группы. Авторы утверждают, что дополнительным доказательством роли тиоловой системы в реализации лечебного эффекта у больных герпетиформным дерматитом Дюринга может служить благоприятное влияние унитиола*, содержащего SH- и SO_3-группы. Именно поэтому в комплексную терапию целесообразно включать серосодержащие препараты, обладающие антиоксидантными свойствами (тиоктовая кислота, метионин и др.).

Оптимальная доза дапсона окончательно не установлена. Считают, что курсовая доза зависит от эффективности и переносимости препарата. Суточная доза не должна превышать 200 мг. Побочный эффект сульфоновых препаратов — метгемоглобинемия, сопровождаемая цианозом губ и дистальных фаланг пальцев рук, тошнотой, рвотой, отсутствием аппетита, головокружением. В редких случаях возможно развитие агранулоцитоза, поэтому лицам с повышенной чувствительностью к препарату повторные курсы лечения назначать не следует. Наряду с препаратами сульфонового ряда показаны аскорбиновая кислота и рутозид, антигистаминные препараты, витамины группы В. При буллезном варианте герпетиформного дерматита сульфоновые препараты иногда не эффективны. В подобных случаях следует назначать глюкокортикоиды в средней дозе 40–50 мг/сут в течение 2–3 нед (затем дозу медленно снижают).

В последние годы с успехом применяют диуцифон — соединение дапсона и 6-метилурацила. Диуцифон назначают по 0,1–0,2 г/сут пятидневными циклами с однодневным перерывом. При хорошей переносимости и недостаточном терапевтическом эффекте разовую дозу повышают до 200 мг. В.Н. Гребенюк и соавт. [1980] наблюдали хороший терапевтический эффект при лечении диуцифоном 22 больных герпетиформным дерматитом Дюринга.

Всем больным герпетиформным дерматитом Дюринга прежде всего необходима безглютеновая диета, т.е. исключение из пищи пшеницы, риса, овса, ржи, ячменя, проса и других злаков. Лечебный эффект безглютеновой диеты основан на уменьшении выраженности патологического процесса в кишечнике, уменьшении количества IgA и C3 компонента комплемента в субэпидермальной зоне. Безглютеновая диета, по мнению ряда авторов [Grosser V., 1978; Winkelmann R.K., Su M.D., 1979], позволяет уменьшить дозу сульфоновых препаратов. Кроме того, диета должна быть гипохлоридной, необходимо исключить и продукты, содержащие йод (морская рыба и др.).

Из наружных средств назначают фукорцин*, водные растворы анилиновых красителей, глюкокортикоидные мази и аэрозоли, теплые ванны с калия перманганатом и др.

Герпес беременных

Заболевание известно с начала XVIII в. Впервые его наблюдал J.B.H. Bunel (1811), а название «*herpes gestationis*» предложил J.L. Milton (1872). До недавнего времени большинство авторов оспаривали нозологическую самостоятельность этого дерматоза. Многие из них [Шеклаков Н.Д., 1964; Машкиллейсон Л.Н., 1965; Degos R., 1953] относили герпес беременных к разновидности дерматита Дюринга, имеющего у беременных своеобразную клиническую форму. Сходство гистологической картины этого дерматоза с буллезным пемфигоидом послужило для некоторых авторов основанием обозначить его термином «пемфигоид беременности».

Герпес беременных — редкое заболевание, рассматриваемое как один из вариантов герпетиформного дерматита. Заболевание возникает преимущественно на 5–6 мес беременности, т.е. во II–III триместрах [Dienlein E. et al., 1983; Fine J.D., Omura E.F., 1985], иногда раньше — на 3–4 мес [Welke S., 1976]. По данным W.F. Lever, G. Schaumburg-Lever [1983], болезнь может развиться и после родов. Возникнув один раз, дерматоз может рецидивировать при каждой последующей беременности. Нередко он резко обостряется после родов, но постепенно, в течение нескольких недель или месяцев, разрешается даже без лечения [Welke S., 1976]. Чаще заболевание регрессирует через некоторое время после родов, но может персистировать и в течении ряда лет. Прогноз в большинстве случаев благоприятный.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Характерно появление сильно зудящих полиморфных высыпаний (эритематозно-папулезно-везикулезно-буллезных элементов), расположенных преимущественно на коже живота, конечностей. Высыпания имеют тенденцию к группировке. У отдельных больных процесс принимает генерализованный характер.

Для герпеса беременных характерно развитие на коже туловища, конечностей эритематозно-уртикарных пятен, на фоне которых или по их периферии спустя некоторое время (2–3 дня) появляются мелкие, как просо, конусообразные или овальные пустулоподобные или пузырьковые элементы (рис. 10-13). Пузырьки сливаются между собой, вскрываются, их содержимое ссыхается в корки. Реже на эритематозном фоне возникают пузыри с плотной покрышкой, серозно-гнойным или геморрагическим содержимым.

На высоте развития болезни возникает довольно пестрая картина: эритематозные фестончатые очаги поражения, в пределах которых наблюдают множественные герпетиформно расположенные везикуло-пустулезные элементы; участки, покрытые серозно-кровянистыми корками; очаги гиперпигментации, развивающиеся на фоне бывших очагов поражения. Высыпания разрешаются и вновь возникают в виде отдельных вспышек. На слизистых оболочках высыпания появляются в исключительных случаях.

Обычно при каждой вспышке заболевания у больной повышается температура тела, возникает недомогание; всегда беспокоят зуд и жжение, которые предшествуют развитию дерматоза. В периферической крови и в содержимом пузырей обнаруживают повышение количества эозинофилов.

При гистологическом исследовании в области очагов поражения обнаруживают отек дермы, периваскулярные инфильтраты, состоящие из мононуклеарных клеток и эозинофилов; в эпидермисе — спонгиоз, внутриклеточный отек, эозинофильный экзоцитоз. Характерная особенность при герпесе беременных — развитие очагового некроза базальных клеток, напоминающих коллоидные тела при



Рис. 10-13. Герпес беременных (набл. проф. Ю.С. Бутова.

красном плоском лишае [Hertz K.C. et al., 1976]. Некроз базального слоя ведет к образованию подэпидермальных пузырей. Вокруг пузырей всегда обнаруживают выраженный воспалительный инфильтрат, содержащий много эозинофилов с фрагментированными ядрами.

Прямая реакция иммунофлюоресценции позволяет обнаружить линейное отложение С3 компонента комплемента в зоне базальной мембраны. Реже обнаруживают С1 и С4 компоненты; приблизительно в половине случаев, иногда реже, отложение IgA, IgM. W.F. Lever, G. Schaumburg-Lever [1983] при иммуно-электронной микроскопии выявили отложение С3 компонента и IgG в области светлой пластинки базальной мембраны.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Заболевание диагностируют на основании выявления у беременных герпетиформных везикул и пустул на отечном основании. Диагностические гистопатологические критерии — эозинофильный экзоцитоз, некроз базальных клеток, подэпидермальное расположение пузыря, а также линейное отложение С3 компонента комплемента и IgG в зоне базальной мембраны.

Субкорнеальный пустулез

Субкорнеальный пустулез отличается от герпеса беременных тем, что возникает как у женщин, так и у мужчин, не связан с беременностью. Пузыри расположены под роговым слоем или внутри него, но не подэпидермально, как при герпесе беременных.

Буллезный пемфигоид

Буллезный пемфигоид почти невозможно отличить от герпеса беременных, так как эти дерматозы имеют сходные гистологические и иммуноморфологические признаки. Различие в том, что буллезный пемфигоид чаще возникает у лиц пожилого возраста, характеризуется высыпаниями как на коже, так и на слизистой оболочке полости рта, чего никогда не бывает при герпесе беременных. Гистологически при буллезном пемфигоиде чаще обнаруживают подэпидермальные пузыри, а при герпесе беременных – эозинофильный спонгиоз.

ЛЕЧЕНИЕ

При герпесе беременных лечение нередко представляет собой сложную задачу, особенно в случаях, если высыпания существуют в течение длительного времени, в том числе после родов. С осторожностью применяют сульфоновые препараты, витамины группы В, антибиотики. А.Л. Машкилейсон [1990] предостерегает от использования препаратов сульфонового ряда, так как они могут вызвать у плода развитие гемолитических токсических реакций. При тяжело протекающих упорных формах болезни показана глюкокортикоидная терапия в средних дозах (40–50 мг преднизолона в сутки). Эффективен метилпреднизолон. Во всех случаях назначения глюкокортикоидов необходима консультация акушера-гинеколога и неонатолога.

Из наружных средств можно применять водные растворы анилиновых красителей, кремы и мази, содержащие глюкокортикоиды и антибиотики. Существует мнение о возможной аутоиммунной роли тиреотоксикоза в патогенезе заболевания, поэтому больных герпесом беременных следует обследовать у эндокринолога.

При ухудшении течения болезни показано прерывание беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Asashima N., Fujimoto M., Watanabe R. et al. Serum levels of BAFF are increased in bullous pemphigoid but not in pemphigus vulgaris // Br. J. Dermatol. – 2006. Aug. –Vol. 155. – N 2. – P. 330–336.

Baroni A., Perfetto B., Ruocco E. et al. Cytokine pattern in blister fluid and sera of patients with pemphigus // Dermatology. – 2002. – Vol. 205. – N 2. –P. 116–121.

Berger E.M., Galadari H.I., Gottlieb A.B. Successful treatment of Hailey-Hailey disease with acitretin // J. Drugs Dermatol. – 2007. Jul. – Vol. 6. – N 7. – P. 734–736.

Brick C., Belgnaoui F.Z., Atouf O., Essakalli M. Pemphigus and HLA in Morocco // Transfus. Clin. Biol. – 2007. Oct. – Vol. 14. – N 4. – P. 402–406.

Calkins C.C., Setzer S.V., Jennings J.M. et al. Desmoglein endocytosis and desmosome disassembly are coordinated responses to pemphigus autoantibodies // J. Biol. Chem. – 2006. Mar. 17. – Vol. 281. – N 11. – P. 7623–7634.

Cirillo N., Dell Ermo A., Gombos F., Lanza A. The specific proteolysis hypothesis of pemphigus: Does the song remain the same? // Med. Hypothese. – 2008. – Vol. 70. – N 2. – P. 333–337.

Coh M.S., McCormack C., Dinh H.V. et al. Rituximab in the adjuvant treatment of pemphigus vulgaris: a prospective open-label pilot study in five patients // Br. J. Dermatol. – 2007. May. – Vol. 156. – N 5. – P. 990–996.

Cozzani E., Christana K., Mastrogiacomo A. et al. Pemphigus vegetans Neumann type with anti-desmoglein and anti-periplakin autoantibodies // Eur. J. Dermatol. — 2007, Nov.–Dec. — Vol. 17. — N 6. — P. 530–533.

Femiano F. Pemphigus vulgaris: recent advances in our understanding of its pathogenesis // Minerva Stomatol. — 2007, Apr. — Vol. 56. — N 4. — P. 215–223.

Gao Y., Hua H., Yan Z.M., Xu Y.Y. Histopathological features of oral pemphigus vegetans // Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. — 2005, Jul. — Vol. 40. — N 4. — P. 284–286.

Huang Y.H., Wang S.H., Kuo T.T., Chi C.C. Pemphigus vegetans occurring in a split-thickness skin graft. — Dermatol. Surg. — 2005k, Feb. — Vol. 31. — N 2. — P. 240–243.

Karlhofer F.M., Hashimoto T., Slupetzky K. et al. 230-kDa and 190-kDa proteins in addition to desmoglein 1 as immunological targets in a subset of pemphigus foliaceus with a combined cell-surface and basement membrane zone immune staining pattern // Exp. Dermatol. — 2003, Oct. — Vol. 12. — N 5. — P. 646–654.

Markopoulos A.K., Antoniades D.Z., Zaraboukas T. Pemphigus vegetans of the oral cavity // Int. J. Dermatol. — 2006, Apr. — Vol. 45. — N 4. — P. 425–428.

Olszewska M., Kolacinska-Strasz Z., Sulej J. et al. Efficacy and safety of cyclophosphamide, azathioprine, and cyclosporine (Ciclosporin) as adjuvant drugs in pemphigus vulgaris // Am. J. Clin. Dermatol. — 2007. — Vol. 8. — N 2. — P. 85–92.

Peterson J.D., Worobec S.M., Chan L.S. An erythrodermic variant of pemphigus foliaceus with puzzling histologic and immunopathologic features // J. Cutan. Med. Surg. — 2007, Sept.–Oct. — Vol. 11. — N 5. —P. 179–184.

Rao P.N., Samarth A., Aurangabadkar S.J. et al. Study of upper gastrointestinal tract involvement in pemphigus by esophago-gastro-duodenoscopy// Indian J. Dermatol. Venerol. Leprol. — 2006, Nov.–Dec. — Vol. 72. — N 6. — P. 421–424.

Rocha Paris F., Fidalgo A., Baptista J., Caldas L.L., Ferreira A. Topical tacrolimus in Hailey-Hailey disease // Int. J. Tissue React. — 2005. — Vol. 27. — N 4. — P. 151–154.

Ruiz-Roca J.A., Berini-Aytés L., Gay-Escoda C. Pyostomatitis vegetans. Report of two cases and review of the literature. — 2005, Apr. — Vol. 9. — N 4. — P. 447–454.

Sarma N., Ghosh S. Mycophenolate mofetil as adjuvant in pemphigus vulgaris // Indian. J. Dermatol. Venereol. Leprol. — 2007, Sep.–Oct. — Vol. 73. — N 5. — P. 348–350.

Scully C., Mignogna M. Oral mucosal disease: Pemphigus // Br. J. Oral. Maxillofac. Surg. — 2007, Sep. 14 (Epub ahead of print).

Shahidi-Dadras M., Karami A., Toosy P., Shafiyan A. Pulse versus oral methylprednisolone therapy in pemphigus vulgaris // Arch. Iran. Med. — 2007, Jan. — Vol. 10. — N 1. — P. 1–6.

Thoma-Uszynski S., Uter W., Schwietzke S. et al. Autoreactive T and B cells from bullous pemphigoid (BP) patients recognize epitopes clustered in distinct regions of BP180 and BP230 // J. Immunol. — 2006, Feb. 1. — Vol. 176. — N 3. — P. 2015–2023.

Vulcan P., Dinca J., Naumescu E. et al. Hailey–Hailey disease — clinical and histological aspects over a period 15 years // 12th Congress EADV. — Barcelona, 2003. — P. 4–31.

Глава 11

Ангииты (васкулиты) кожи

Ангииты (васкулиты) кожи — дерматозы, в клинической и патоморфологической картине которых первоначальным и ведущим звеном выступает неспецифическое воспаление стенок дермальных и гиподермальных кровеносных сосудов разного калибра.

Термин «ангиит» (от греч. *angion* — сосуд) признан в настоящее время более удачным, чем «васкулит» (от лат. *vasculum* — сосудик), так как при ангиитах поражаются сосуды разного калибра (от магистральных до капилляров), а не только самые мелкие. По своему содержанию термины «ангиит» и «васкулит» в настоящее время — синонимы.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время насчитывают до 50 нозологических форм, относимых к группе ангиитов кожи. Значительная часть этих нозологий имеет между собой большое клиническое и патоморфологическое сходство, нередко граничащее с идентичностью, что следует иметь в виду при выставлении больному того или иного диагноза. До сих пор нет единой общепринятой классификации ангиитов кожи, что объясняют недостаточной изученностью этиологии, патогенеза, клинической картины и ряда других сторон этой сложной группы дерматозов.

Большинство клиницистов используют преимущественно морфологические классификации кожных ангиитов, в основе которых обычно лежат клинические изменения кожи, а также глубина расположения (и соответственно калибр) пораженных сосудов.

Идеальной была бы классификация, построенная на основе этиологического фактора. Эту попытку сделал Л. Попов [1961], выделив следующие виды васкулитов:

- инфекционные: пурпура Шенлейна–Геноха, ангиодерматит Гужеро–Блюма, трехсимптомная болезнь Гужеро–Дюперра;
- токсико-аллергические, связанные с приемом сульфаниламидов, фенилбутазона, пирамидона, прокаина, йода и других лекарственных средств: узловатая эритема, токсические пурпуры, токсико-аллергический острый некроэпидермолиз и т.д.;
- анафилактические: нодулярный васкулит Монтгомери, О'Лири и Баркера, некоторые мигрирующие флебиты, аллергический панваскулит Гаркави, гранулематозный васкулит Рюитера, сывороточная болезнь;
- аутоиммунные: узловатый панваскулит, флебит Мондора, мигрирующая эритема;
- аллергические, развившиеся в результате солнечной радиации, лучистой энергии, метеорологических и температурных влияний.

Наиболее приемлема для практических целей рабочая классификация ангиитов кожи, разработанная О.Л. Ивановым (табл. 11-1).

Таблица 11-1. Классификация ангиитов кожи

Клинические формы	Синонимы	Основные проявления
I. Дермальные ангииты		
Полиморфный дермальный ангиит:	Синдром Гужеро–Дюперра, артериолит Рюитера, болезнь Гужеро–Рюитера, некротизирующий васкулит, лейкоцитокластический васкулит	
уртикарный тип	Уртикарный васкулит	Воспалительные пятна, волдыри
геморрагический тип	Геморрагический васкулит, геморрагический лейкоцитокластический микробид Мишера–Шторка, анафилактоидная пурпура Шенлейна–Геноха, геморрагический капилляротоксикоз	Петехии, отечная пурпура («пальпируемая пурпура»), экхимозы, геморрагические пузыри
папулонодулярный тип	Нодулярный дермальный аллергид Гужеро	Воспалительные узелки и бляшки, мелкие отечные узлы
папулонекротический тип	Некротический нодулярный дерматит Вертера–Дюмлинга	Воспалительные узелки с некрозом в центре, «штампованные» рубчики
пустулезноязвенный тип	Язвенный дерматит, гангренозная пиодермия	Везикулопустулы, эрозии, язвы, рубцы
некротическиязвенный тип	Молниеносная пурпура	Геморрагические пузыри, геморрагический некроз, язвы, рубцы
полиморфный тип	Трехсимптомный синдром Гужеро–Дюперра, полиморфно-нодулярный тип артериолита Рюитера	Чаще сочетание волдырей, пурпуры и поверхностных мелких узлов; возможно сочетание любых элементов
Хроническая пигментная пурпура:	Геморрагически-пигментные дерматозы, болезнь Шамберга–Майокки	
петехиальный тип	Стойкая прогрессирующая пигментная пурпура Шамберга, болезнь Шамберга	Петехии, пятна гемосидероза
телеангиэктатический тип	Телеангиэктатическая пурпура Майокки	Петехии, телеангиэктазии, пятна гемосидероза
лихеноидный тип	Пигментный пурпурозный лихеноидный ангиодермит Гужеро–Блюма	Петехии, лихеноидные папулы, телеангиэктазии, пятна гемосидероза
экзематоидный тип	Экзематоидная пурпура Дукаса–Калетанакиса	Петехии, эритема, лихенификация, чешуе-корочки, пятна гемосидероза
II. Дермо-гиподермальные ангииты		
Ливедо-ангиит	Кожная форма узелкового периартериита, некротизирующий васкулит, ливедо с узлами, ливедо с изъязвлениями	Ветвистое или сетчатое ливедо, узловатые уплотнения, геморрагические пятна, некрозы, язвы, рубцы
III. Гиподермальные ангииты		
Узловатый ангиит:		
острая узловатая эритема	–	Отечные ярко-красные узлы, артралгии, лихорадка
хроническая узловатая эритема	Узловатый васкулит	Рецидивирующие узлы без выраженных общих явлений
подострая (мигрирующая) узловатая эритема	Вариабельный гиподермит Вилановы–Пиньоля, мигрирующая узловатая эритема Беферштедта, болезнь Вилановы	Асимметричный плоский узел, растущий по периферии и разрешающийся в центре
Узловато-язвенный ангиит	Нодулярный васкулит, нетуберкулезная индуративная эритема	Плотные узлы с изъязвлением, рубцы

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология и патогенез ангиитов кожи во многом еще остаются неясными. Уже давно утвердился взгляд на ангииты как патологию полиэтиологическую, но монопатогенетическую. Предполагают, что ангииты могут быть вызваны самыми различными воздействиями, реализуемыми единым или сходным путем.

Согласно G.V. Ball и S.L. Bridges клинически наблюдаемые ответные реакции пациентов на применение противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии говорят в пользу концепции о существенной роли иммунологических механизмов в развитии данного заболевания. Предполагаемые механизмы включают:

- образование патогенных иммунных комплексов и их отложение в стенках сосудов;
- образование аутоантител, таких, как, антитела к цитоплазме нейтрофилов и антитела к клеткам эндотелия сосудов;
- клеточный и молекулярный иммунный ответ, включающий образование цитокинов и молекул адгезии;
- формирование гранулемы;
- нарушение барьерной функции эндотелия в отношении инфекционных агентов, опухолей и токсинов.

Возможно, иммунные комплексы инициируют возникновение лейкокластических васкулитов, имеющих связь с инфекционными агентами и применением лекарственных препаратов, а также пурпуры Шенлейна–Геноха и некоторых криоглобулинемий.

Антитела к цитоплазме нейтрофилов, возможно, основные участники патогенеза так называемых малоиммунных васкулитов, а патологический иммунный ответ с участием Т-лимфоцитов — существенный фактор в развитии других форм васкулитов. Изучение молекулярных механизмов, регулирующих соотношение между циркулирующими и инфильтрирующими стенку сосудов клетками и самими эндотелиоцитами, позволит более детально рассмотреть проблему повреждения последних при васкулитах, а также позволит открыть новые возможности для лекарственной терапии.

Согласно современным представлениям выделяют ряд факторов, вовлеченных в патогенез васкулитов.

- Клеточные.
  - Т-лимфоциты.
  - В-лимфоциты.
  - Моноциты/макрофаги.
  - Тромбоциты.
  - N-киллеры.
  - Эозинофилы.
  - Нейтрофилы.
  - Эндотелиальные клетки.
- Компоненты системы комплемента.
- Цитокины:
  - ИЛ-1, ИЛ-1 Ra;
  - ФНО;
  - интерферон-γ;
  - ИЛ-2;
  - ИЛ-6.
  - Хемокины/молекулы адгезии (ИЛ-8).
  - Факторы роста:
    - сосудистый эндотелиальный фактор роста;
    - тромбоцитарный фактор роста;
    - гранулоцит-колониестимулирующий фактор;
    - макрофаг-колониестимулирующий фактор.

◊ Аутоантитела:
  ∨ антинейтрофильные цитоплазматические антитела;
  ∨ антиэндотелиальные клеточные антитела.
◊ Антигены:
  ∨ лекарственные препараты;
  ∨ инфекционные агенты.

Теория иммунокомплексного генеза ангиитов связывает их возникновение с повреждающим действием на сосудистую стенку осаждающихся из крови иммунных комплексов. Роль антигена в зависимости от причины ангиита, вероятно, выполняет тот или иной микробный агент, лекарственное вещество, собственный измененный белок, а антителом служит соответствующий иммуноглобулин. Циркулирующие в крови иммунные комплексы при благоприятных условиях, исключающих или тормозящих их естественную элиминацию, осаждаются субэндотелиально в сосудистых стенках и вызывают их воспаление. К моментам, способствующим отложению иммунных комплексов, относят их усиленное образование, длительную циркуляцию в кровяном русле, повышение внутрисосудистого давления, замедление тока крови, нарушения в системе иммунного гомеостаза.

К этиологическим факторам, приводящим к воспалению сосудистой стенки, чаще всего относят фокальную (реже общую) инфекцию, обусловленную стафилококком или стрептококком, туберкулезной палочкой, энтерококками, дрожжевыми и другими грибками, вирусом гриппа. О сенсибилизирующем влиянии инфекции на сосудистые стенки свидетельствуют положительные результаты внутрикожных проб с соответствующими антигенами. Среди экзогенных сенсибилизирующих факторов при ангиитах особое место в настоящее время отводят лекарственным средствам, в первую очередь антибиотикам и сульфаниламидам.

Заслуживает внимания комплексная таблица с перечнем основных медикаментов, употребление которых может инициировать возникновение ангиита той или иной природы (табл. 11-2).

Таблица 11-2. Лекарства, употребление которых может спровоцировать развитие васкулита

Категория	Препарат
Системные васкулиты	
Ингибиторы лейкотриенов	Зафирлукаст
	Монтелукаст
	Пранлукаст*
Антибиотики	Кларитромицин
	Цефуроксим
	Цефотаксим
	Миноциклин
Противосудорожные	Карбамазепин
	Фенитоин
Антитиреоидные препараты	Пропилтиоурацил
Наркотические вещества	Кокаин
	Героин
Другие препараты	Гидралазин
	Эфедрин
	Эрготамин
	Амфетамин
	Пеницилламин
	Аллопуринол

Окончание табл. 11-2

	Сульфасалазин
	Иклодипин
	Кромоглициевая кислота
	Циклоспорин
	Прокаинамид
	Левамизол
Кожные лейкокластические васкулиты	
Антибиотики	Амоксициллин
	β-Лактамы
	Кларитромицин
	Клиндамицин
Диуретики	Гидрохлоротиазид
Нестероидные противовоспалительные средства	Пироксикам
	Напроксен
Противосудорожные	Карбамазепин
Антипсихотические средства	Галоперидол
Антитиреоидные препараты	Пропилтиоурацил
Другие препараты	Циметидин
	Рифампицин
	Атенолол
	Зидовудин

Существенную роль в патогенезе ангиитов могут играть хронические интоксикации, эндокринопатии, различные виды обменных нарушений, а также повторные охлаждения, психическое и физическое перенапряжение, фотосенсибилизация, артериальная гипертензия, венозный застой (рис. 11-1).

В качестве наглядной концепции этиологии и патогенеза ангиитов кожи (на примере стрептококкового ангиита) полезна следующая схема.

Ангииты кожи часто выступают в качестве кожного синдрома при различных острых и хронических инфекциях (гриппе, туберкулезе, сифилисе, лепре, иерсиниозе и др.), диффузных болезнях соединительной ткани (ревматизме, СКВ, ревматоидном артрите и др.), криоглобулинемии, болезнях крови, различных опухолевых процессах (рис. 11-2).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ТЕЧЕНИЕ

Клинические проявления кожных ангиитов чрезвычайно многообразны. Однако существует ряд общих признаков, клинически объединяющих эту полиморфную группу дерматозов. К ним относят:

- воспалительный характер изменений кожи;
- склонность высыпаний к отеку, кровоизлиянию, некрозу;
- симметричность поражения;
- полиморфизм высыпных элементов (обычно эволюционный);
- первичная или преимущественная локализация на нижних конечностях (в первую очередь на голенях);
- наличие сопутствующих сосудистых, аллергических, ревматических, аутоиммунных и других системных заболеваний;
- нередкая связь с предшествующей инфекцией или лекарственной непереносимостью;
- острое или периодически обостряющееся течение.



Рис. 11-1. Механизм развития аллергических васкулитов кожи стрептококковой этиологии (по О.К. Шапошникову).

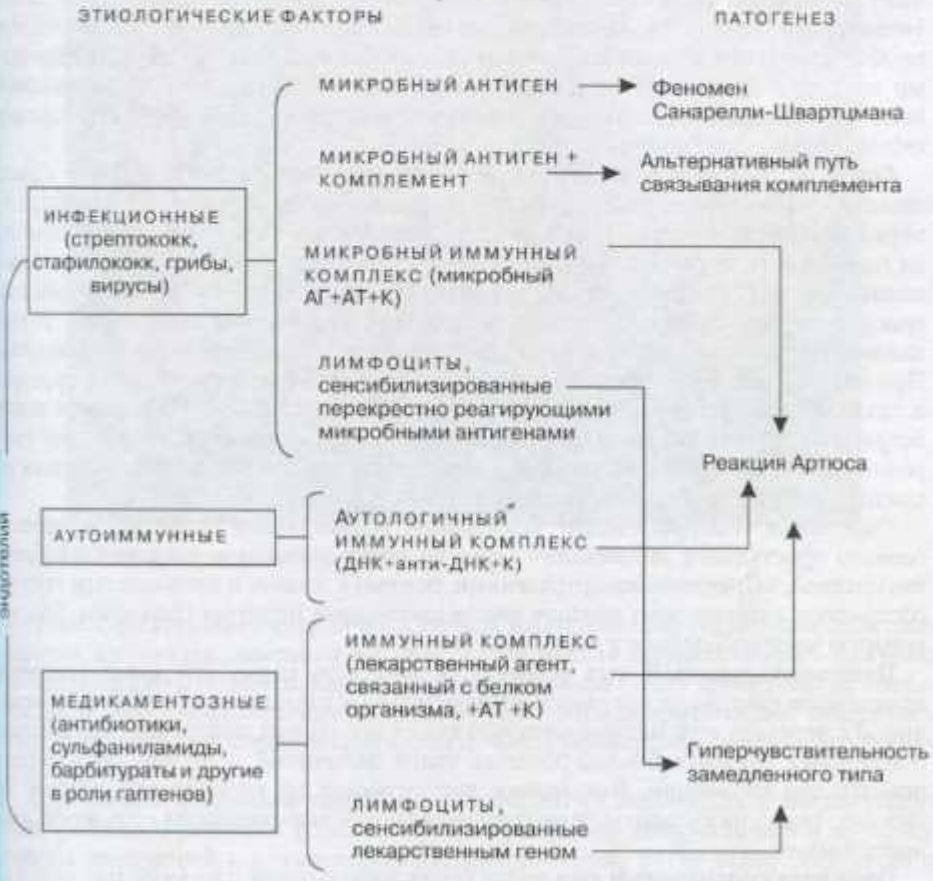


Рис. 11-2. Действие этиологических факторов на эндотелий и патогенез васкулитов кожи (по О.К. Шапошникову).

Полиморфный дермальный ангиит

Данное заболевание имеет хроническое рецидивирующее течение и отличается разнообразными морфологическими проявлениями. Высыпания первоначально появляются на голенях, но могут возникать и на других участках кожного покрова, реже — на слизистых оболочках. Характерны волдыри, геморрагические пятна различной величины, воспалительные узелки и бляшки, поверхностные узлы, папулонекротические высыпания, пузырьки, пузыри, пустулы, эрозии, поверхностные некрозы, язвы, рубцы. Высыпаниям иногда сопутствуют лихорадка, общая слабость, артралгии, головная боль. Появившаяся сыпь обычно существует длительный период (от нескольких недель до нескольких месяцев), имеет тенденцию к рецидивам. В зависимости от наличия тех или иных морфологических элементов сыпи выделяют различные типы дермального ангиита.

Уртикарный тип, как правило, симулирует картину хронической рецидивирующей крапивницы, проявляясь волдырями различной величины, возникающими на разных участках кожного покрова. Однако, в отличие от крапивницы, волдыри при уртикарном ангиите отличаются стойкостью, сохраняясь на протяжении 1–3 сут (иногда и более длительно). Вместо выраженного зуда больные обычно испытывают жжение или чувство раздражения в коже. Высыпаниям нередко сопутствуют артралгии, иногда боли в животе, т.е. признаки системного поражения. При обследовании может быть выявлен гломерулонефрит. У больных отмечают повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), гипокомплементемию, увеличение активности лактатдегидрогеназы, положительные воспалительные пробы, изменения в соотношении иммуноглобулинов. Лечение антигистаминными препаратами обычно не дает эффекта. Окончательный диагноз выставляют после патогистологического исследования кожи, при котором выявляют картину лейкоцитокластического ангиита (рис. 11-3).

Геморрагический тип дермального ангиита наиболее характерен. Самое типичное проявление этого варианта — так называемая пальпируемая пурпура — отечные геморрагические пятна различной величины, локализующиеся обычно на голенях и тыле стоп, легко определяемые не только визуально, но и при пальпации, чем они отличаются от других пурпур. Однако первыми высыпаниями при геморрагическом типе обычно бывают мелкие отечные воспалительные пятна, напоминающие волдыри и вскоре трансформирующиеся в геморрагическую сыпь. При дальнейшем нарастании воспалительных явлений на фоне сливной пурпуры и экхимозов могут формироваться геморрагические пузыри, оставляющие после вскрытия глубокие эрозии или язвы. Высыпаниям, как правило, сопутствует умеренные отеки нижних конечностей. Геморрагические пятна могут появляться на слизистой оболочке полости рта и зева.

Описанные геморрагические высыпания, возникающие остро после перенесенного простудного заболевания (обычно после ангины) и сопровождающиеся лихорадкой, выраженными артралгиями, болями в животе и кровянистым стулом, составляют клиническую картину анафилактоидной пурпуры Шенлейна–Геноха, которую чаще наблюдают у детей (рис. 11-4).

Папулонодулярный тип встречается довольно редко. Он характеризуется появлением гладких уплощенных воспалительных узелков округлой формы величиной с чечевицу или мелкую монету, а также небольших поверхностных нерезко очерченных отечных бледно-розовых узлов величиной с лесной орех, болезненных при пальпации. Высыпания локализуются на конечностях, обычно на нижних, редко на туловище, и не сопровождаются выраженными субъективными ощущениями.

Папулонекротический тип проявляется небольшими плоскими или полушаровидными воспалительными нешелушащимися узелками, в центральной части которых вскоре формируется сухой некротический струп обычно в виде черной



Рис. 11-3. Уртикарный дермальный ангиит.

корочки. При срывании струпа обнажаются небольшие округлые поверхностные язвочки, а после рассасывания папул остаются мелкие «штампованные» рубчики. Высыпания располагаются, как правило, на разгибательных поверхностях конечностей и клинически полностью симулируют папулонекротический туберкулез, с которым следует проводить самую тщательную дифференциальную диагностику (рис. 11-5).

Пустулезно-язвенный тип обычно начинается с небольших везикулопустул, напоминающих акне или фолликулит, быстро трансформирующихся в язвенные очаги с тенденцией к неуклонному эксцентрическому росту вследствие распада отечного синюшно-красного периферического валика. Поражение может локализоваться на любом участке кожи, чаще на голенях, в нижней половине живота. После заживления язв остаются плоские или гипертрофические, длительно сохраняющие воспалительную окраску рубцы.



Рис. 11-4. Геморрагический дермальный ангиит.

Некротически-язвенный тип — наиболее тяжелый вариант дермального ангиита. Он имеет острое (иногда молниеносное) начало и последующее затяжное течение (если процесс не заканчивается быстрым летальным исходом). Вследствие острого тромбоза воспаленных кровеносных сосудов возникает омертвение (инфаркт) того или иного участка кожи, проявляющееся некрозом в виде обширного черного струпа, образованию которого может предшествовать обширное геморрагическое пятно или пузырь. Процесс обычно развивается в течение нескольких часов, сопровождается сильными болями и лихорадкой. Поражение чаще располагается на нижних конечностях и ягодицах. Гнойно-некротический струп сохраняется длительное время. Образовавшиеся после его отторжения язвы имеют различную величину и очертания, покрыты гнойным отделяемым, крайне медленно рубцуются (рис. 11-6).

Полиморфный тип характеризуется сочетанием различных высыпных элементов, свойственных другим типам дермального ангиита. Чаще отмечают сочетание отечных воспалительных пятен, геморрагических высыпаний пурпурозного характера и поверхностных отечных мелких узлов, что составляет классическую



Рис. 11-5. Папулонекротический дермальный ангиит.



Рис. 11-6. Некротически-язвенный дермальный ангиит.

картину так называемого трехсимптомного синдрома Гужеро–Дюперра и идентичного ему полиморфно-нодулярного типа артериолита Рюитера.

Хроническая пигментная пурпура

Это хронический дермальный капиллярит, поражающий сосочковые капилляры. В зависимости от клинических особенностей выделяют следующие ее разновидности (типы).

Петехиальный тип (стойкая прогрессирующая пигментная пурпура Шамберга) — основное заболевание данной группы, родоначальное для других его форм, характеризуется множественными мелкими (точечными) геморрагическими пятнами без отека (петехиями) с исходом в стойкие буровато-желтые различной величины и очертаний пятна гемосидероза; высыпания располагаются чаще на нижних конечностях, не сопровождаются субъективными ощущениями, возникают почти исключительно у мужчин.

Телеангиэктатический тип (телеангиэктатическая пурпура Майокки) проявляется чаще своеобразными пятнами-медальонами, центральная зона которых состоит из мелких телеангиэктазий (на слегка атрофичной коже), а периферическая — из мелких петехий на фоне гемосидероза.

Лихеноидный тип (пигментный пурпурозный лихеноидный ангиодермит Гужеро–Блюма) характеризуется диссеминированными мелкими лихеноидными блестящими, почти телесного цвета узелками, сочетающимися с петехиальными высыпаниями, пятнами гемосидероза и иногда мелкими телеангиэктазиями.

Экзематоидный тип (экзематоидная пурпура Дукаса–Капетанакиса) отличается возникновением в очагах, помимо петехий и гемосидероза, явлений экзематизации (отечности, разлитого покраснения, папуловезикул, корочек), сопровождающихся зудом.

Ливедо-ангиит возникает почти исключительно у женщин обычно в период полового созревания. Первым его симптомом служит стойкое ливедо — синюшные пятна различной величины и очертаний, образующие причудливую петлистую сеть на нижних конечностях, реже на предплечьях, кистях, лице и туловище. Окраска пятен резко усиливается при охлаждении. С течением времени интенсивность ливедо становится более выраженной, на его фоне (преимущественно в области лодыжек и тыла стоп) возникают мелкие кровоизлияния и некрозы, образуются изъязвления. В тяжелых случаях на фоне крупных синюшно-багровых пятен ливедо формируются болезненные узловатые уплотнения, подвергающиеся обширному некрозу с последующим образованием глубоких, медленно заживающих язв. Больные ощущают зябкость, тянущие боли в конечностях, сильные пульсирующие боли в узлах и язвах. После заживления язв остаются белесоватые рубцы с зоной гиперпигментации в окружности (рис. 11-7).

Узловатый ангиит

Данная нозологическая форма включает различные варианты узловатой эритемы, отличающиеся друг от друга характером узлов и течением процесса.

Острая узловатая эритема — классический, хотя и не самый частый вариант заболевания. Она проявляется быстрым высыпанием на голенях (редко на других участках конечностей) ярко-красных отечных болезненных узлов величиной с детскую ладонь на фоне общей отечности голеней и стоп. Характерно повышение температуры тела до 38–39 °С, общая слабость, головная боль, артралгии. Заболеванию обычно предшествует простуда, вспышка ангины. Узлы исчезают бесследно в течение 2–3 нед, последовательно изменяя свою окраску на синюшную, зеленоватую, желтую («цветение синяка»). Изъязвления узлов не бывает. Рецидивов не наблюдают.

Хроническая узловатая эритема — самая частая форма кожного ангиита, отличается упорным рецидивирующим течением, возникает обычно у женщин зрелого возраста, нередко на фоне общих сосудистых и аллергических заболе-



Рис. 11-7. Ливедо-ангиит.

заний, очагов хронической инфекции и воспалительных или опухолевых процессов в органах малого таза (хронический аднексит, миома матки). Обострения чаще возникают весной и осенью, характеризуются появлением небольшого числа синюшно-розовых плотных, умеренно болезненных узлов величиной с лесной или грецкий орех. В начале своего развития узлы могут не изменять окраски кожи, не возвышаться над ней, а определяться только при пальпации. Почти исключительная локализация узлов — голени (обычно их передняя и боковая поверхности). Отмечают умеренную отечность голеней и стоп. Общие явления непостоянны и слабо выражены. Рецидивы длятся несколько месяцев, в течение которых одни узлы могут рассасываться, а на смену им появляться другие (рис. 11-8).



Рис. 11-8. Хроническая узловатая эритема.

Мигрирующая узловатая эритема обычно имеет подострое, реже хроническое, течение и своеобразную динамику основного поражения. Процесс, как правило, носит асимметричный характер и начинается одиночным плоским узлом на переднебоковой поверхности голени. Узел розовато-синюшной окраски, тестоватой консистенции довольно быстро увеличивается в размерах вследствие периферического роста, превращаясь вскоре в крупную глубокую бляшку с запавшим и более бледным центром и широкой валообразной, более насыщенной периферической зоной. Этим изменениям могут сопутствовать единичные мелкие узлы, в том числе на противоположной голени. Поражение сохраняется от нескольких недель до нескольких месяцев. Возможны общие явления (субфебрилитет, недомогание, артралгии).

Узловато-язвенный ангиит

В широком смысле его можно рассматривать как язвенную форму хронической узловатой эритемы. Процесс с самого начала имеет торпидное течение и проявляется плотными, довольно крупными малоболезненными синюшно-красными узлами, склонными к распаду и изъязвлению с образованием вяло рубцующихся язв. Кожа над свежими узлами может иметь нормальную окраску. Иногда процесс начинается с синюшного пятна, трансформирующегося со временем в узловатое уплотнение и язву. После заживления язв остаются плоские или втянутые рубцы, область которых при обострениях может вновь уплотняться и изъязвляться. Типичная локализация — задняя поверхность голеней (икроножная область), однако возможно расположение узлов и на других участках. Характерна пастозность голеней. Процесс имеет хроническое рецидивирующее течение, наблюдается у женщин зрелого возраста, иногда у мужчин. Клиническая картина узловато-язвенного ангиита зачастую полностью симулирует индуративную эритему Базена, с которой необходимо проводить самую тщательную дифференциальную диагностику.

Наряду с описанными клиническими разновидностями кожных ангиитов встречаются их более редкие и атипичные варианты, а также смешанные переходные формы, сочетающие признаки двух и более разновидностей (например, ливедоангиита и уртикарного васкулита, узловатого и папулонекротического ангиита). При длительном динамическом наблюдении за больным иногда можно отметить трансформацию одного типа ангиита в другой.

ПАТОГИСТОЛОГИЯ

Патогистологическая структура кожных ангиитов довольно однотипна: набухание эндотелия кровеносных сосудов, инфильтрация сосудистых стенок и их окружности лейкоцитарными клетками (нейтрофилами, эозинофилами, лимфоцитами, гистиоцитами), лейкоцитоклазия (наличие среди клеток инфильтрата обломков ядер лейкоцитов — так называемой ядерной пыли), фибриноидное пропитывание стенок кровеносных сосудов и их окружности, эритроцитарные экстравазаты в ткани, сегментарный некроз сосудистой стенки. При некро-

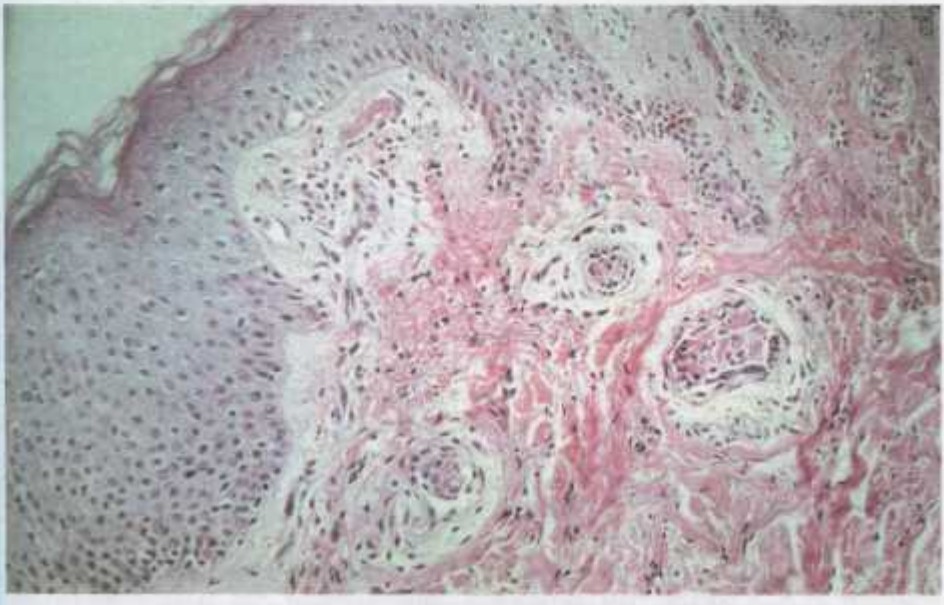


Рис. 11-9. Патогистологическая структура дермального ангиита.

тических и язвенных формах также выявляют тромбоз, часто сочетающийся с пролиферацией эндотелия, вплоть до полной облитерации просвета сосуда. При узловато-язвенном ангиите патоморфологический субстрат может иметь гранулематозную структуру с наличием эпителиоидных и гигантских клеток, фокусов некроза (рис. 11-9).

ДИАГНОСТИКА

Диагностика ангиитов кожи в типичных случаях не представляет существенных затруднений. Для предварительного диагноза той или иной формы кожного ангиита обычно бывает достаточно клинического осмотра больного и сбора основных анамнестических данных.

Среди клинических признаков основное диагностическое значение имеют воспалительно-аллергический характер высыпаний с наклонностью к отеку, кровоизлияниям и некрозу, их симметричность с первоначальной или преимущественной локализацией на нижних конечностях, острое или хроническое рецидивирующее течение, наличие у больных общих сосудистых или аллергических заболеваний, очагов хронической инфекции.

В анамнезе важно установить наличие предшествующей общей или очаговой инфекции, приема аллергенных медикаментов, непереносимости различных пищевых продуктов, повышенной чувствительности к холоду. Среди перенесенных или сопутствующих заболеваний особое внимание следует обратить на сосудистые, аллергические, эндокринные, опухолевые, ревматические, хронические инфекционные болезни. Оценивая профессиональные условия, необходимо установить возможность физического и нервного перенапряжения, воздействия механических, физических и химических агентов, длительного пребывания на ногах, переохлаждения. Вспомогательную роль может играть семейный анамнез, выявляющий сосудистые, аллергические и опухолевые заболевания у кровных родственников. Следует выявить наличие у больного хронических интоксикаций.

Как правило, для подтверждения диагноза ангиита, особенно при упорном течении заболевания или атипичной его разновидности, необходимо проведение патогистологического исследования пораженного участка кожи.

Наиболее характерные признаки кожных ангиитов: набухание и пролиферация эндотелия кровеносных сосудов, инфильтрация сосудистых стенок и их окружности лимфоцитами, гистиоцитами, нейтрофилами, эозинофилами и другими клеточными элементами, явления лейкоцитоклазии (разрушение ядер лейкоцитов вплоть до образования «ядерной пыли»), фибриноидные изменения сосудистых стенок и окружающей их ткани вплоть до сплошного или сегментарного некроза, наличие эритроцитарных экстравазатов. Отмеченные кардинальные патогистологические критерии варьируют в соответствии с клинической формой, стадией и течением ангиита, на что указывают все авторы. Однако основным патогистологическим критерием ангиита всегда остается наличие признаков изолированного воспаления сосудистой стенки.

При проведении дифференциальной диагностики папулонекротического и узловато-язвенного ангиитов с соответствующими формами туберкулеза кожи, нередко идентичными по клинической симптоматике и с недостаточно специфической патогистологической структурой, должны быть использованы детальные сведения из анамнеза (указание на туберкулез в семье и у самого больного в прошлом), результаты всестороннего обследования на туберкулез в данное время, результаты градуированной реакции Пирке и других туберкулиновых проб, а также (в сложных случаях) учет эффективности противотуберкулезной терапии.

Среди методов лабораторной диагностики в последнее время особое значение придают РСК с сосудистым антигеном, применяемой для выявления антител к стенкам сосудов.

В общих анализах крови и мочи специфической для кожных ангиитов патологии обнаружить не удается, нередко отклонений при этих исследованиях вообще не отмечают; однако при ангиитах с выраженной активностью процесса находят нормохромную анемию, умеренную эозинофилию, лейкоцитоз, лимфоцитоз, увеличение СОЭ, а в моче — белок, эритроциты, иногда цилиндры. При биохимических исследованиях в подобных случаях обнаруживают повышение α_2- и γ-глобулинов.

Большое диагностическое значение в установлении этиологических факторов придают внутрикожным аллергическим пробам с различными антигенами. У 82,2% больных васкулитами кожи В.В. Кулага обнаружила положительные внутрикожные реакции с бактериальными и грибковыми антигенами, причем у большинства больных сенсибилизация была поливалентной. Полезно в этом отношении также определение титров антистрептолизина-О и антистрептогиалуронидазы, указывающих в случае их повышения на связь с фокальной стрептококковой инфекцией.

Не разрешили диагностической проблемы современные иммунологические исследования, результаты которых свидетельствуют в основном о степени активности или системности поражения, а не о нозологической принадлежности заболевания (табл. 11-3). В частности, это относится к уровню сывороточного комплемента, имеющего при васкулитах четкую (хотя и неспецифическую) тенденцию к снижению. В.В. Латышева, Б.В. Полушкин и И.М. Романенко получили различные результаты при определении уровня сывороточного комплемента в разных стадиях кожных ангиитов (повышение в период наибольшей остроты процесса, нормализацию или снижение во время ремиссии у большинства больных).

Однако, несмотря на недостаточную специфичность ряда перечисленных лабораторных тестов, их, несомненно, следует использовать в комплексном обследовании больного при подозрении на ту или иную форму ангиита, так как наряду с установлением принадлежности дерматоза к группе ангиитов важно знать также его этиологическую и патогенетическую обусловленность, степень активности и системности процесса.

Таким образом, ведущую роль в диагностике кожных ангиитов в настоящее время играют клинические и патоморфологические данные.

Таблица 11-3. Клиническая и лабораторная характеристика степени активности патологического процесса при кожных ангиитах

Показатели	Степень активности	
	I	II
Поражение кожи (по площади)	Ограниченное	Распространенное
Число высыпаний	Небольшое	Множественное
Температура тела	Нормальная или не выше 37,5 °С	Выше 37,5 °С
Общие явления (недомогание, общая слабость, головная боль, артралгии, миалгии и т.п.)	Отсутствуют или незначительны	Резко выражены
СОЭ	До 25 мм/ч	Выше 25 мм/ч
Эритроциты	Норма	Менее $3,8\times10^{12}$/л
Гемоглобин	Норма	Менее 12 г%
Тромбоциты	Норма	Менее 180×10^9/л
Лейкоциты	Норма	Более 10×10^9/л
Общий белок	Норма	Более 85 г/л
α_2-Глобулин	Норма	Более 12%

Окончание табл. 11-3

γ-Глобулин	Норма	Более 22%
С-реактивный белок	Отсутствует или до 2+	Более 2+
Комплемент	Выше 30 ед	Ниже 30 ед
Иммуноглобулины	Норма	Повышены
Реакция Ваалера–Роуза	Отрицательная	Положительная
Латекс-тест	Отрицательная	Положительный
Протеинурия	Нет	Есть

ЛЕЧЕНИЕ

Приступая к лечению той или иной формы кожного ангиита, следует иметь четкое представление об основном клиническом диагнозе, стадии процесса и степени его активности, о сопутствующей патологии и, наконец, о патологическом процессе, который может лежать в основе кожного ангиита, равно как и факторах, благоприятствующих его развитию. Кожные ангииты при II степени активности процесса подлежат обследованию и лечению в условиях стационара, в отдельных случаях допускается постельный режим в домашней обстановке. При I степени активности госпитализация или домашний режим необходимы в прогрессирующей стадии заболевания, особенно при наличии неблагоприятных профессиональных условий.

Первостепенное значение во всех случаях обострений кожного ангиита с основными очагами на нижних конечностях имеет постельный режим, поскольку у таких больных обычно резко выражен ортостатизм. В то же время полезна гимнастика в постели для улучшения кровообращения. Постельный режим следует соблюдать до перехода в регрессирующую стадию.

Больным, особенно в период обострения, необходимо соблюдать диету с исключением раздражающей пищи (алкогольные напитки, острые, копченые, соленые и жареные блюда, консервы, шоколад, крепкий чай и кофе, цитрусовые).

Во всех случаях кожного ангиита надо стараться обеспечить по возможности каузальную терапию, направленную на ликвидацию причины заболевания. Если таковой служит фокальная инфекция, необходимо провести полную санацию ее очага (например, тонзилэктомию при ангиите на фоне хронического тонзиллита, радикальное противогрибковое лечение стоп при узловатом ангиите микотического генеза и т.п.). В тех случаях, когда кожный ангиит выступает в качестве синдрома какого-либо общего заболевания (системного васкулита, диффузного заболевания соединительной ткани, лейкоза, злокачественного новообразования, острой и хронической общей инфекции и т.п.), в первую очередь, естественно, должно быть обеспечено полноценное лечение основного процесса, для чего обычно необходим перевод больного в специализированное отделение.

В целях патогенетической терапии необходимо предотвратить воздействие на больного различных провоцирующих факторов (переохлаждения, курения, длительной ходьбы и стояния, ушибов, подъема тяжестей и др.). Следует обеспечить с помощью соответствующих специалистов коррекцию выявленных сопутствующих заболеваний, которые могут поддерживать и ухудшать течение кожного ангиита (в первую очередь гипертонической болезни, сахарного диабета, хронической венозной недостаточности, фибромиомы матки и т.п.). В острых случаях патогенетически показан плазмаферез (табл. 11-4).

Таблица 11-4. Дифференцированные терапевтические программы лечения основных форм ангиитов кожи

Клиническая форма	Степень активности	Общее лечение		Местное лечение
		Препараты	Примерная схема	
Ангиит полиморфный дермальный	I	Нестероидные противовоспалительные препараты	Индометацин — по 0,025 г 3 раза в день, нимесулид — по 0,05 г 2 раза в день, кетопрофен (кетонал-ретард*) — по 0,15 г 2 раза в день	Глюкокортикоидные мази, троксерутин (троксевазин-гель*), фенилбутазон (бутадионовая мазь), аминокапроновый крем
		Антибиотики	Ципрофлоксацин — по 0,25 г 2 раза в день, джозамицин (вильпрафен*) — по 0,5 г 2 раза в день, доксициклин — по 0,1 г 1 раз в день	
		Хинолины	Хлорохин — по 0,25 г в день, гидроксихлорохин — по 0,2 г 2 раза в день	
		Антигистаминные средства	Хлорпирамин (супрастин*) — по 0,025 г 3 раза в день, клемастин (тавегил*) — по 0,001 г 2 раза в день	
		Витамины	Аскорутин* — по 1 таблетке 3 раза в день	
	II	Нестероидные противовоспалительные препараты	Индометацин – по 0,05 г 4 раза в день, диклофенак (вольтарен-ретард*) — по 0,1 г 2 раза в день, нимесулид — по 0,1 г 2 раза в день	При некротически-язвенном типе на I этапе — примочки или мази с протеолитическими ферментами (химопсин*, ируксол*), на II этапе — дезинфицирующие, анестезирующие, эпителизирующие мази и губки, лазерное облучение малой мощности, NO-терапия
		Глюкокортикоиды (в сочетании с корригирующими средствами)	Преднизолон (триамцинолон, метилпреднизолон (урбазон*)) по 1–2 таблетки 4 раза в день, бетаметазон (дипроспан*) — 2 мл внутримышечно 1 раз в неделю	
		Цитостатики	Циклофосфамид (азатиоприн) — по 0,05 г 3 раза в день	
		Антибиотики	Олететрин* — по 0,25 г 6 раз в сутки, метациклин — по 0,3 г 3 раза в день, цефалоридин внутримышечно — по 1,5 г 3 раза в день	
		Антигистаминные	Дифенгидрамин (димедрол*) внутримышечно или внутрь по 0,05 г 3 раза в день, эбастин — по 0,01 г 1 раз в день	

Продолжение табл. 11-4

		Антикоагулянты	Надропарин кальция (Фраксипарин*) подкожно по 0,3 мл 2 раза в день	
		Детоксикационная терапия	Реамберин* внутривенно по 400 мл в сутки	
Пурпура пигментная хроническая		Хинолины, аминокапроновая кислота	Хлорохин — 0,25 г в сутки, аминокапроновая кислота — по 2 г 3 раза в день, аскорутин* — по 1 таблетке 3 раза в день, кальция глюконат — по 2 таблетки 3 раза в день, анавенол* — по 2 драже 2 раза в день	Глюкокортикоидные мази, аминокапроновый крем, троксерутин (троксевазин-гель*)
Ливедо-ангиит	I	Нестероидные противовоспалительные препараты	Индометацин — по 0,025 г 3–4 раза в день, ибупрофен — по 0,2 г 3–4 раза в день, диклофенак — по 0,1 г 1 раз в день	Сухое тепло
		Хинолины	Гидроксихлорохин — по 0,2 г 3 раза в день	
		Периферические гемокинаторы	Пентоксифиллин — по 0,1 г 3 раза в день, анавенол* — по 2 драже 2 раза в день	
		Витамины	Аевит* — 1 капсула 1–2 раза в день	
	II	Глюкокортикоиды	Преднизолон (триамцинолон, метилпреднизолон) — по 2 таблетки 4 раза в день	
		Цитостатики	Циклофосфамид (азатиоприн) — по 0,05 г 3 раза в день	
		Периферические гемокинаторы	Пентоксифиллин — по 0,4 г 2 раза в день	
		Антикоагулянты	Надропарин кальция (фраксипарин*) подкожно по 0,6 мл 2 раза в день	
		Детоксикационная терапия	Реамберин* внутривенно по 400 мл в сутки	
		Гипербарическая оксигенация		
Эритема узловатая (подострая, хроническая). Ангиит узловатый язвенный хронический	I	Йодистые щелочи	Калия йодида 3% раствор по 1 столовой ложке 2 раза в день	Аппликации диметилсульфоксида, окклюзионные повязки с бутадионовой*, глюкокортикоидной мазями; сухое тепло
		Хинолины	Хлорохин — по 0,25 г в сутки	
		Нестероидные противовоспалительные препараты	Индометацин — по 0,025 г 3–4 раза в день, ибупрофен — по 0,2 г 3–4 раза в день	
		Диуретики	Гидрохлоротиазид — по 0,05 г в день	

Окончание табл. 11-4

		Антибиотики	Джозамицин (вильпрафен*) — по 0,5 г 2 раза в день	
		Витамины	Аевит* — 1 капсула 3 раза в день	
	II	Глюкокортикоиды (в сочетании с корригирующими средствами)	Преднизолон (триамцинолон, метилпреднизолон) — по 2 таблетки 4 раза в день	То же; лечение язв, как при полиморфном ангиите II степени
		Йодистые щелочи	Калия йодида 3% раствор — по 1 столовой ложке 2 раза в день	
		Нестероидные противовоспалительные препараты	Индометацин — по 0,05 г 4 раза в день, нимесулид — по 0,1 г 2 раза в день	
		Диуретики	Фуросемид — 0,04 г в день	
		Витамины	Олиговит* — по 1 драже 2 раза в день	

ПРОГНОЗ

Прогноз для жизни при ангиитах с изолированным или преимущественным поражением кожи благоприятный. Прогноз для излечения зависит от клинической формы и течения заболевания. Острые варианты обычно имеют циклическое течение, склонны к спонтанному регрессу и не рецидивируют. При хронических формах прогноз определяется адекватностью терапии и профилактики.

ПРОФИЛАКТИКА

Во всех случаях кожного ангиита при исчезновении клинических проявлений заболевания лечение заканчивать не следует. Его в уменьшенном объеме следует продолжать до полной нормализации лабораторных показателей, а в течение последующих 0,5–1 года больных следует оставлять на поддерживающем лечении, для которого обычно используют ангиопротекторы, улучшающие микроциркуляцию и реологические свойства крови, предохраняющие сосудистую стенку от неблагоприятных влияний: пирикарбат (продектин*, пармидин*) или кальция добезилат (по 0,25 г 2–3 раза в день), дезагреганты (дипиридамол по 0,025 г 2–3 раза в день, ксантинола никотинат по 0,15 г 3 раза в день), периферические гемокинаторы (циннаризин по 0,025 г на ночь) или адаптогены (элеутерококка экстракт* по 25 капель 2 раза в день перед едой). Больных следует предупреждать о необходимости соблюдения профилактических мер, исключающих воздействие факторов риска (переохлаждение, физические и нервные перегрузки, длительная ходьба, ушибы). В необходимых случаях следует проводить трудоустройство больных, а иногда переводить их на временную инвалидность. Больным следует рекомендовать здоровый образ жизни (утренняя гимнастика, закаливание, водные процедуры, регулярное сбалансированное питание, прогулки на свежем воздухе, плавание, достаточный сон).

После клинического выздоровления рекомендуют санаторно-курортное лечение для закрепления полученных результатов. Показаны курорты для сердечно-сосудистых больных с применением серных, углекислых и радоновых вани, дозированной ходьбы, морских купаний. Мощное оздоровительное действие при хронических вялотекущих формах (например, при узловато-язвенном и ливедоангиите) часто оказывает перемена климата на более теплый.

Таким образом, лечение кожных ангиитов должно быть строго индивидуальным, комплексным, адекватным, этапным и продолжительным. Больные ангиитами по окончании основного лечения должны длительное время (не менее года) находиться под диспансерным наблюдением.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Баркаган Л.З., Архипов Б.Ф. Патогенез и корреляция нарушений гемостаза при геморрагическом васкулите Шейлейна–Геноха // Тер. арх. — 1980. — № 9. — С. 59–62.

Бутов Ю.С., Волкова Е.Н., Марченко Л.Ф. Мембранопатии при ангиитах кожи: Сообщ. 1. // Рос. журн. кож. и венер. бол. — 1998. — № 1. — С. 23–25.

Глухов А.И., Гордеев С.А., Силуянова С.Н. и др. Исследование вирусной этиологии ангиитов кожи // Вопр. биол., мед. и фармацевт. химии. — 1999. — № 1. — С. 27–30.

Кулага В.В., Белостоцкая Е.С. Иммунологические нарушения при васкулитах кожи и методы их коррекции // Восьмой Всесоюзн. съезд дерматовенерологов. — М., 1985. — С. 122–123.

Кулага В.В., Романенко И.М. Васкулиты кожи. — 2-е изд., перераб. и доп. — Киев: Здоровье, 1984. — 184 с.

Лопухин Ю.М., Кулаев Д.В. Экстракорпоральная иммуносорбция // Тер. арх. — 1985. — № 10. — С. 65–71.

Насонова В.А., Сигидин Я.А. Патогенетическая терапия ревматических заболеваний. — М.: Медицина, 1985. — 288 с.

Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. — Ярославль: Верхняя Волга, 1999. — С. 479–515.

Новикова Л.А., Земсков А.М. Корреляционная зависимость иммунологических и биохимических показателей у больных дермальными и гиподермальными ангиитами // Вестн. дерматол. и венерол. — 1995. — № 3. — с.7–10.

Семенкова Е.Н. Системные васкулиты.– М.: Медицина, 1988. — 239 с.

Семенкова Е.Н., Лопаткина Т.Н. Лечение узелкового периартериита иммунодепрессантами // Тер. арх. — 1985. — № 8. — С. 17–20.

Фицпатрик Т. и др. Дерматология. Атлас-справочник. — М., 1999. — С. 376–399.

Ярыгин Н.Е., Насонова В.А., Потехина Р.Н. Системные аллергические васкулиты. — М.: Медицина, 1980. — 328 с.

Ryan T.J., Wilkinson D.S. Cutaneus Vasculitis: angiitis // Textbook of Dermatology, 4th ed. — 1988. — Vol. 2. — P. 1121–1185.

Глава 12

Парапсориаз

Под термином «парапсориазы» Л. Брок [1902] объединил группу малоизученных заболеваний кожи с наличием у них «общих признаков». Из этой группы он выделил три формы парапсориазов: каплевидный, бляшечный и лихеноидный. Однако не исключал возможность самостоятельности каждой из этих клинических форм.

Недостаточное знание этиологии и патогенеза заболеваний, входящих в эту группу, несовершенство их первоначальных названий — причины того, что долгое время в отечественной литературе их описывали вместе под одним групповым названием. В различных отечественных руководствах к группе парапсориазов обычно относили либо бляшечный, лихеноидный, каплевидный и острый [Елькин В.Д., Митрюковский Л.С., 2000], либо бляшечный, лихеноидный и каплевидный — острый, подострый и хронический [Скрипкин Ю.К., 1996]. Однако до сих пор не существует единой точки зрения относительно правомерности объединения разных по клинике заболеваний. Многие дерматологи признают самостоятельность каждого из парапсориазов [Разнатовский И.М., 1982; Lever W.F., Schaumburg-Lever G., 1983].

Термин «парапсориаз» изначально относился к гетерогенной группе дерматозов, протекающих бессимптомно и имеющих некоторую схожесть с псориазом. Позже были отмечены хронический характер течения этих заболеваний и резистентность к терапии.

В настоящее время в термин «парапсориаз» включены три отдельные нозологии — лихеноидный, мелкобляшечный и крупнобляшечный парапсориаз [Weedon D., 1997], при этом под термином «мелкобляшечный парапсориаз» понимают доброкачественный хронический поверхностный дерматит, а термин «крупнобляшечный парапсориаз» рассматривают как поражение кожи, со временем в 10–30% наблюдений прогрессирующее в Т-клеточную лимфому. Лихеноидный парапсориаз встречается в виде двух клинических форм: лихеноидный парапсориаз острый и вариолиформный, лихеноидный парапсориаз хронический.

БЛЯШЕЧНЫЙ ПАРАПСОРИАЗ

Синонимы: *erythrodermie pityriasique en plaques disseminees; pityriasis maculosa chronica; erythrodermia maculosa perstans chronica; brocqsch Krankheit; chronic superficial dermatitis.*

Первым, кто четко определил клиническую картину бляшечного парапсориаза, был французский дерматолог Л. Брок, который в 1897 г. описал данное заболевание в качестве самостоятельного дерматоза под названием *erythrodermie pityriasique en plaques disseminees*. Затем описания этого заболевания стали появляться и под другими названиями. Американские дерматологи описывали его

как «бляшечный парапсориаз» или как «простой дискретный тип бляшечного парапсориаза», немецкие дерматологи — как болезнь Брока, а в Англии отдавали предпочтение названию *chronic superficial dermatitis*.

В 1902 г. Брок включил *erythrodermie pityriasique en plaques disseminees* во вновь созданную им группу парапсориазов под названием *parapsoriasis en plaques*, описание заболевания потеряло свою конкретность, а представление о бляшечном парапсориазе как о клинической форме стало еще неопределеннее, что впоследствии привело к многочисленным диагностическим ошибкам.

Изучению этиологии и патогенеза бляшечного парапсориаза посвящено много публикаций, но, к сожалению, до сих пор ученые не пришли к единому мнению. Сам Л. Брок [1902] рассматривал описанное им заболевание как «реакцию кожи на разнообразные случайные причины». Большое значение в его возникновении придают перенесенным инфекциям и сопутствующим заболеваниям (пневмония, малярия, болезнь Боткина, хронический тонзиллит, хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит, язвенная болезнь желудка и т.д.). По мнению Ж.А. Оразымбетовой [1977], большое количество перенесенных и сопутствующих болезней не может пройти бесследно, не изменив реактивности организма.

О.К. Шапошников и И.М. Разнатовский [1983] рассматривали бляшечный парапсориаз как реакцию кожи на хроническую эндогенную интоксикацию, этиологически связанную с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. В патогенезе данной реакции они отводили определенную роль вегетативной нервной системе и витаминной недостаточности.

Некоторые авторы предполагают, что данный дерматоз развивается на фоне психических травм [Касумбейли Х.Г., 1959; Arrighi F., 1955]. Так, О.Ю. Захарова [1986] отметила начало заболевания у 68% больных бляшечным парапсориазом после перенесенного сильного стресса, при этом выявили изменения клеточного и некоторых показателей гуморального иммунитета. Однако причинная роль этих изменений в возникновении болезни не нашла подтверждения [Разнатовский И.М., Домасева Т.В., 1978].

В настоящее время бляшечный парапсориаз принято подразделять на мелкобляшечный и крупнобляшечный, при этом всегда обсуждают отношение каждого из них к лимфомам кожи. Мелкобляшечный парапсориаз рассматривают как хронический доброкачественный дерматоз с четкой клинико-гистологической картиной, который не трансформируется в лимфому кожи. Однако с внедрением в экспериментальной дерматологии новых методов исследования, таких, как, иммунофенотипирование и иммуногенотипирование, наряду с решением части вопросов, касающихся данной проблемы на субклеточном и молекулярном уровне, появился ряд вопросов, ответы на которые казалось бы уже были найдены.

Считалось, что мелкобляшечный парапсориаз никогда не трансформируется в лимфому кожи, однако появившиеся в последнее время работы свидетельствуют об обратном. L. Vakeva и соавт. [2005], C. Bernier и соавт. [2007] описали переход мелкобляшечного парапсориаза в Т-клеточную лимфому кожи на основании наличия клональности у этих больных в сочетании с утратой My7 [CD13] как раннего прогностического маркера эволюции парапсориаза в грибовидный микоз.

Возможность присутствия доминантных Т-клеточных клонов у больных мелкобляшечным парапсориазом была установлена несколько раньше и другими авторами [Haeffner A.C. et al., 1995], однако обнаружение клональности само по себе не устанавливает злокачественности патологического процесса, а рассматривается в совокупности с другими признаками.

G. Burg и R. Dummer [1995] и C. Tasic и соавт. [2001] считают, что мелкобляшечный парапсориаз — «абортивная» Т-клеточная лимфома кожи, при которой выявляют первичный дефект ДНК. Под воздействием неких стимулирующих факторов происходит генерация Т-клеточных клонов, которые, однако, никогда не

подвергаются дальнейшей мутации, что служит необходимым условием для возникновения истинной Т-клеточной лимфомы кожи. Процесс развития лимфомы как бы останавливается на данном этапе, клинически проявляясь в персистировании кожных высыпаний при отсутствии опухолевой прогрессии.

Серьезный аргумент против такой точки зрения — отсутствие в подобных исследованиях катамнестических данных больных, необходимых либо для подтверждения, либо для исключения возможности опухолевой прогрессии при данном заболевании [Самцов А.В. и др., 1998].

Мнения дерматологов по поводу крупнобляшечного парапсориаза также расходятся. Одни авторы утверждают, что крупнобляшечный парапсориаз изначально выступает в качестве пойкилодермической формы мономорфноклеточной лимфомы с медленной опухолевой прогрессией [Разнатовский И.М., 1980] или пренеопластическим нарушением — Т-клеточной «дисплазией». В качестве доказательства приводят тот факт, что 80% лимфоцитов, составляющих инфильтрат дермы при крупнобляшечном парапсориазе, представлены HTIA-положительными крупными клетками со сморщенными ядрами, характерными для лимфомы [McMillan E.M., 1981]. Многие авторы рассматривают его как раннюю стадию грибовидного микоза [Klemke C.D. и др., 2002]. Другие считают, что крупнобляшечный парапсориаз, являясь самостоятельным хроническим дерматозом, часто трансформируется в лимфому кожи, особенно при наличии признаков пойкилодермии [Bonvalet D., 1977; Lambert W.C., 1981]. Н.С. Потекаев и соавт. [1984] провели катамнестические исследования у 5 больных крупнобляшечным парапсориазом. В результате у одной больной через 10 лет от начала заболевания парапсориаз трансформировался в бляшечно-папулезный вариант первичного ретикулеза кожи, что было подтверждено гистологически, а у другого больного гистологическая картина соответствовала эритематозной стадии грибовидного микоза, т.е. через 9 лет с момента постановки диагноза крупнобляшечного парапсориаза произошла трансформация в полиморфноклеточную лимфому.

G. Burg и соавт. [1996] недавно внесли предложение, что крупнобляшечный парапсориаз можно отнести как к группе парапсориазов, так и к «абортивной» лимфоме. В пользу их мнения свидетельствует то, что существует спектр Т-клеточных пролиферации поликлонального и моноклонального характера, при которых «канцерогенез — не явление по типу «большого взрыва», а ступенчатый эволюционный процесс». Последние исследования показали наличие Т-клеточных моноклональных популяций в 20% и более случаев крупнобляшечного парапсориаза. Так как только в 10–30% случаев крупнобляшечный парапсориаз трансформируется в истинную Т-клеточную лимфому, то оправданно рассмотрение данного дерматоза как самостоятельного заболевания из группы парапсориазов.

Мелкобляшечный парапсориаз

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание чаще возникает у мужчин среднего и пожилого возраста (40–60 лет). Женщины болеют редко. Соотношение мужчин и женщин — 8:1. Первоначальная локализация высыпаний — внутренняя поверхность предплечий, плеч и бедер, реже первые высыпания отмечают на боковых поверхностях туловища.

Обычно появляются единичные пятна или бляшки, которые могут существовать долгое время как ограниченная форма заболевания. В некоторых наблюдениях происходит медленное и часто незаметное для больного распространение высыпаний. При распространенных формах сыпь локализуется на передней и задней поверхностях конечностей, переднебоковых поверхностях туловища, реже в эпигастральной области и в области поясницы. Высыпания всегда симметричны. Кожа волосистой части головы, лица, ладоней и подошв в процесс не вовлекается.

Высыпания всегда мономорфны и представлены пятнами или слегка инфильтрированными бляшками. Пятна или бляшки могут быть округлыми, овальными, удлиненно-овальными и полосовидными, но особенно характерны для этой формы заболевания полосовидные пятна (в виде пальцев) с заостренными концами. Такие пятна, располагаясь симметрично на конечностях, своей длинной осью параллельны длине конечности, а на туловище параллельны ребрам. Подобное расположение формирует очень своеобразную клиническую картину. Вместе с тем, практически никогда не встречаются высыпания с неправильными и причудливыми очертаниями (рис. 12-1).

Размеры пятен и бляшек могут варьировать, но чаще округлые элементы не превышают 1–2 см в диаметре, удлиненно-овальные — 4–5 см при ширине 1,5–2 см и полосовидные — 5–7 см в длину и 2–3 см в ширину.

Окраска пятен также неодинакова. Наиболее характерен желтовато-розовый и желтовато-коричневатый цвет при более спокойном течении заболевания и розовый или ярко-розовый — в период обострения. В дистальных отделах конечностей пятна и бляшки иногда имеют синюшный оттенок.

Поверхность высыпаний может быть гладкой, а может сопровождаться скудным мелкопластинчатым шелушением, при этом оно настолько не выражено, что поверхность пятен в таких наблюдениях скорее производит впечатление шероховатой, чем шелушащейся. У 80–90% больных наблюдают симптом «скрытого шелушения» [Захарова О.Ю., 1986].

Сформировавшись в типичных местах и достигнув определенной величины, элементы сыпи существуют месяцы и годы, причем клинические проявления несколько усиливаются зимой, а летом частично разрешаются, маскируясь загаром. Несмотря на длительное, иногда многолетнее существование, пятна и бляшки остаются ограниченными, без тенденции к периферическому росту и слиянию. Не отмечают также и нарастания инфильтрата в бляшках. Возможны спонтанные ремиссии, иногда — полное разрешение высыпаний, при этом на месте исчезнувших элементов кожа остается нормальной, без развития атрофии или явлений пойкилодермии. Субъективные ощущения отсутствуют, крайне редко больных может беспокоить кратковременный легкий зуд.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

В эпидермисе выявляют небольшой акантоз вследствие увеличения количества клеток мальпигиева слоя и очаговый паракератоз. Иногда определяют экзоцитоз единичных лимфоцитов. По мнению А.В. Самцова и соавт. [1998], лимфоциты



Рис. 12-1. Парапсориаз мелкобляшечный.

имеют тенденцию проникать в эпидермис между эпидермальными отростками в виде цепочки.

В период обострения гистологическая картина может иметь некоторое сходство с подострой экземой, проявляющееся, кроме описанных явлений, спонгиозом. Спонгиоз, как правило, умеренный. В таких наблюдениях в эпидермисе акантоз может принимать псориазиформный характер, однако он будет отличаться от псориаза отсутствием расширенных сосудов в сосочковом слое дермы и отсутствием нейтрофильного экзоцитоза.

При мелкобляшечном парапсориазе в сосочковом слое дермы обнаруживают умеренный мелкоочаговый инфильтрат, состоящий из зрелых лимфоцитов с примесью гистиоцитов, располагающийся периваскулярно по ходу поверхностного сплетения. Выявляют увеличение количества капилляров в поверхностном сосудистом сплетении и расширение просвета сосудов с набуханием эндотелия.

Инфильтрат из лимфоцитов с нормальной зрелой морфологией, умеренный акантоз и очаговый паракератоз практически всегда позволяют поставить диагноз при использовании световой микроскопии. В сомнительных случаях прибегают к проведению различных молекулярно-генетических методов оценки клональности.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Мелкобляшечный парапсориаз диагностируют на основании характерной клинической картины, длительного доброкачественного течения и результатов гистологического исследования кожи.

Дифференцируют это заболевание от розового лишая, вторичного сифилиса, токсикодермии, себорейной экземы.

Мелкобляшечный парапсориаз, в отличие от розового лишая, имеет длительное течение с периодами обострения и ремиссии, однако объектом дифференциальной диагностики может быть хроническая форма розового лишая — цирцинарный окаймленный лишай Видаля, который отличается более ярким розовым цветом высыпаний и значительно большими размерами пятен (до 8 см в диаметре).

При вторичном сифилисе розеолезные высыпания не имеют овально-удлиненных очертаний в отличие от парапсориаза, не сопровождаются шелушением, редко локализуются на конечностях, не имеют сезонности. Положительные серологические тесты при вторичном сифилисе помогают окончательно разграничить данные заболевания.

Мелкобляшечный парапсориаз отличается от токсикодермии наличием слабо выраженной инфильтрации в бляшках, окраской очагов с преобладанием желтовато-буроватых оттенков. Для мелкобляшечного парапсориаза характерно скудное мелкопластинчатое шелушение и симптом «скрытого шелушения», отсутствие субъективных ощущений (зуда) и связи появления высыпаний с приемом лекарств, а также длительное, иногда многолетнее течение с некоторым улучшением в летнее время.

От себорейной экземы мелкобляшечный парапсориаз отличается локализацией: высыпания при себорейной экземе располагаются в межлопаточной области и области грудины, а также на волосистой части головы и лице. При парапсориазе эти места поражаются редко или не поражаются вовсе (волосистая часть головы и лицо). Зуд, который присутствует при себорейной экземе, для мелкобляшечного парапсориаза не характерен. Кроме того, воспалительные явления и шелушение более выражены при себорейной экземе.

ЛЕЧЕНИЕ

При мелкобляшечном парапсориазе больные должны быть очень тщательно обследованы с целью выявления очагов хронической инфекции и заболеваний желудочно-кишечного тракта. Обследование должно быть активным,

так как в отдельных случаях патологические изменения носят функциональный характер, клинически не проявляются и не обращают на себя внимание больных. При обнаружении патологии со стороны внутренних органов необходимо проведение корригирующего лечения у специалистов. Большое значение имеют средства, нормализующие тонус сосудов кожи и процессы метаболизма в ней. Чаще всего применяют комплексную терапию, включающую инъекции витаминов группы В (тиамина, пиридоксина, цианокобаламина), аскорбиновой и никотиновой кислоты. Показаны препараты, улучшающие микроциркуляцию в тканях: ксантинола никотинат (компламин*, теоникол*) по 0,15–0,3 г 3 раза в сутки или в виде внутримышечных инъекций по 2 мл 2 раза в день. В комплексную терапию часто включают и ультрафиолетовое облучение [Каламкарян А.А. и др., 1980; Разнатовский И.М., 1980].

Из наружных средств эффективны глюкокортикоидные мази и 1–2% салициловые мази*, особенно в сочетании с общим ультрафиолетовым облучением.

Учитывая улучшение в течении заболевания в летнее время, целесообразно применение различных методов фототерапии. Так, С.И. Довжанский и В.Н. Шерстнева [1983], а затем О.Ю. Захарова [1986] отметили выраженный терапевтический эффект от терапии псорален ультафиолетовым излучением зоны А. Данную точку зрения разделяют и иностранные дерматологи [Westphal H.J., Walther A., 1989; Morita A et al., 1990]. В случае возникновения рецидивов показано повторное воздействие псорален ультафиолетовым излучением зоны А. Селективная фототерапия также приводит к очищению кожных покровов у больных мелкобляшечным парапсориазом [Wiskemann A., 1982]. Обнадеживающие результаты были получены при применении фототерапии узкого спектра — 311 нм [Hofer A. et al., 1999; Herzinger T. et al., 2005; Aydogan K. et al., 2006].

Наиболее эффективным методом лечения мелкобляшечного парапсориаза остается терапия псорален ультафиолетовым излучением зоны А.

Крупнобляшечный парапсориаз

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание возникает чаще у мужчин среднего и пожилого возраста, хотя у женщин оно тоже встречается. Крайне редко его наблюдают у лиц молодого возраста. Вначале высыпания могут появиться на тех же местах, что и при мелкобляшечном парапсориазе, т.е. на внутренних поверхностях верхних конечностей и бедер. Однако нередко первоначальной локализацией бывает туловище, особенно область живота и боковые поверхности. Высыпания чаще возникают в виде незначительно инфильтрированных бляшек размером от 3–4 до 7–10 см в диаметре, реже в виде крупных пятен.

Бляшки имеют красновато-коричневатую или насыщенно розовую окраску, иногда с желтоватым оттенком, нечеткие границы, округлые и неправильные очертания и шероховатую поверхность. В таком виде они могут существовать достаточно длительное время (в течение многих месяцев), но постепенно процесс начинает распространяться, занимая новые участки кожного покрова. Они локализуются на спине, ягодицах, бедрах, нижней части живота и голенях, у женщин — в области молочных желез. Никогда не встречаются высыпания на волосистой части головы, ладонях и подошвах. Процесс прогрессирования высыпаний может длиться несколько лет (рис. 12-2).

Уже существующие бляшки также могут медленно увеличиваться в размерах, а на внутренних поверхностях конечностей сливаться, образуя обширные очаги поражения неправильных очертаний до 15 см и более в диаметре, с незначительным мелкопластинчатым шелушением на поверхности. Однако слияние элементов не очень характерно для данного заболевания и возникает лишь при



Рис. 12-2. Парапсориаз крупнобляшечный.

раздражении элементов из-за трения одеждой или в результате нерациональной наружной терапии.

Со временем бляшки становятся более инфильтрированными и приобретают застойный оттенок. На некоторых возникает атрофия эпидермиса и сморщивание по типу папиросной бумаги.

Улучшения кожного процесса в летнее время не отмечают, но в течении болезни можно наблюдать периоды стихания воспалительных явлений и некоторого обострения. Субъективные ощущения отсутствуют, редко больных беспокоит легкий зуд.

У 10–30% больных происходит трансформация заболевания в лимфому кожи, при этом с момента постановки диагноза крупнобляшечного парапсориаза может пройти 10 лет и более. R. Tamagawa и соавт. [2005] описали 78-летнюю пациентку, у которой крупнобляшечный парапсориаз протекал доброкачественно около 50 лет, а затем трансформировался в CD30-кожную Т-клеточную лимфому.

Достаточно часто развитию лимфомы предшествует появление сосудистой атрофической пойкилодермии в виде сетчатой гипо- или гиперпигментации, телеангиэктазий и атрофии кожи. Такой крупнобляшечный парапсориаз носит название атрофического, и многие авторы относят его к ранней стадии грибовидного микоза. Трансформация в Т-клеточную лимфому обычно происходит при развитии явлений пойкилодермии у больных крупнобляшечным парапсориазом, однако предугадать, какие случаи будут прогрессировать в лимфому кожи, невозможно.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Возникающие на ранних стадиях бляшки могут иметь сходство с таковыми при мелкобляшечном парапсориазе, они характеризуются умеренным, иногда псориазиформным акантозом и очаговым паракератозом. Дермальный инфильтрат располагается периваскулярно, вначале умеренный, но постепенно становится более плотным, состоит из лимфоцитов и активных гистиоцитов, а в период обострения в нем встречаются эозинофилы. Инфильтрат может распространяться вверх к дермальным сосочкам. Обычно характерен умеренный экзоцитоз лимфоцитов, но в отличие от ранней стадии грибовидного микоза не формируются микроабсцессы Потрие. Однако в период обострения экзоцитоз может быть более выраженным с образованием в эпидермисе мелких полостей с лимфоцитами из воспалительного

инфильтрата. Иногда присутствуют крупные лимфоциты с невыраженной ядерной атипией.

При атрофических поражениях отмечают истончение эпидермиса и базальные вакуольные изменения, в сосочковом слое дермы наблюдают пучкообразный инфильтрат лимфоцитов. Эти явления могут скрывать границу дермы при распространении в нижние слои эпидермиса.

Некоторые лимфоциты в инфильтрате имеют спиралевидные ядра, что характерно также для атрофической бляшечной стадии грибовидного микоза и затрудняет диагностику.

При электронной микроскопии И.М. Разнатовским [1982] было показано, что в составе инфильтрата много недифференцированных лимфоцитов и очень активных гистиоцитов, при цитофотометрии получены атипичные гистограммы с увеличением среднего содержания ДНК выше диплоидного стандарта. Orfanos C.E. и D. Tsambaos [1982] нашли в инфильтрате крупнобляшечного парапсориаза ультраструктурные признаки клеток Сезари (от 11 до 30%), находящихся не только в дермальном инфильтрате, но и внутри эпидермиса, контактирующих с эпидермальными макрофагами и эпителиоцитами.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Крупнобляшечный парапсориаз диагностируют на основании клинических проявлений, результатов гистологического исследования кожи и современных методов по изучению клональности дермальных инфильтратов.

Наибольшие трудности возникают при дифференциальной диагностике крупнобляшечного парапсориаза с начинающимися шелушащимися пятнами полиморфно-клеточной (грибовидный микоз) и мономорфно-клеточной лимфом кожи.

В отличие от крупнобляшечного парапсориаза первые высыпания полиморфноклеточной лимфомы возникают на спине или животе; это четко очерченные, сочные, красновато-застойного цвета умеренно шелушащиеся очаги поражения, сопровождающиеся выраженным зудом.

При полиморфноклеточной лимфоме кожи обращают на себя внимание пестрота клинических проявлений как из-за разных очертаний, величины, степени инфильтрации и яркости окраски очагов поражения, так и вследствие возникновения уртикароподобных, экземоподобных высыпаний, многочисленных экскориаций, а также отчетливая тенденция их к слиянию и сильный, навязчивый зуд.

Поставить правильный диагноз крупнобляшечного парапсориаза помогает тщательное гистологическое исследование, которое должно быть обязательным при дифференциальной диагностике рассматриваемых заболеваний. Так, эпидермис при полиморфноклеточной лимфоме, в отличие от крупнобляшечного парапсориаза, пролиферативен, отечен, пронизан клетками инфильтрата, местами образующими скопления в интраэпидермальных полостях (абсцессы Потрие). Следует иметь в виду, что в период обострения бляшечного парапсориаза, когда экссудативно-пролиферативные изменения эпидермиса и экзоцитоз бывают выраженными вплоть до образования мелких интраэпидермальных полостей с клетками воспалительного инфильтрата в них, возникает определенное сходство гистологической картины с микроабсцессами Потрие. Чтобы избежать диагностической ошибки, эти изменения следует оценивать не изолированно, а с учетом других гистологических признаков.

Определенное дифференциально-диагностическое значение имеет уровень, на котором обнаруживают основные патологические изменения в собственно коже. При крупнобляшечном парапсориазе эти изменения выявляют на уровне субкапиллярных кровеносных сосудов, а при полиморфноклеточной лимфоме их уже с самого начала обнаруживают вокруг сосудов придатков кожи. Кроме того, при

полиморфноклеточной лимфоме для клеточной пролиферации характерен выраженный эпидермотропизм.

При обоих дерматозах инфильтрат состоит в основном из лимфоцитов и гистиоцитов, однако при грибовидном микозе в сосочках дермы присутствуют меланофаги, светлые гистиоцитоподобные клетки со скрученными ядрами, фибробласты и эозинофильные гранулоциты, плазматические клетки, атипичные фигуры митозов. Позднее выявляют атипичные лимфоидные («микозные») клетки.

Значительные трудности возникают при дифференциальной диагностике крупнобляшечного парапсориаза с мономорфноклеточной лимфомой кожи, начинающейся с шелушащихся пятен. Клинические особенности этой формы лимфомы кожи полностью соответствуют «общим признакам», которые Л. Брок считал присущими парапсориазу: пятнисто-шелушащийся характер высыпаний, невыраженность инфильтрации в их области, длительность течения без существенных изменений их внешнего вида, медленное прогрессирование, резистентность к различным видам наружной терапии, отсутствие или слабая выраженность субъективных ощущений, отсутствие общих расстройств.

В отличие от крупнобляшечного парапсориаза при мономорфноклеточной лимфоме в большинстве случаев обнаруживают подэпидермальный полосовидный инфильтрат с четкой нижней границей, отделенный от умеренно пролиферированного, без выраженных отростков эпидермиса зоной малоинфильтрированного коллагена. Реже пролиферация начинается в сосочках и вокруг сосудов непосредственно под ними.

До образования полосовидного инфильтрата общая топография патологического процесса и степень выраженности клеточной реакции в коже при обоих заболеваниях очень сходны. Именно поэтому в данный период основное значение для гистологической дифференциальной диагностики приобретает состав клеток и особенности их строения. При крупнобляшечном парапсориазе инфильтрат состоит из лимфоцитов и небольшого количества гистиоцитов, в период обострения — с примесью эозинофилов. В инфильтрате при мономорфноклеточной лимфоме отчетливо преобладают клетки гистиоцитарного типа с крупными ядрами и лимфоциты обычного строения, также обнаруживают лимфоидные клетки с ядрами разной величины, формы и степени выраженности базофилии, нередко пикнотизированные. Все эти признаки нарушения созревания лимфоидных клеток отличают гистологическую картину лимфомы уже в начале ее развития от таковой при крупнобляшечном парапсориазе. Вместе с тем на ранних стадиях развития провести дифференциальную диагностику между этими заболеваниями бывает проблематично.

С внедрением новых технологических методов исследования диагностика лимфопролиферативных заболеваний стала значительно легче. При проведении дифференциальной диагностики воспалительного и неопластического процесса можно опираться на ряд признаков, которые характерны для последнего: экспрессия аберрантного иммунофенотипа, утрата антигена клеточной линии и моноклональная пролиферация клеток.

ЛЕЧЕНИЕ

Во всех случаях за больными крупнобляшечным парапсориазом необходимо установить диспансерное наблюдение и проводить повторные гистологические исследования, а при необходимости и более современные методы иммунофенотипирования и иммуногенотипирования.

Крупнобляшечный парапсориаз отличается резистентностью к проводимому лечению, но достаточно хорошие результаты получены при фотохимиотерапии [Tamagawa R. et al., 2005]. В последние годы появились работы об успешном при-

менении фототерапии эксимерным лазером с длиной волны 308 нм [Grema H., Raulin C., 2004; Gerbert S. et al., 2006].

Наружно применяют различные глюкокортикоидные мази и кремы.

ЛИХЕНОИДНЫЙ ПАРАПСОРИАЗ

Синоним: *dermatitis psoriasiformis nodularis.*

Лихеноидный парапсориаз включает две разновидности: парапсориаз типа Мухи–Хабермана лихеноидный острый, описанный В. Мухой (1916) и Р. Хаберманом (1925) (син.: лишай острый лихеноидный и вариолиформный, острый каплевидный парапсориаз Мухи–Хабермана; *pityriasis lichenoides et varioliformis acuta*), и парапсориаз лихеноидный хронический (син.: лишай лихеноидный хронический; *pityriasis lichenoides chronica*), названный так Юлиусбергом в 1899 г.

Многие авторы выделяют язвенно-некротическую болезнь с лихорадкой Мухи–Хабермана как тяжело протекающий вариант острого лихеноидного и вариолиформного лишая (*Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease*). Впервые эта форма была описана Дегосом в 1966 г., но к настоящему времени в мире зарегистрировано всего несколько сотен наблюдений; например, в английской научной литературе сообщают о 31 пациенте с данной патологией.

Долгое время под термином «лихеноидный парапсориаз» (син.: пестрый лишай, *lichen vaiegatus, dermatitis lichenoides reticularis et striats partium haemorrhagica, parapsoriasis variegata*) описывали редкое заболевание, сущность которого и нозологическое место были неясны, но его упорно включали в группу парапсориазов. Существование этой формы в настоящее время в ассоциации с парапсориазами не обсуждают, так как ее рассматривают как пойкилодермическую форму лимфомы кожи. А.А. Каламкарян [1980] считал его начальной формой сосудистой атрофической пойкилодермии Якоби.

В то же время острый лихеноидный парапсориаз типа Мухи–Хабермана и хронический лихеноидный парапсориаз отечественные дерматологи, как правило, называли каплевидным парапсориазом с тремя вариантами течения: острым, подострым и хроническим, однако более правильно все-таки называть эти клинические формы лихеноидным парапсориазом.

В течение определенного периода редким вариантом лихеноидного (каплевидного) парапсориаза также считали лимфоматоидный папулез. Сторонники концепции, рассматривающие лимфоматоидный папулез как своеобразную форму острого лихеноидного парапсориаза, ссылались на клиническое сходство и одинаковую гистологическую картину, если не принимать во внимание наличие атипичных клеток при лимфоматоидном папулезе [Valentino L.A., Helwig E., 1973; Black M., 1981]. В настоящее время есть убедительные данные, что лимфоматоидный папулез и острый лихеноидный и вариолиформный парапсориаз — разные дерматозы [Kagr L., Horn T., 1994].

До сих пор включение лихеноидного парапсориаза в группу парапсориазов дискутабельно. И.М. Разнатовский считал его самостоятельным заболеванием с доброкачественным течением, несмотря на то что описывал в группе парапсориазов Брока [1982]. Этого мнения придерживаются и некоторые зарубежные дерматологи. Большинство же авторов относят его к парапсориазам [Weedon D., 1997; Weinberg J.M. et al., 2002].

Не существует единого мнения и в вопросе отношения лихеноидного парапсориаза к лимфомам кожи. Одни авторы рассматривают его как самостоятельное доброкачественное заболевание [Bowers S., Warshaw E.M., 2006; Nair Pradeep S., 2007], которое может трансформироваться в CD30-клеточную лимфому кожи или грибовидный микоз, при этом чаще (в 57%) в лимфому кожи переходит острый лихеноидный парапсориаз [Weinberg J.M. et al. 2002; Tomasini D. et al., 2002].

В типичных случаях лимфома развивается через несколько лет после установления диагноза лихеноидного парапсориаза. Существуют две основные группы злокачественных лимфом, ассоциированных с лихеноидным парапсориазом: грибовидный микоз и CD30+ анапластическая крупноклеточная лимфома, причем злокачественная трансформация не может быть предсказана на основании клинических или гистологических особенностей.

Существует также другая точка зрения, что лихеноидный парапсориаз — изначально лимфома кожи [Magro C. et al., 2002]. Авторы приводят в качестве доказательства выявляемую Т-клеточную клональность при иммуногенотипировании и исчезновение экспрессии клеточных антигенов CD5 и CD7, свидетельствующих о наличии аномального фенотипа.

Предполагают, что лихеноидный парапсориаз входит в спектр Т-клеточных дискразий, переходящих от поликлональных (реактивных) к моноклональным (опухолевым) популяциям через олигоклональные. По этой концепции, которая подразумевает, что развитие злокачественной лимфомы происходит в несколько этапов, появление олигоклональной Т-популяции гистологически и иммунофенотипически в недрах доброкачественной Т-пролиферации можно рассматривать как первый этап при канцерогенезе. Эти олигоклональные популяции могут быть следствием недостатка в локальном или общем иммунном надзоре или в механизмах, которые в норме регулируют Т-лимфоцитарные пролиферации. Позднее эти олигоклональные Т-лимфоцитарные популяции могут подвергнуться дополнительному генетическому повреждению, которое влечет за собой злокачественную трансформацию. Молекулярные основы этих добавочных генетических повреждений неизвестны.

Наряду с определением нозологического места лихеноидного парапсориаза исследователи пытались выявить этиологический фактор данного заболевания. В его развитии определенную роль играют вирусные агенты, среди которых можно отметить вирус Эпстайна–Барр, аденовирусы, парамиксовирусы, цитомегаловирусы; а также стрептококковая инфекция [Edwards B.L et al., 1989; Nair Pradeep S., 2007]. Доказательством этому могут служить предшествующие появлению парапсориаза некоторые инфекционные заболевания: грипп, ангина, ОРВИ, токсоплазмоз [Беренбейн Б.А., Студницин А.А., 1989; Каламкарян А.А. и др., 1989; Машкиллейсон А.Л., 1990]. В последних работах, посвященных этой проблеме, лихеноидный парапсориаз рассматривают как реакцию гиперчувствительности к инфекционным агентам.

Описаны наблюдения, когда пациенты лихеноидным парапсориазом имели различные дисфункции эндокринной системы и сопутствующие заболевания, в частности аутоиммунный гепатит, холецистопатии, хронический тонзиллит, тромбоцитопеническую пурпуру. Некоторые из этих заболеваний имеют аутоиммунную природу и способны вторично изменять иммунную функцию организма [Скрипкин Ю.К. и др., 1983].

В многочисленных наблюдениях отмечена повышенная ломкость сосудов при всех формах лихеноидного парапсориаза. Не вызывает сомнений тесная связь между патологическими изменениями печени и развитием изменений сосудистой стенки. Токсический капиллярит, наиболее клинически выраженный при остром течении заболевания, может развиваться в зависимости от степени поражения печени. И.В. Хамаганова и А.М. Колибрина [2000] выявили увеличение размеров печени у 19 из 27 обследованных пациентов с лихеноидным парапсориазом, при этом при остром течении, характеризующемся геморрагическими и некротизированными высыпаниями, отмечалась акустическая неоднородность ткани печени диффузного характера.

Некоторые авторы рассматривают лихеноидный парапсориаз как токсикоаллергическую реакцию на прием некоторых препаратов [Kawamura K. et al., 1999].

У больных выявляют циркулирующие иммунные комплексы, а в стенках сосудов очагов поражения – иммуноглобулины.

О.К. Шапошников и Н.В. Деменкова [1974], И.М. Разнатовский [1977] считают его формой аллергического васкулита, но проведенные иммунологические исследования не подтвердили принадлежность лихеноидного парапсориаза к ним. Многие зарубежные дерматологи также расценивают его как лимфоцитарный васкулит, однако Naseman T. и соавт. [1966] обнаружили признаки васкулита только у 10% подобных больных.

Парапсориаз лихеноидный острый Мухи–Хабермана

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Развивается в любом возрасте, но несколько чаще встречается у людей среднего и юношеского возраста после перенесенных различных инфекционных заболеваний. Вместе с тем язвенно-некротический вариант с лихорадкой часто встречается у детей и подростков.

Развивается всегда остро. Появлению сыпи иногда предшествует продромальный период в виде повышения температуры тела до 37–38 °С и общей слабости. Клиническая картина отличается истинным и ложным полиморфизмом высыпаний. Они появляются внезапно в виде оспенноподобных пустул и отечных розовых папул 5–10 мм в диаметре, в центре которых образуется пузырек с геморрагическим содержимым.

Высыпания распространенные, занимают значительные участки кожного покрова на туловище и конечностях, в том числе на лице, кистях, стопах, иногда на волосистой части головы. Редко поражаются слизистые оболочки рта и половых органов, где появляются беловатые, резко очерченные папулы (рис. 12-3).

Полостные элементы довольно быстро трансформируются в буровато-черные некротические корочки. После отторжения корок и рассасывания узелков на их месте остаются пигментации и оспенноподобные («штампованные») рубчики.

Наряду с описанными проявлениями могут быть выявлены папулы, типичные для хронической формы лихеноидного парапсориаза с характерной для него триадой. Располагаются такие элементы чаще на внутренней поверхности плеч.

Заболевание протекает циклически. Появление свежих высыпаний может сопровождаться жжением и болью. В результате неодновременного возникновения и эволюции сыпи клиническая картина выглядит достаточно пестрой



Рис. 12-3. Парапсориаз лихеноидный острый Мухи–Хабермана.

[Елькин В.Д., Митрюковский Л.С., 2000]. Высыпания спонтанно регрессируют в период от нескольких недель (4–6) до 6 мес либо полностью без последующих рецидивов, либо заболевание переходит в хроническую форму лихеноидного парапсориаза. По данным некоторых авторов, возможна трансформация в лимфому кожи [Weinberg J.M. et al., 2002; Tomasini D. et al., 2002].

В лабораторных показателях у некоторых больных отмечают увеличение СОЭ и гипергаммаглобулинемию.

Язвенно-некротическая болезнь с лихорадкой Мухи–Хабермана протекает более остро, иногда молниеносно, у взрослых нередко заканчиваясь летально [Cozzio A. et al., 2004]. В клинической картине присутствуют признаки острого лихеноидного парапсориаза, но превалируют язвенно-некротические элементы. Помимо описанной локализации, также поражаются шея и складки: паховые, локтевые, акселлярные [Yang C. et al., 2003]. На поверхности высыпаний быстро формируются струпы, при отторжении которых образуются рубцы.

Для этой формы характерны высокая температура тела (до 39–40 °С), лимфаденопатия, поражение суставов, абдоминальные боли, резко ухудшается общее самочувствие. В анализах крови с первых дней болезни наблюдают увеличение СОЭ, лейкоцитоз, гипохромную анемию. Часто обнаруживают положительный С-реактивный белок, повышение активности печеночных ферментов, гипопротеинемию. В последних работах был выявлен высокий уровень в сыворотке крови фактора некроза опухоли (ФНО) α [Lopez-Estebaranz J.L. et al., 1993; Miyamoto T. et al., 2003].

Могут присоединяться энтериты и интерстициальная пневмония. Смерть часто наступает от тромбоза сосудов, приводящего к гангренизации внутренних органов [Malnar T. et al., 2006].

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Эпидермис отечен, наблюдают его утолщение, очаговый паракератоз, вакуолизацию и дистрофические изменения клеток шиповатого слоя, нередко с образованием внутриэпидермальных пузырьков и очажков некроза, а также ретикулярной дистрофии с экзоцитозом лимфоидных и гистиоцитарных элементов.

В дерме выявляют лимфоидно-гистиоцитарный инфильтрат с примесью единичных нейтрофилов, располагающийся как периваскулярно, так и сливающийся. Значительные изменения обнаруживают в сосудах в виде васкулита, периваскулита с диапедезом эритроцитов, иногда тромбоза и некротических изменений в сосудистых стенках. Капилляры окружены и пропитаны малыми лимфоцитами, отмечают пролиферацию их эндотелия.

При язвенно-некротической болезни с лихорадкой наряду с перечисленными явлениями выявляют некроз кератиноцитов, выраженный спонгиоз, присутствие эритроцитов в дермальном инфильтрате [Kawamura K. et al., 1999].

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз острого лихеноидного парапсориаза основан на характерных клинических и гистологических признаках заболевания, а также течении процесса с острым началом. Однако в некоторых случаях требуется проведение дифференциальной диагностики с ветряной оспой.

Отличительный признак острого лихеноидного парапсориаза — редкая локализация высыпаний на волосистой части головы и лице, в то время как первые высыпания при оспе появляются часто именно в этих местах. Для ветряной оспы в отличие от острого парапсориаза характерны частое вовлечение в процесс слизистой оболочки, отсутствие в клинической картине папул, геморрагических узелков и папулонекротических элементов, свойственных острому парапсориазу,

а также быстрое разрешение высыпаний с полным регрессом (в течение нескольких дней).

Клинически острый лихеноидный парапсориаз Мухи–Хабермана может также напоминать лимфоматоидный папулез, папулонекротический ангиит и папулонекротический туберкулез, поэтому дифференциальную диагностику необходимо проводить и с перечисленными выше заболеваниями. Несмотря на большое сходство этих заболеваний, решающую роль в их диагностике играют результаты гистологического исследования (табл. 12-1).

Таблица 12-1. Клинико-морфологические дифференциально-диагностические критерии лимфоматоидного папулеза, папулонекротического ангиита, папулонекротического туберкулеза кожи и острого лихеноидного парапсориаза

Критерии	Лимфоматоидный папулез	Папулонекротический ангиит	Папулонекротический туберкулез кожи	Острый лихеноидный парапсориаз
Пол	Чаще женский	Чаще мужской	Чаще женский	Чаще мужской
Возраст	Любой	Средний	Молодой и средний	Молодой
Манифестация	Без видимых причин	После инфекций или приема лекарств	После острых инфекций	После острых инфекций
Связь с сопутствующей патологией	Отсутствует	Аллергические, аутоиммунные, сосудистые заболевания	Туберкулезное поражение внутренних органов	Сосудистая патология
Клинические проявления	Папулы, везикулы, некроз, «штампованные рубчики»	Папулы, пятна, некроз, «штампованные рубчики»	Папулы-бугорки, псевдопустулы, некроз, «штампованные рубчики»	Папулы, варицелеподобные везикулы, некроз, феномен облатки, «штампованные рубчики»
Течение	Многолетнее доброкачественное со спонтанным регрессом и рецидивами	Хроническое с обострениями	Без лечения длительное	Острое, редко с переходом в хроническое
Гистологические признаки	Эпидермотропизм, лимфоидный инфильтрат с атипичными клетками, васкулит	Полиморфный инфильтрат из нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов, васкулит, лейкокластоклазия	Акантоз, паракератоз, очаги некроза, окруженные инфильтратом туберкулоидного характера	Вакуольная дегенерация клеток ростового слоя, очаги некроза, периваскулярная инфильтрация из лимфоцитов и нейтрофилов

Как видно из таблицы, при всей схожести клинических проявлений папулонекротического ангиита, папулонекротического туберкулеза кожи, лимфоматоидного папулеза и острого лихеноидного парапсориаза Мухи–Хабермана последний отличается прежде всего острым течением с редким переходом в хроническую форму, но основные отличия все-таки выявляют при гистологическом исследовании.

ЛЕЧЕНИЕ

Перед началом лечения больных необходимо обследовать для выявления очагов хронической инфекции и сопутствующих заболеваний, с последующей их коррекцией. Однако независимо от результатов обследования чаще лечение начинают антибиотиками широкого спектра действия (эритромицин, тетрациклин) в дозе не менее 1 000 000–2 000 000 ЕД в сутки в течение 15–20 дней.

Эффективное средство лечения острого лихеноидного парапсориаза — препараты никотиновой кислоты и ее сочетания с аскорутином* [Скрипкин Ю.К., 1996].

Хороший эффект отмечен от ксантинола никотината: теоникол*, компламин* [Каламкарян А.А. и др., 1980].

И.М. Разнатовский [1982] рекомендовал назначать таким больным комплексную терапию, включающую препараты кальция, аскорбиновую кислоту, рутозид (рутин*), глюкокортикоиды, причем эффективность усиливается при использовании их в виде инъекций. Целесообразно назначать преднизолон в дозе 30–35 мг в сутки или другие препараты в течение непродолжительного времени (10–12 дней) с последующим постепенным снижением суточной дозы (на 5 мг каждые 3–5 дней) до полной отмены [Машкиллейсон А.Л., 1980].

Несмотря на возможную связь лихеноидного парапсориаза с вирусами, применение противовирусных препаратов обычно не приносит ощутимых результатов.

Наружную терапию обычно не применяют, но в том случае, когда ее используют, предпочтение отдают глюкокортикоидным мазям.

Большие сложности возникают при лечении язвенно-некротического варианта острого лихеноидного парапсориаза с лихорадкой. В подобных случаях назначают иммуносупрессивную терапию, часто в больших дозах: глюкокортикоиды, метотрексат и циклоспорин [Ito N. et al., 2003; Kim H.S. et al., 2007]. Хорошие результаты получены при применении антибиотиков (эритромицина и тетрациклина), но в тяжелых случаях к ним присоединяют системные глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон) или метотрексат [Bordel Gomez M. et al., 2007]. Получены сообщения об успешном лечении ацикловиром [Aytekin S. et al., 2005], большими дозами иммуноглобулина человека [Korppi M. et al., 1993] и дапсона [Maekawa Y. et al., 1994].

Учитывая, что у больных данной формой парапсориаза обнаружена повышенная концентрация в сыворотке крови ФНО-α, были предложены методы лечения его антагонистами [Tsianakas A., Hoeger P., 2005].

Парапсориаз лихеноидный хронический

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Встречается в молодом возрасте, чаще у мужчин, но могут болеть дети и пожилые люди. Первые высыпания выявляют в весенне-осенний и зимний период, что позволяет предположить определенную роль переохлаждения и обострения очагов хронической инфекции. Характеризуется появлением лентикулярных папул, располагающихся на коже боковых поверхностей туловища и переднебоковых поверхностей конечностей, в области крестца, в верхней части спины. Ладони, подошвы, лицо и волосистая часть головы обычно не поражаются.

Папулы имеют вначале светло-розовую, а в последующем — красновато-синюшную или бурую окраску, округлые очертания, полусферическую форму, плотноватую консистенцию и гладкую поверхность. При поскабливании папул при видимом отсутствии на ее поверхности чешуек появляется незначительное отрубевидное шелушение (симптом «скрытого шелушения»), а при более интенсивном поскабливании элементов образуются точечные кровоизлияния (симптом «пурпуры»). Спустя несколько дней на поверхности папул появляются плотно прикрепленные в центре и несколько отстающие по периферии сероватые чешуйки, которые легко снимаются целиком, не ломаясь (симптом «облатки»).

Одновременно с папулами иногда возникают едва заметные бледно-розовые пятна, нередко покрытые пластинчатыми чешуйками. Сыпь становится более заметной после согревания кожи.

Высыпания локализуются симметрично, не равномерно, в большем или меньшем количестве в указанных местах, не имеют тенденции к группировке и слиянию.

После полного разрешения папулы на ее месте остается белесоватая чешуйка, плотно сидящая в центре и отстающая по периферии, напоминающая коллоидную пленку (симптом «коллоидной пленки»). На месте разрешившихся элементов могут оставаться гиперпигментация или лейкодерма. Заболевание протекает без субъективных ощущений и нарушений общего состояния.

Течение длительное, с улучшением в летний период и рецидивами в холодное время года. Описаны как спонтанное излечение после многолетнего течения заболевания, так и переход в лимфому кожи.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

В эпидермисе выявляют выраженный паракератоз, различной степени акантоз, иногда — спонгиоз и гиперкератоз, что может напоминать себорейную экзему или псориаз. Однако для парапсориаза характерна вакуольная дистрофия базальных клеток эпидермиса и незначительный экзоцитоз клеток инфильтрата (лимфоцитов).

При хроническом лихеноидном парапсориазе инфильтрат менее плотный и более поверхностный. Скудные периваскулярные инфильтраты с едва различимыми признаками лимфоцитарного васкулита могут содержать единичные экстравазатные эритроциты.

В длительно существующих высыпаниях отмечают слабый фиброз сосочкового слоя, присутствие единичных меланофагов и дегенеративных кератиноцитов.

И.М. Разнатовский [1982] при этой форме находил значительные изменения в стенках сосудов поверхностной сети и периваскулярную, муфтообразную, преимущественно лимфоцитраную инфильтрацию. Однако проведенные иммунологические исследования не подтвердили принадлежность его к аллергическим васкулитам.

Muhabauer J.E. и соавт. [1984] обнаружили, что в инфильтрате большинство клеток — Т-лимфоциты с преобладанием Т-супрессоров, что позволяет предположить важную роль клеточно-опосредованных иммунных реакций в гистогенезе заболевания.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В большинстве случаев диагноз не вызывает сомнений, его выставляют на основании клинической картины, иногда прибегают к гистологическому исследованию.

Хронический лихеноидный парапсориаз дифференцируют от псориаза и вторичного сифилиса. Псориатические высыпания отличаются от парапсориаза наличием папул различной величины, более инфильтрированных, покрытых серебристыми чешуйками, склонных к периферическому росту с образованием крупных бляшек. Типичная локализация высыпаний при псориазе — разгибательные поверхности конечностей и волосистая часть головы, что не характерно для парапсориаза. Для псориаза характерна псориатическая триада: феномены стеаринового пятна, терминальной пленки и точечного кровотечения, в то время как при лихеноидном парапсориазе выявляют симптомы «скрытого шелушения», «облатки» и «пурпуры».

В отличие от папул при хроническом лихеноидном парапсориазе сифилитические папулы имеют более выраженный инфильтрат в основании и, соответственно, плотность, более насыщенный цвет (медно-красный) и характерное шелушение в виде «воротничка Биетта».

При постановке окончательного диагноза помогают серологические реакции, позволяющие исключить или подтвердить наличие сифилиса.

ЛЕЧЕНИЕ

Так же как и при остром лихеноидном парапсориазе, в комплексную терапию хронической формы наряду с инъекционными формами витаминов группы В (тиамином и пиридоксином) и аскорбиновой кислотой включают препараты никотиновой кислоты. При этой форме парапсориаза также применяют антибиотики широкого спектра, в основном тетрациклины. Многие дерматологи отмечают выраженный эффект от назначения метотрексата или циклоспорина [Griffiths J.K., 1998].

С успехом применяют некоторые методы фототерапии, в частности облучение ультрафиолетовыми лучами (зоны А и Б). Наиболее эффективный метод — терапия псорален ультафиолетовым излучением зоны А [Машкиллейсон А.Л., 1990; Gardio K. et al., 2003; Panse I. et al., 2004]. Местные средства не используют, но появились сообщения об успешном лечении такролимусом [Simon D. et al., 2004].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Довжанский С.И., Шерстнева В.Н. Фотохимиотерапия (ПУВА) — клинико-экспериментальные данные и результаты лечения при хронических дерматозах // Вестник дерматологии и венерологии. — 1983. — № 3. — С. 11–14.

Каламкарян А.А., Сыч Л.И., Оразымбетова Ж.А. Клинические, гистоморфологические, гистохимические, терапевтические аспекты парапсориаза // Вестник дерматологии и венерологии. — 1980. — № 6. — С. 3–8.

Касумбейли Х.Г. Материалы к изучению различных клинических форм парапсориаза // Сов. мед. — 1959. — № 9. — С. 77–82.

Машкиллейсон А.Л. Лечение кожных болезней: Руководство для врачей. — М., 1990. — 371 с.

Оразымбетова Ж.А. К вопросу о гистологических и метаболических процессах в пораженной коже при бляшечном парапсориазе // Вестник дерматологии и венерологии. — 1977. — № 11. — С. 15–21.

Потекаев Н.С., Захарова О.Ю., Владимиров В.В. Катамнестические данные при бляшечном парапсориазе // Сборник научных трудов «Современные методы диагностики и терапии дерматозов». — М., 1984. — С. 7–41.

Разнатовский И.М. Гистопатология и иммунология парапсориазов // Актуальные вопросы иммунодерматологии. — Л., 1980. — С. 43–49.

Разнатовский И.М., Домасева Т.В. Иммунологическая реактивность у больных бляшечным парапсориазом и пятнисто-шелушашейся формой первичного ретикулеза кожи // Актуальные вопросы иммунодерматологии. — Л., 1978. — С. 49–52.

Самцов А.В., Барбинов В.В., Казаков Д.В. Гистологические дифференциально-диагностические признаки раннего грибовидного микоза и мелкобляшечного парапсориаза, установленные с помощью экспертной системы // Журнал дерматовенерологии и косметологии. — 1998. — № 1. — С. 12–23.

Хамаганова И.В., Колибрина А.М. Некоторые аспекты патологии внутренних органов при каплевидном парапсориазе // Терапевтический архив. — 2000. — Том 72. — № 10. — С. 72–73.

Шапошников О.К., Разнатовский И.М. Курортные факторы в терапии бляшечного парапсориаза // Вопросы дерматокурортологии. — Пятигорск, 1983. — С. 19–20.

Arrighi F. Parapsoriasis en plaques et psychose // Bull. Soc. Franc. Syph. — 1955. — Vol. 62. — P. 208–209.

Aydogan K., Karadogan S.K., Tunali S. et al. Narrowband UVB phototherapy for small plaque parapsoriasis // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2006. — Vol. 20(5). — P. 573–577.

Bernier C., Nguyen J.M., Quereux G. et al. CD13 and TCR clone: markers of early mycosis fungoides // Acta. Derm. Venereol. — 2007. — Vol. 87(2). — P. 155–159.

Black M.M. «Classical»: Lymphomatoid papulosis: a variant of pityriasis lichenoides // Am. J. Dermatopathol. — 1981. — Vol. 3. — P. 175–176.

Bonvalet D., Colan-Gohm K., Belaich S. et al. The difference form of parapsoriasis en plaques // Ann. Dermatol. Venerol. — 1977. — Vol. 104 (1). — P. 18–25.

Bordel Gomez M., Santos Duran J.C., Sanchez Estella J. et al. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (Mucha-Habermann disease) // An. Pediatr. — 2007. — Vol. 66 (1). — P. 98–100.

Bowers S., Warshaw E.M. Pityriasis lichenoides and its subtypes // J. Am. Acad. Dermatol. — 2006. — Vol. 55 (4). — P. 557–572.

Brocq L. Les erythrodermies pityriasiques en plaques disseminees // Rev. Gen. Clin. Therap. — 1897. — Vol. 11 (37). — P. 577–580.

Brocq L. Les parapsoriasis // Ann. Dermatol. Syph. — 1902. — N 3. — P. 433–468.

Burg G., Dummer R. Small plaque parapsoriasis is an «abortive cutaneous T-cell lymphoma» and is not mycosis fungoides // Arch. Dermatol. — 1995. — Vol. 131. — P. 336–338.

Burg G., Dummer R., Nestle F.O. et al. Cutaneous lymphomas consist of a spectrum of nosologically different entities including mycosis fungoides and small plaque parapsoriasis // Arch. Dermatol. — 1996. — Vol. 132. — P. 567–572.

Cerio R., MacDonald D.M. Benign cutaneous lymphoid infiltrates // J. Cutan. Pathol. — 1985. — Vol. 12. — P. 442–452.

Cozzio A., Hafner J., Kempf W. Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease with clonality: a cutaneous T-cell lymphoma entity? // J. Am. Acad. Dermatol. — 2004. — Vol. 51. — P. 1014–1017.

Edwards B.L., Bonagura V.R., Valacer D.J., Ilowite N.T. Mucha-Habermanns disease and arthritis: possible association with reactivated Epstein-Barr virus infection // J. Rheumatol. — 1989. — Vol. 16 (3). — P. 387–389.

Gardio K., Mahnke N., Megahed M. et al. PUVA therapy of severe-course pityriasis lichenoides et varioloformis acuta // Hautarzt. — 2003. — Vol. 54 (19). — P. 984–985.

Gerbert S., Raulin C., Ockenfels H.M. et al. Excimer-laser (308 nm) treatment of large plaque parapsoriasis and long-term follow-up // Eur. J. Dermatol. — 2006. — Vol. 16 (2). — P. 198–199.

Grema H., Raulin C. The eximer laser in dermatology and esthetic medicine // Hautarzt. — 2004. — Vol. 55 (1). — P. 48–57.

Griffiths J.V. Successful long-term use of cyclosporine A in HIV-induced pityriasis lichenjides chronica // J Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol. — 1998. — Vol. 1. — P. 396–397.

Haeffner A.C., Smoller B.R., Zepter K., Wood G.S. Differentiation and clonality of lesional lymphocytes in small plaque parapsoriasis // Afch. Dermatol. — 1995. — Vol. 131 (3). — P. 321–324.

Herzinger T., Degitz K., Plewig G. et al. Treatment of small plaque parapsoriasis with narrow-band (311 nm) ultraviolet B: a retrospective study // Clin. Exp. Dermatol. — 2005. — Vol. 30 (4). — P. 379–381.

Hofer A., Cerroni L., Kerl H., Wolf P. Narrowband (311-nm) UV-B therapy for small plaque parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides // Arch. Dermatol. — 1999. — Vol. 135 (11). — P. 1377–1380.

Ito N., Ohshima A., Hashizume H. et al. Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease managed with methylprednisolone semipulse and subsequent methotrexate therapies // J. Am. Acad. Dermatol. — 2003. — Vol. 49 (6). — P. 1147–1148.

Karp D.L., Horn T.D. Lymphomatoid papulosis // J. Am. Acad. Dermatol. — 1994. — Vol. 30. — P. 379–395.

Kawamura K., Tsuji T., Kuwabara Y. Mucha-Habermann disease-like eruptions due to Tegafur // J. Dermatol. — 1999. — Vol. 26 (3). — P. 164–167.

Klemke C.D., Dippel E., Dembinski A. et al. Clonal T cell receptor gamma-chain gene rearrangement by PCR-based GeneScan analysis in the skin and blood of patients with parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides // J. Pathol. — 2002. — Vol. 197 (3). — P. 348–354.

Korppi M., Tenhola S., Hollmen A. Mucha-Yabermann disease: a diagnostic possibility for prolonged fever associated with systemic and skin symptoms // Acta. Paediatr. — 1993. — Vol. 82 (6–7). — P. 627–629.

Lambert W.C. The nosology of parapsoriasis // J. Am. Acad. Dermatol. — 1981. — Vol. 5 (4). — P. 373–395.

Lopez-Estebaranz J.L., Vanaclocha F., Gil R. et al. Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease // J. Am. Acad. Dermatol. — 1993. — Vol. 29 (5). — P. 903–906.

Maekawa Y., Nakamura T., Nogami R. Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermanns disease // J. Dermatol. — 1994. — Vol. 21(1). — P. 46–49.

Magro C., Crowson A.N., Kovatich A., Burns F. Pityriasis lichenoides: a clonal T-cell lymphoproliferative disorder // Hum. Pathol. — 2002. — Vol. 33 (8). — P. 788–795.

Malnar T., Milavec-Puretic V., Rados J. Febrile ulceronecrotic pityriasis lichenjides et valioliformis acuta with fatal outcome // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2006. — Vol. 20 (3). — P. 303–307.

McMillan E.M., Vasik R., Donalson M. et al. Immuno-electron microscopy of cell in large plaque parapsoriasis // J. Cutan. Pathol. — 1981. — Vol. 8 (5). — P. 385–392.

Miyamoto T., Takayama N., Kitada S. et al. Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease: a case report and a review of the literature // J. Clin. Pathol. — 2003. — Vol. 56 (10). — P. 795–797.

Morita A., Takashima A., Nagai M., Dall Acqua F. Treatment of a case of mycosis fungoides and one of parapsoriasis en plaque with topical PUVA using a monofunctional furocoumarin derivative, 4,6,4,-trimethylangelicin // J. Dermatol. — 1990. — Vol. 17 (9). — P. 545–549.

Nair Pradeep S. A clinical and histopathological study of pityriasis lichenjides // Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol. — 2007. — Vol. 73 (2). — P. 100–102.

Orfanos C.E., Tsabaos D. Die Ultrastruktur der Parapsoriasis-Effloreszenzen // Z. Hautkr. — 1982. — Vol. 57 (16). — P. 1209–1224.

Panse I., Bourrat E., Rybojad M., Morel P. Photochemotherapy for pityriasis lichenjides: 3 cases // Ann. Dermatol. Venereol. — 2004. — Vol. 131 (2). — P. 201–203.

Simon D., Boudny C., Nieverqelt H. et al. Successful treatment of pityriasis lichenoides with topical tacrolimus // Br. J. Dermatol. — 2004. — Vol. 150 (5). — P. 1033–1035.

Tamagawa R., Katoh N., Shimazaki C. Lymphoma with large-plaque parapsoriasis treated with PUVA // Eur. J. Dermatol. — 2005. — Vol. 15 (4). — P. 265–267.

Tasic S., Stojanovic S., Poljacki M., Vuckovic N. Small-plaque parapsoriasis: case report // Med. Pregl. — 2001. — Vol. 54 (5–6). — P. 278–281.

Tomasini D., Zampatti C., Palmedo G. et al. Cytotoxic mycosis fungoides evolving from pityriasis lichenoides chronica in a seventeen-year-old girl. Report of a case // Dermatology. — 2002. — Vol. 205 (2). — P. 176–179.

Tsianakas A., Hoeger P. Transition of pityriasis lichenoides et varioliformis acuta to febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease is associated with elevated serum tumor necrosis factor-alpha // Br. J. Dermatol. — 2005. — Vol. 152 (4). — P. 794–799.

Vakeva L., Sarna S., Vaalasti A. et al. A retspective study of the probability of the evolution of parapsoriasis en plaques into mycosis fungoides // Acta. Dermatol. Venereol. — 2005. — Vol. 85 (4). — P. 318–323.

Valentino L.A., Helwig E.B. Lymphomatoid papulosis // Arch. Pathol. — 1973. — Vol. 96. — P. 409–416.

Weedon D. Skin pathology. — Churchill Livingstone, 1997. — 343 p.

Weinberg J.M., Kristal L., Chooback L. et al. The clonal nature of pityriasis lichenoides // Arch. Dermatol. — 2002. — Vol. 138 (8). — P. 1063–1068.

Westphal H., Walther A. Phototherapy of parapsoriasis. // Dermatol. Monatsschr. – 1989. – Vol. 175 (9). – P. 555–560.

Wiskemann A. Strahlenbehanlung der Psoriasis und Parapsoriasis // Z. Hautkr. – 1982. – Vol. 57 (18). – P. 1317–1324.

Yang C., Lee J.Y., Chen W. Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease with extensive skin necrosis in intertriginous areas // Eur. J. Dermatol. – 2003. – Vol. 13 (5). – P. 493–496.

Глава 13

Панникулиты

Панникулит — воспаление подкожной жировой клетчатки, развивающееся в жировых дольках или в междольковых перегородках. Выделяют более 10 разновидностей панникулитов. Самая частая форма панникулита, встречающаяся более чем в половине случаев, — спонтанный панникулит.

Спонтанный панникулит — дерматоз, имеющий множество синонимов, среди которых: идиопатический панникулит Вебера–Крисчена, панникулит нодулярный Пфайфера–Вебера–Крисчена, узловатый панникулит, рецидивирующий лихорадочный ненагнаивающийся панникулит, гиподермит атрофический, стеатонекроз, олеома, генерализованный липогранулематоз. Наиболее часто заболевание описывают под названием болезнь Пфайфера–Вебера–Крисчена.

В 1892 г. немецкий бактериолог В. Пфайфер впервые описал некроз жировой ткани лица и назвал его «липогранулематоз». В последующем образование узлов обнаруживали на молочных железах, верхних и нижних конечностях. Появление узлов в подкожной жировой клетчатке сопровождалось прогрессирующей слабостью, а исходом заболевания была атрофия пораженных тканей.

Детальное описание подобных изменений, происходящих в жировой ткани, представил английский врач Ф. Вебер в 1925 г., назвавший этот патологический процесс «рецидивирующим ненагнаивающимся узловатым панникулитом» с фагоцитозом подкожных жировых клеток. Таким образом, Ф. Вебер первым отметил тенденцию кожного процесса к рецидивам. Три года спустя американский врач Г.Э. Крисчен включил лихорадку в облигатные проявления синдрома.

С тех пор в зарубежной литературе появлялись многочисленные описания случаев панникулита, большинство из которых посвящено кожным формам заболевания, реже встречаются работы, в которых описаны изменения жировой ткани во внутренних органах, морфологически сходные с изменениями в подкожной клетчатке. Например, T.C. Gilchrist и L.M. Keton описали «уникальный случай атрофии жировой ткани после поглощения жира большими фагоцитными клетками — макрофагами».

В отечественной литературе наибольшее число работ, посвященных изучению морфологии панникулитов, принадлежит А.И. Абрикосову. А.И. Абрикосов, С.П. Шуенинов и С.В. Гольдберг наблюдали изменения в подкожной клетчатке в виде узлов, возникающих на местах инъекций камфоры у больных тифом еще в период гражданской войны. Позднее В.Г. Гаршин отмечал появление аналогичных узлов не только в местах инъекций масляных растворов камфоры, но и на отдаленных участках кожи.

Дальнейшие наблюдения показали, что узлы возникали у больных спустя несколько месяцев и даже лет после перенесенного сыпного тифа и локализовались на участках кожи, не связанных с инъекциями. Эти «опухолевидные узелковые разрастания грануляционной ткани, рассасывающей жир», А.И. Абрикосов обозначил термином «олеогранулема». Он разработал классификацию олеогранулем, которая почти полностью совпадала с классификациями панникулитов, появившимися позднее.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Единой классификации панникулитов не существует. Панникулиты искусственно подразделяют на кожные и висцеральные, предлагая для них различные названия: панникулит Вебера–Крисчена (рис. 13-1) для кожного варианта (при отсутствии лихорадки его называют спонтанный панникулит Ротманна–Макаи), системная болезнь Вебера–Крисчена, или системный узловатый панникулит, при поражении висцеральных органов [Milner J., Mitchinson M.J., 1965]. Выделяют также «мезентериальный панникулит» при поражении брыжейки [Ogden W.W. et al., 1965]. Ниже представлена одна из классификаций панникулитов (табл. 13-1).

Таблица 13-1. Классификация панникулитов в зависимости от триггерного фактора [Braun-Falco O., Plewig G. et al., 1996]

Группы факторов	Разновидности панникулитов
Ангииты: узловатая эритема	Острая. Хроническая (нодулярный васкулит)
Диффузные болезни соединительной ткани	Эритематоз. Склеродермия
Инфекционные	Туберкулез
Физические	Низкая температура. Инъекции. Травмы. Искусственное воздействие
Обменные	Панкреатит. Подагра. Кальциноз. Дефицит α_1-антитрипсина
Пролиферативные	Лимфома. Лейкозы. Опухолевые. Метастатические
Прочие	Медикаментозный. Эозинофильный. Болезнь Вебера–Крисчена

ПАТОГЕНЕЗ

Исходя из патогенеза можно выделить две большие группы панникулитов: специфические и неспецифические. Среди них различают ферментативные панникулиты, которые обусловлены воздействием панкреатических ферментов (липазы, трипсина, амилазы) или наследственным дефицитом α_1-антитрипсина — ингибитора α_1-протеазы [Bleumink E., 1985; Klokke A.A., Lochampt F. et al., 1985; Dahl P.R., Su W.P. et al., 1995].

Иммунологические панникулиты развиваются на основе различных васкулитов. Например, синдром Ротманна–Макаи нередко оказывается вариантом течения глубокой узловатой эритемы (рис. 13-2). Эту форму спонтанного панникулита описали М. Ротманн (1894) и Е. Макаи (1928). В 1894 г. М. Ротманн описал случай, при котором высыпания локализовались на нижних конечностях и груди.



Рис. 13-1. Панникулит Вебера–Крисчена.

при этом никаких изменений внутренних органов не выявили. Некоторые авторы доказывают, что существует определенная взаимосвязь между спонтанным панникулитом и аутоиммунными заболеваниями, поскольку в крови больных спонтанным панникулитом находят циркулирующие комплексы IgM [Panush R.S. et al., 1985; Solans R. et al., 2002].

Панникулит с дефицитом комплемента, помимо низкой концентрации компонентов системы комплемента в плазме крови, сопровождается IgE-парапротеинемией, недостаточностью С1-эстеразы, а при волчаночном панникулите в 70% случаев выявляют отложения IgG и С3 в зоне базальной мембраны [Cribier B., 2005; Massone C. et al., 2005].

В качестве пускового механизма в возникновении панникулитов рассматривают роль различных инфекций, травм, лекарственной непереносимости. Например, стероидный вариант, наблюдаемый у детей через 1–2 нед после прекращения глюкокортикоидной терапии. Холодовой панникулит появляется после воздействия низких температур, а искусственный развивается от введения различных препаратов. Эозинофильный панникулит считают проявлением неспецифической реакции при ряде кожных и системных заболеваний (при укусах насекомых, инъекциях). Кристаллический панникулит обусловлен отложением микрокальцинатов при гиперкальциемии, гиперурикемии.

Панникулиты как проявления диффузных болезней соединительной ткани встречаются при красной волчанке и склеродермии. Люпус-панникулит – глубокая форма красной волчанки, которую в последнее десятилетие рассматривают как одну из сравнительно редких. При



Рис. 13-2. Панникулит Ротманна–Макаи.

склеродермии поражение подкожной жировой клетчатки и кожного покрова носит стадийный характер: от плотного отека и индурации к атрофии тканей [Гусева Н.Г., 2002; Лосева В.А. и др., 2001].

Большое значение в патогенезе спонтанного панникулита отводят нарушениям процессов перекисного окисления липидов. Перекисное окисление — один из естественных путей метаболизма липидов. Данные процессы в организме не изолированы, они находятся под контролем антиоксидантных систем, обеспечивающих уровень перекисей липидов в пределах физиологической нормы. Ускорение окислительных превращений липидов приводит к накоплению в органах и тканях высокотоксичных промежуточных продуктов окисления. Они ингибируют активность ряда ферментов, изменяют проницаемость клеточных мембран, вызывая дегенерацию клеточных структур, приводя к гибели клеток. Компоненты «некротизированных» клеток становятся антигенами, что стимулирует продукцию антител и вызывает нарушение иммунного гомеостаза. Одновременно это сопровождается уменьшением содержания различных антиоксидантов, в частности α-токоферола — одного из самых мощных природных антиоксидантов [Вербенко Е.В., 1976].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

С клинической точки зрения панникулиты — дерматозы, при которых основным морфологическим элементом служит узел, залегающий в подкожной жировой клетчатке. Узлы могут локализоваться на разной глубине и практически на любом участке кожного покрова. Однако у большинства больных узлы располагаются на нижних и верхних конечностях, ягодицах, реже — на груди и молочных железах, животе, кистях, лобке, щеках. Они редко бывают единичными, чаще имеют диссеминированный, множественный характер.

Клиническая картина спонтанного панникулита напоминает начало острого инфекционного заболевания или так называемую сывороточную болезнь [Albrectsen B., 1960]. Инкубационный период отсутствует, заболевание начинается с недомогания, головной боли, иногда болей в мышцах, суставах и сопровождается лихорадкой различной выраженности (температура тела 37–40 °С). Заболевание протекает приступообразно с ремиссиями разной продолжительности. Для спонтанного панникулита патогномонична триада симптомов: лихорадка, наличие чрезвычайно болезненных узлов, тенденция к рецидивам.

Следует отметить, что узлы располагаются изолированно, иногда они сливаются в конгломераты различного размера, образуя на поверхности обширные опухолевидные очаги с неровной, бугристой поверхностью и расплывчатыми границами. Узлы обычно не вскрываются, при рассасывании на их месте остаются участки атрофии или западения (рис. 13-3). В некоторых случаях на поверхности отдельных узлов или конгломератов появляется флюктуация, узлы вскрываются, выделяя желтоватую пенистую массу. Впервые эту форму спонтанного панникулита описал Б. Шаффер (1938).

Различают три разновидности кожных проявлений спонтанного панникулита: узловатую, бляшечную и инфильтративную, выступающие последовательными стадиями процесса. Такое подразделение отчасти условно, так как на практике часто встречается смешанная форма заболевания.

- При узловатой форме единичные и множественные узлы от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров в диаметре располагаются изолированно друг от друга, не сливаются, имеют четкие границы. Окраска элементов варьирует от цвета нормальной кожи до ярко-розовой в зависимости от глубины расположения в подкожной клетчатке.
- При бляшечной форме отдельные узлы, сливаясь в конгломераты различного размера, занимают иногда всю поверхность голени, бедра, плеча, что



Рис. 13-3. Спонтанный панникулит.

может приводить к отеку и выраженной болезненности вследствие сдавления сосудисто-нервных пучков. Поверхность таких бляшек-конгломератов бугристая, границы их расплывчаты, консистенция плотноэластическая, доходящая иногда до склеродермоподобной. Цвет конгломератов от розового до синюшно-багрового.

- При инфильтративной форме панникулита на поверхности отдельных узлов или конгломератов появляется флюктуация, цвет очагов становится ярко-красным или багровым. Очаги принимают вид опухолевидных инфильтратов, но в отличие от последних при вскрытии отделяют желтоватую пенистую массу. Больным часто выставляют диагноз «абсцесс» или «флегмона», хотя при вскрытии очагов обычного гнойного содержимого не получают.

Длительность заболевания колеблется от нескольких недель до нескольких десятков лет. Она не определяет характера течения болезни и не может служить дифференциально-диагностическим и прогностическим критерием.

В зависимости от течения выделяют хроническую, подострую и острую формы болезни. При хронической форме спонтанного панникулита независимо от остроты начала заболевания дальнейшее его течение имеет благоприятный для жизни характер. Общее состояние больных обычно не нарушено, а возможные рецидивы, наблюдаемые через различные промежутки времени, не отличаются по тяжести от предыдущих. При хроническом течении ремиссии продолжаются долго. Несмотря на отсутствие изменений во внутренних органах, у большинства больных при обследовании обнаруживают различные отклонения в биохимических показателях крови, отражающих функциональное состояние печени.

Подострое течение характеризуется выраженными общими симптомами, заключающимися в длительной гектической лихорадке, нарастающей слабости, изменениях в общем (лейкопения, увеличение СОЭ) и биохимическом анализах крови, указывающих на участие печени в патологическом процессе. При быстрой смене ремиссий и рецидивов число узлов на коже обычно увеличивается. Подострое течение спонтанного панникулита отличается торпидностью и резистентностью к различным видам терапии. В редких случаях общие симптомы нарастают, усиливается слабость (больные не могут подняться с постели), температура тела не снижается, несмотря на проводимую терапию антибиотиками, глюкокортикоидами и различными симптоматическими средствами. Появляются резкие боли в мышцах, суставах, костях, выявляют изменения в общих анализах крови и мочи, биохими-

ческих показателях, указывающих на тяжелое поражение печени, а в терминальной стадии — изменения в свертывающей системе крови. Возможна ремиссия, но на очень короткое время (1–3 мес), каждый новый рецидив характеризуется более тяжелым общим состоянием больного, течение болезни принимает острую форму и заканчивается летально в довольно короткие сроки (от 3 до 12 мес). Важно отметить, что количество кожных высыпаний с каждым рецидивом у некоторых больных уменьшается (в терминальной стадии они могут исчезнуть), а у других больных, наоборот, увеличивается.

ПАТОГИСТОЛОГИЯ

С гистологической точки зрения панникулит — инфильтрация гиподермы воспалительными или неопластическими клетками. Эпидермис и дерма в патологический процесс обычно не вовлекаются. Основные изменения наблюдают в подкожной жировой клетчатке в виде очагового неспецифического гранулематозного воспаления с замещением жировой ткани соединительной (рис. 13-4). Септальные панникулиты характеризуются воспалительными изменениями в основном в соединительнотканных перегородках между жировыми дольками, лобулярные панникулиты — преимущественным поражением непосредственно самих жировых долек [Requena L., Yus E.S., 2001; Requena L., Sénchez Yus E., 2001; Requena L., 2007]. Ниже представлена патогистологическая классификация панникулитов (табл. 13-2).

Таблица 13-2. Патогистологическая классификация панникулитов [Ter Poorten M.C., Thiers B.H., 2002]

Септальные панникулиты	Лобулярные панникулиты
Узловатая эритема	Индуративная эритема Базена
Панникулит при склеродермии	Волчаночный панникулит
Нодулярный васкулит Монтгомери–О'Лири–Баркера	Травматические панникулиты
Панникулиты при обменных дерматозах	Инфекционные панникулиты
	Пролиферативные панникулиты

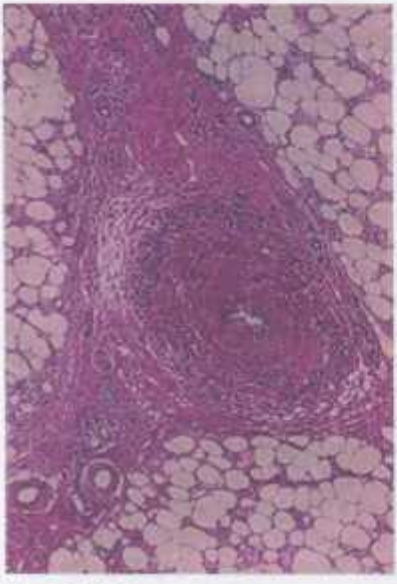


Рис. 13-4. Гистологическая картина панникулита.

Узлы при спонтанном панникулите проходят три стадии развития. В силу скоротечности первую (островоспалительную) стадию при гистологическом исследовании диагностируют крайне редко. На этой стадии выявляют обильный инфильтрат в подкожной жировой клетчатке, состоящий из полиморфно-ядерных лейкоцитов, лимфоцитов и гистиоцитов.

Вторая (макрофагальная) стадия характеризуется инфильтратом, состоящим преимущественно из гистиоцитов, среди которых встречаются единичные лимфоциты, плазматические клетки, остатки пикнотических ядер. Появляются отдельные гистиоциты, приобретающие форму макрофагов. Они поглощают жир, вышедший из погибших жировых клеток, и остатки самих жировых клеток — так называемые пенистые клетки. Обнаружение «пенистых клеток» — патогномоничный признак спонтанного панникулита.

На третьей (фибропластической) стадии лимфоциты и фибробласты постепенно замещают участки некроза жировых клеток, при этом наблюдают активное формирование молодых коллагеновых волокон. Таким образом, процесс заканчивается замещением очагов вновь образованной соединительной тканью, иногда с отложением солей кальция. В некоторых случаях обнаруживают изменения кровеносных сосудов в виде пролиферации эндотелия, отека и утолщения их стенок [Diaz Cascajo C., Borghi S., Weyers W., 2000].

Гистохимический анализ жира указывает на нарушение окислительных процессов с избыточным накоплением промежуточных продуктов перекисного окисления, триацилглицеридов, свободных карбоксильных групп, которые вследствие высокой токсичности приводят к деструкции и рассасыванию жира. Характер нарушений липидного обмена и ферментативных показателей сыворотки крови у больных спонтанным панникулитом указывает на раннее поражение печени, протекающее по типу гепатостеатоза.

ДИАГНОСТИКА

Наибольшее значение имеют тщательное изучение анамнеза и обследование пациента. При постановке диагноза панникулита необходимо учитывать локализацию высыпаний, связь с возможными инъекциями лекарственных препаратов, инфекцией или травмой. Большую помощь оказывают лабораторные исследования, например культуральная диагностика (для исключения стрептококкового фарингита при узловатой эритеме), определение концентрации антинуклеарных антител (для исключения люпус-панникулита), α_1-антитрипсина (для выявления панникулита, вызванного дефицитом ингибитора протеиназ). Главную роль играет биопсия кожи и иммуногистологическое исследование, которое показано при пролиферативных заболеваниях. Рентгеновский микроанализ применяют при травматическом панникулите для определения инородных тел.

В диагностике спонтанного панникулита необходимо учитывать клиническую картину — наличие узлов в подкожной клетчатке, локализующихся преимущественно в местах, богатых жировой тканью (бедра, ягодицы, живот, поясничная область, щеки, молочные железы), динамику течения дерматоза (рецидивирующий характер), нарушение общего состояния (лихорадка, артралгии, миалгии), отклонения в биохимических анализах крови, а также гистопатологические данные (обнаружение «пенистых клеток»).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Спонтанный панникулит — самая частая форма панникулитов (встречается более чем в 50% случаев), его следует дифференцировать от различных форм панникулитов, дерматозов, при которых узловатые элементы локализуются в подкожной клетчатке [Беренбейн Б.А., Студницин А.А., 1989; White J.W. Jr., Winkelmann R.K., 1998].

Многочисленные виды травм (холодовые травмы, инъекции минеральных масел, лекарственных препаратов) могут вызывать образование болезненных подкожных узлов. Например, **олеогранулема**, **парафинома** появляются спустя некоторое время после введения под кожу масляных растворов: парафина, вазелина и др. Узлы локализуются в местах введения перечисленных веществ в подкожной клетчатке. Гистологически обнаруживают гранулемы с большим количеством жировых капель в виде полостей, напоминающих швейцарский сыр.

Липодистрофия проявляется «вдавлением» кожи, обусловленным изменениями подкожной жировой клетчатки по типу липоатрофии или липогипертрофии. **Липоатрофия** чаще всего связана с инсулинорезистентностью при сахарном диабете 2-го типа, а также обусловлена применением инъекционных форм глюкокортикоидов и инсулина. **Липогипертрофия** развивается при повторных инъекциях

высокоочищенного свиного инсулина. Микроскопически липоатрофия характеризуется «коллапсом» жировых долек вследствие образования липоцитов различных размеров и многочисленных капилляров в строме дермы. При липогипертрофии обнаруживают увеличенные в размерах липоциты, вторгающиеся в среднюю часть дермы.

Ферментативный панникулит также проявляется болезненными подкожными узлами, но возникает на фоне панкреатита и рака поджелудочной железы.

Наибольшие трудности возникают при проведении дифференциальной диагностики спонтанного панникулита с **узловатой эритемой** в классическом варианте. Узловатая эритема начинается остро. Узлы локализуются симметрично на переднебоковых поверхностях голеней, имеют характерное изменение окраски (от ярко-красного до синюшного — симптом «цветения синяка»). Разрешаются узлы без распада и изъязвления, оставляя после себя лишь проходящую пигментацию. При гистологическом исследовании последовательно отмечают признаки продуктивного воспаления в сосудистой стенке, а затем деструктивные изменения вплоть до фибринозного некроза с периваскулярной инфильтрацией из лимфоидных и гистиоцитарных элементов. В инфильтратах — многоядерные гигантские клетки. Узлы при **мигрирующей узловатой эритеме Бевферштедта,** в отличие от узлов при спонтанном панникулите, располагаются на голенях асимметрично, склонны к периферическому росту.

Хроническая форма узловатой эритемы, обычно идентифицируемая как нодулярный васкулит Монтгомери–О'Лири–Баркера, характеризуется появлением овальных или округлых узлов, слегка возвышающихся над уровнем кожи, плотноватой консистенции, малоподвижных, величиной от горошины до ореха. Чаще узлы множественные. Преимущественная локализация — области коленных суставов, бедер, ягодиц. В редких случаях узлы могут изъязвляться; после их заживления остается пигментация, а не атрофия, как при спонтанном панникулите.

При **индуративной эритеме Базена** узлы величиной со сливу, с нечеткими границами, чаще одиночные, локализуются на задней поверхности голеней, в области икроножных мышц, имеют бледную синюшную окраску, рецидивируют в холодное и сырое время года. Нередко у больных обнаруживают различные признаки туберкулезной интоксикации, сочетание ее с другими формами туберкулеза. Общее состояние изменяется редко. При гистологическом исследовании выявляют бугорковые инфильтраты в подкожной клетчатке, состоящие из эпителиоидных клеток с центральным творожистым некрозом, что не характерно для спонтанного панникулита.

При **глубоких подкожных саркоидах Дарье–Руси** узлы величиной со сливу, безболезненные, сливаясь, могут образовывать большие уплотнения с бугристой поверхностью, спаянные с кожей, которая приобретает вид апельсиновой корки (при спонтанном панникулите этого не наблюдают). Кроме того, патоморфологически саркоид Дарье–Русси — туберкулоидная гранулема с эпителиоидно-клеточным строением инфильтрата, наличием гигантских клеток как типа Лангханса, так и типа инородных тел, что не характерно для спонтанного панникулита.

В отличие от спонтанного панникулита **глубокая форма красной волчанки Ирганга–Капоши** характеризуется развитием глубоких инфильтратов в подкожной клетчатке. Они располагаются на лице, реже — на верхних и нижних конечностях. Процесс заканчивается образованием рубцов. Гистологически выявляют массивную гистиолимфоцитарную инфильтрацию в глубоких слоях гиподермы с участками фибриноидного некроза, признаками коллагенизации и поражением сосудов, ведущим к их закупорке.

Люпус-панникулит наблюдают обычно у женщин в возрасте 30–50 лет, когда появляются один или несколько глубоких плотных инфильтратов до нескольких сантиметров в диаметре. Кожа над ними имеет нормальный или синюшный цвет.

Возможно сочетание узлов с типичной красной волчанкой или развитие люпус-панникулита после разрешившихся кожных очагов. Локализация узлов — лицо, туловище, конечности, чаще в области плеч. Элементы могут существовать без изменений годами, после регресса очагов остаются глубокие атрофические рубцы (рис. 13-5).



Рис. 13-5. Люпус-панникулит.

Подагрические узлы, в отличие от спонтанного панникулита, возникают в подкожной клетчатке у большинства больных подагрой после приступа. Вначале узлы мягкой консистенции, а затем плотные, как камень; локализуются вокруг суставов пальцев кистей и стоп, на ушных раковинах и других участках кожи. Узлы могут существовать неопределенно долгое время, самопроизвольно рассасываться или прорываться с выделением гипсообразной массы.

Первичный кальциноз кожи связан с нарушением обмена кальция (гиперкальциемия) и поражением паращитовидных желез. Узлы при кальцинозе очень твердые, малоподвижные, различной величины, почти безболезненные. Кожа над ними не изменена. При распаде узлов выделяется кашицеобразное содержимое. После заживления образуются рубцы (рис. 13-6).

Липома может встречаться в нескольких клинических формах. Наиболее схожи по внешним проявлениям со спонтанным панникулитом одиночные или множественные липомы, располагающиеся на животе, в области поясницы, а также особая форма — симметричный прогрессирующий липокальциногранулематоз, при котором на симметрично расположенных околосуставных липомах наблюдают отложение кальция. Липома отличается от спонтанного панникулита



Рис. 13-6. Первичный кальциноз кожи.

тем, что является опухолью, состоящей из нормальной жировой ткани. Она мягкая на ощупь, безболезненная, подвижная, величиной от горошины до яйца, цвета нормальной кожи. Гистологически обнаруживают гипертрофию жировой ткани без признаков воспаления. **Болезнь Деркума** отличается болезненностью узлов и гистологическими изменениями в нервных волокнах.

Дифференциальная диагностика спонтанного панникулита с **колликвативным туберкулезом кожи** (скрофулодермой) не вызывает трудностей, так как узлы при последнем заложены глубоко в подкожной клетчатке, располагаются часто по ходу лимфатических сосудов. В центре их появляется флюктуация, и узел вскрывается с образованием язв с глубоко подрытыми мягкими краями, что не характерно для панникулита. Поставить правильный диагноз помогают результаты гистологического исследования: при колликвативном туберкулезе обнаруживают типичные бугорки туберкулезной структуры с массой эпителиоидных клеток и явлениями казеозного некроза.

В отличие от спонтанного панникулита при **лепрозных инфильтратах** узлы образуются не только в подкожной клетчатке, но и в костях, что ведет к застою, слоновости. Глубокие инфильтраты склонны к изъязвлениям, в результате чего происходит мутиляция отдельных фаланг или всех пальцев. Последующее рубцевание приводит к различным функциональным расстройствам и дефектам.

Гуммозный сифилид отличается от спонтанного панникулита специфической пружинящей плотностью инфильтрата, при вскрытии которого образуется специфический гуммозный стержень, затем язва с последующим рубцеванием от периферии к центру. Диагностике помогают положительные серологические реакции на сифилис [реакция иммобилизации бледных трепонем (РИБТ) и реакция иммунофлюоресценции (РИФ)].

Существуют редко встречающиеся заболевания, с которыми также следует проводить дифференциальную диагностику при спонтанном панникулите. К ним относят некроз подкожной жировой клетчатки новорожденных, доброкачественную плазмоцитому кожи, узловатую форму пигментной крапивницы, туберозную ксантому, миобластому Абрикосова, псаммому кожи, полиморфно-клеточный множественный саркоматоз, эозинофильную гранулему, прогрессирующую липодистрофию.

Некроз подкожной жировой клетчатки новорожденных характеризуется появлением узлов на щеках, спине, плечах, груди, ягодицах, конечностях. Заболевание продолжается 3–4 мес, затем узлы самопроизвольно рассасываются. Общее состояние больных не изменяется. Гистологически в подкожной жировой клетчатке отмечают дегенеративные изменения с некротическими очагами, макрофагальной реакцией. Биохимические исследования обнаруживают снижение оксиновой кислоты, что не характерно для спонтанного панникулита.

При **доброкачественной плазмоцитоме кожи** в отличие от спонтанного панникулита в подкожной клетчатке возникают узлы в виде своеобразной опухоли, ограниченной, безболезненной, плотной, отечной, фиолетового цвета. Гистологически в подкожной клетчатке и дерме в инфильтрате находят большое количество (до 80%) плазматических клеток (плазмоциты и плазмобласты).

Узловатая форма пигментной крапивницы характеризуется появлением единичных больших, плотных, пигментированных узлов. Выявляют феномен Уинны–Дарье. Узлы группируются в бляшки желтоватого цвета. Гистологически в инфильтрате определяют большое количество тучных клеток.

При **туберозной ксантоме** узлы шаровидные, величиной от горошины до ореха, сливаясь, образуют конгломераты с бугристой поверхностью, локализуются на разгибательных поверхностях локтевых, коленных суставов, плечах, ягодицах, реже на других участках кожи. Цвет узлов чаще оранжево-желтый, но может быть бурым или синюшно-красным; иногда кожа над ними приобретает нормальный

цвет. Могут вовлекаться слизистые оболочки, что не встречается при спонтанном панникулите. Отмечают раннее поражение кровеносных сосудов, суставов и костей. Заболевание начинается в первые месяцы жизни, протекает медленно, толчкообразно. Гистологически в очагах поражения обнаруживают скопления гистиоцитов, крупных светлых «пенистых клеток» типа клеток Тутона и так называемые ксантомные массы. В далеко зашедших случаях наблюдают значительный фиброз ткани (фиброксантома).

При **миобластоме Абрикосова** мелкие опухоли возникают в подкожной клетчатке, а также на языке; более крупные опухоли обычно одиночные, характерны метастазы в лимфатические узлы. Гистологически опухоль — зернисто-клеточная миобластома с примесью больших многоядерных мышечных клеток. При подкожной форме опухоли — эозинофильной гранулеме — узлы величиной с грецкий орех расположены в подкожной клетчатке. Гистологически определяют инфильтрат с большим количеством эозинофилов. Дифференциальную диагностику всех перечисленных опухолей, локализующихся в подкожной клетчатке, проводят главным образом на основании гистоморфологических признаков.

ЛЕЧЕНИЕ

При лечении больных учитывают клиническую разновидность спонтанного панникулита, характер течения дерматоза и общее состояние больного. При узловатой и бляшечной формах с хроническим течением назначают курсовой прием витаминов-антиоксидантов: аскорбиновой кислоты в дозе 1–2 г в сутки, витамина Е 10–14 мг в сутки, аевита* по 1 капсуле 2 раза в день, а также поливитаминов (вектрум*, витрум*, пиковит*).

При узловатой, бляшечной и инфильтративной формах спонтанного панникулита с подострым течением назначают антибиотики (преимущественно тетрациклинового ряда), глюкокортикоиды в суточной дозе 30–40 мг до получения терапевтического эффекта, обычно наступающего через 10–12 дней, с последующим постепенным снижением дозы. Глюкокортикоиды назначают с учетом ритма выработки эндогенных гормонов. Большую часть их суточной дозы следует принимать в первую половину дня: 15 мг преднизолона принимают в 7–8 ч, 15 мг — в 10 ч, а остальную дозу — до 12 ч дня. Одновременно с глюкокортикоидами следует назначать корригирующую терапию.

При единичных узлах эффективно внутриочаговое введение глюкокортикоидов, например бетаметазона (дипроспана*), так как при их введении в подкожную клетчатку можно не опасаться развития атрофии, появляющейся при введении в кожу. Первые 2–4 обкалывания рекомендуют делать ежедневно в противоположные зоны очага, разделив дозу ампулированного препарата пополам, затем интервалы между инъекциями постепенно увеличивают до 3–5–7 дней. Всего проводят 3–7 инъекций. Курсовую дозу глюкокортикоидов при этом методе лечения значительно уменьшают по сравнению с приемом внутрь. На узлы накладывают повязки с ихтаммолом (ихтиолом*), нестероидными противовоспалительными мазями, например с индометацином, 2–3 раза в сутки или под окклюзионную повязку 1 раз в сутки, возможно проведение фонофореза.

Наибольшие трудности вызывает лечение спонтанного панникулита с острым течением. В этих случаях дозу глюкокортикоидов увеличивают (преднизолон 90–120 мг в сутки). В качестве дезинтоксикационных средств применяют гемодез, декстран, раствор Рингера и изотонический раствор натрия хлорида.

Если у больных спонтанным панникулитом выявляют поражение печени, протекающее по типу жировой инфильтрации, целесообразно с самого начала в комплексное лечение включать метионин, фолиевую кислоту, кальция пантотенат, тиокотовую кислоту.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика включает санацию очагов хронической инфекции, предупреждение травм, в том числе инъекционных, ушибов и простудных заболеваний. Больным с панникулитами следует избегать длительного пребывания на солнце, по возможности ограничить метеовлияния (ветер, холод). После выписки из стационара больные должны находиться под диспансерным наблюдением дерматолога и терапевта. Рекомендуют курсовой прием ангиопротекторов, например танакан*, антистакс*, кальция добезилат, витаминов: аскорутин*, аевит*, компливит*, а также соблюдение диеты с ограничением жиров и углеводов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Гусева Н.Г. Системная склеродермия: клиника, диагностика, лечение // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2002. – № 4. – С. 5–14.

Дифференциальная диагностика кожных болезней / Под ред. Б.А. Беренбейна, А.А. Студницина. – М.: Медицина, 1989. – С. 185–193.

Лосева В.А., Вознесенский Д.Л., Капошко Е.В. Некоторые аспекты клиники и диагностики красной волчанки // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2001. – № 4. – С. 9–13.

Braun-Falco O. et al. Dermatology. – 2nd ed. –Berlin: Springer, 1996. – P. 861–880.

Cribier B. Lupus panniculitis // Presse Med. – 2005. – Feb. 12. – Vol. 34(3). – P. 243–248.

Dahl P.R., Su W.P., Cullimore K.C., Dicken C.H. Pancreatic panniculitis // J. Am. Acad. Dermatol. – 1995. – Vol. 33(3). – P. 413–417.

Diaz Cascajo C., Borghi S., Weyers W. Panniculitis: definition of terms and diagnostic strategy // Am. J. Dermatopathol. – 2000. – Vol. 22(6). – P. 530–549.

Massone C. et al. Lupus erythematosus panniculitis (Lupus profundus): clinical, histopathological, and molecular analysis of nine cases // J. Cutan. Pathol. – 2005. – Vol. 32(6). – P. 396–404.

Requena L. Normal subcutaneous fat, necrosis of adipocytes and classification of the panniculitides // Semin. Cutan. Med. Surg. – 2007. – Vol. 26(2). – P. 66–70.

Requena L., Sánchez Yus E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis // J. Am. Acad. Dermatol. – 2001. –Vol. 45(3). – P. 325–361.

Requena L., Yus E.S. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis // J. Am. Acad. Dermatol. – 2001. – Vol. 45(2). – P. 163–183.

Solans R. et al Panniculitis: a cutaneous manifestation of dermatomyositis // J. Am. Acad. Dermatol. – 2002. – Vol. 46(5). –P. 148–150.

Sutra-Loubet C., Carlotti A., Guillemette J., Wallach D. Neutrophilic panniculitis // J. Am. Acad. Dermatol. – 2004. – Vol. 50(2). – P. 280–285.

Ter Poorten M.C., Thiers B.H. Panniculitis // Dermatol. Clin. – 2002. – Vol. 20(3). – P. 421–433.

White J.W. Jr, Winkelmann R.K. Weber-Christian panniculitis: a review of 30 cases with this diagnosis // J. Am. Acad. Dermatol. – 1998. – Vol. 39(1). – P. 56–62.

Глава 14

Эритемы

Термином «эритема» обозначают ограниченное покраснение кожи, вызванное расширением кровеносных сосудов дермы.

Принято различать активную и пассивную эритему.

Активная эритема характерна для начальной, острой фазы воспалительного процесса. Она имеет яркую окраску, может сопровождаться отечностью, нередко субъективными ощущениями. Эти изменения обусловлены расширением артериальных сосудов кожи и усилением кровотока.

Пассивная эритема связана с расширением венозных сосудов дермы и стазом крови в них, в результате чего кожа приобретает застойный синюшно-красный с цианотичным оттенком вид. Температура этих участков снижена. Пассивная эритема чаще развивается как результат длительного хронического воспаления.

В зависимости от этиологических факторов и патогенетических механизмов, отличающихся крайним разнообразием, для удобства изложения материала эритематозные проявления целесообразно разделить на три группы.

- Эритема как морфологический компонент в клиническом симптомокомплексе разнообразных заболеваний кожи.
- Эритема как облигатная и основная реакция организма на разнообразные экзогенные и эндогенные раздражители (например, механические, биологические, лучевые, температурные химические, включая интоксикационные, лекарственные и психогенные).
- Эритема как исторически сложившаяся и признанная в современной дерматологической литературе и практике нозологическая форма, как правило, с малоизученными этиологией и патогенезом (например, многоформная экссудативная эритема, центробежная эритема Дарье́, стойкая фигурная эритема).

В данной главе будут рассмотрены эритемы двух последних групп.

Эмотивная (симптоматическая) эритема

Эмотивная эритема — широко распространенное и хорошо известное явление. Характерно покраснение (вплоть до ярко-красного и даже пунцового цвета) лица, шеи, а подчас и груди, возникающее в результате транзиторного расширения сосудов кожи под влиянием различных эмоций и стрессовых ситуаций (страх, гнев, смущение). В основе физиологических механизмов реакции лежит, с одной стороны, стимуляция холинергических рецепторов, с другой — подавление симпатического влияния.

Помимо основной реакции на непосредственный эмоциональный стимул, известна другая форма реакции — страх возникновения

краски стыда (эритрофобия). В тяжелых случаях больному эритрофобией необходима помощь психоневролога и аутогенная тренировка.

Ультрафиолетовая эритема

Ультрафиолетовая эритема — сосудистая реакция на ультрафиолетовые лучи спектра В, обычно двухфазная.

Немедленная эритема возникает в виде небольшого покраснения кожи непосредственно вслед за облучением и исчезает не более чем в течение 30 мин после его прекращения. Она возникает в результате воздействий теплового излучения при его интенсивности более 100 мВт/см^2, может быть вызвана также фотохимическими изменениями.

Поздняя эритема развивается спустя 2–6 ч после облучения, достигает максимума через 10–24 ч и постепенно исчезает в течение нескольких дней. Механизм поздней эритемы до конца не известен. Предполагают, что в его основе лежит непосредственное повреждающее воздействие ультрафиолетовых лучей на сосуды дермы или расширение последних, обусловленное действием медиаторов, высвобождающихся из эпидермиса под влиянием ультрафиолетовых лучей.

В обеих фазах отмечают нарушение проницаемости сосудов. Интенсивность эритематозной реакции на ультрафиолетовые лучи уменьшается при пониженной температуре кожи, особенно при охлаждении после облучения, и увеличивается при их воздействии на влажную кожу.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническую картину ультрафиолетовой эритемы определяет прежде всего интенсивность облучения: от едва заметной гиперемии с небольшой местной температурной реакцией до ожогов, характеризующихся багрово-красным цветом, отечностью и формированием пузырей, сопровождающихся зудом и болезненностью. Процесс заканчивается через 3–10 дней регрессом с последующим шелушением.

Наименьшую дозу ультрафиолета определенной длины волны, приводящую к развитию поздней эритемы, называют минимальной эритемной дозой. Следует особо подчеркнуть, что это доза радиации, а не степень эритематозной реакции. Минимальная эритемная доза варьирует в значительных пределах у разных индивидуумов и на различных участках тела, что объясняется различной степенью пигментации кожи и толщиной рогового слоя.

Ультрафиолетовые лучи различной длины оказывают различное по глубине воздействие. Так, например, ультрафиолетовые лучи длинноволнового спектра А воздействуют главным образом на дерму, а лучи спектра В — на эпидермис.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Изменения в тканях возникают сразу после ультрафиолетового облучения и медленно регрессируют в течение 2 сут. К наиболее существенным изменениям относят уменьшение числа клеток Лангерганса до 20% от первоначального количества. В дермальных инфильтратах доминируют гранулоциты.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение сводится к применению симптоматических средств в зависимости от степени и распространенности эритематозной реакции.

Холодовая эритема

Одной из реакций организма на воздействие низких температур может быть холодовая эритема, характеризующаяся появлением боли при глотании холодных напитков и эритематозных высыпаний без уртикарного компонента. Кроме того,

наблюдают болезненную дефекацию, рвоту после приема холодной пищи, а также мелкоклеточную распространенную эритему.

Предполагаемый механизм этой реакции — врожденный дефект метаболизма серотонина.

Эритема ладоней (приобретенная)

Эритема ладоней («печеночные ладони») встречается в виде двух клинических форм.

В одних случаях наблюдают пеструю картину в виде мелкопятнистой розово-красной окраски ладоней, тыльной поверхности кистей, пальцев и ногтевого ложа.

В других случаях сначала появляется резко ограниченная гиперемия в области гипотенара, медленно распространяющаяся на остальные участки ладони.

«Печеночные ладони» как симптом развивается не только при заболеваниях печени. Схожие изменения наблюдают при беременности, некоторых хронических процессах (полиартриты, легочные заболевания, подострый бактериальный эндокардит), т.е. при заболеваниях, сопровождающихся выраженным повышением глобулинов в крови.

Существуют предположения о том, что эритема ладоней при печеночной патологии и беременности развивается в результате гиперэстрогенемии. Показано, что в некоторых случаях эритема ладоней возникает на фоне приема контрацептивных средств с высоким содержанием эстрогенов.

Однако нередко покраснение ладоней не удается связать с какой-либо патологией внутренних органов.

Эритема ладоней (врожденная)

Описанная Лэйном в 1929 г. врожденная эритема ладоней, или «красные ладони», — расширение многочисленных капиллярных анастомозов в коже ладоней и подошв, приводящее к ярко-красной равномерной или сетчатой их окраске с четкими границами. Состояние врожденное, наблюдается в течение всей жизни; почти всегда прослеживается семейный характер заболевания. Лечение неизвестно.

Токсическая эритема (новорожденных)

Термин «токсическая эритема новорожденных» предложил Лейнер в 1912 г.

Умеренно выраженные клинические формы заболевания отмечают очень часто (до 50% доношенных новорожденных); реже наблюдают у недоношенных. Частота заболевания не зависит ни от географических, ни от расовых, ни от сезонных различий. Причина заболевания неизвестна. Часто выявляемая эозинофилия предполагает аллергическую природу, однако неудачные попытки обнаружить медикаментозные аллергены или материнские трансплацентарные аллергены в молоке, вагинальном отделяемом не подтверждают это предложение. Безуспешными оказались также поиски инфекционного агента или раздражающего компонента кожного сала [Selimogly M.A. et al., 1995].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Иногда токсическую эритему новорожденных отмечают с рождения, но чаще на первый или второй день жизни, реже позже. В некоторых случаях ее появлению в течение нескольких часов предшествуют транзиторная диффузная эритема. Количество пятен варьирует от единичных до сотен. Наиболее многочисленны пятна на туловище, особенно на груди и животе, меньше на лице, плечах и бедрах. Единичные высыпания встречаются на предплечьях и голенях. Обычно через день пятна бесследно исчезают. Реже на их фоне появляются уртикарные или папулез-

ные элементы. Иногда развивается пустулизация, может возникать периорбитальный отек. Общее состояние, как правило, не ухудшается. Выздоровление наступает через несколько дней. Рецидивы редки.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

В свежих элементах наблюдают отек, периваскулярную и диффузную клеточную инфильтрацию с преобладанием эозинофилов. Позже в устье сальноволосяного аппарата формируются субкорнеальные или внутриэпидермальные пустулы, в мазках из которых обнаруживают до 90% и более эозинофилов.

ДИАГНОЗ

Установление диагноза обычно не представляет трудностей.

Дифференциальную диагностику проводят с потницей, которая может развиваться в любом возрасте и длиться в течение недель и месяцев. При потнице элементы чаще локализуются в крупных складках и реже принимают генерализованный характер. Пустулезная стадия эритемы новорожденных может напоминать импетиго, а при значительных высыпаниях на коже лица и при сопутствующем конъюнктивите имитировать корь. В подобных случаях эозинофилия в периферической крови или большое количество эозинофилов в мазках из пустулезных элементов помогают установить диагноз токсической эритемы новорожденных. Лечение при этом заболевании, как правило, не проводят.

Эритема тепловая

Тепловая эритема — сетчатый телеангиэктатический пигментный дерматоз, возникающий в результате повторного и продолжительного воздействия инфракрасного излучения, по интенсивности недостаточного, чтобы вызвать ожог.

Тепловая эритема может возникать, например, в результате длительного нахождения перед камином вблизи открытого огня. Другой причиной может быть длительное пользование грелкой на одном и том же участке кожного покрова, например, при люмбаго. Заболевание может возникать у литейщиков на коже рук или у серебряных дел мастеров на коже лица.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

После однократного воздействия инфракрасного излучения подпороговой интенсивности развивается транзиторная сетчатая эритема. При повторных воздействиях появляется более выраженная эритема с гиперпигментацией и иногда с поверхностной атрофией эпидермиса. В результате многократных и длительных воздействий развивается картина, напоминающая пойкилодермию с сетчатой телеангиэктазией, меланоз и диффузный гиперкератоз. Локализация дерматоза определяется местом воздействия излучения.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

На ранних стадиях заболевания наблюдают атрофию эпидермиса, скопление гранул меланина и расширенные сосуды дермы; на поздних стадиях — базофильную дегенерацию соединительной ткани с очаговым гиперкератозом и дискератозом.

ДИАГНОЗ

В подавляющем большинстве случаев диагностика не представляет затруднений, иногда необходимо дифференцировать с некоторыми видами ангиитов.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение заключается в устранении причины и назначении смягчающих кремов.

Скарлатиноформная десквамативная эритема

Скарлатиноформная десквамативная эритема, или скарлатиноидная рецидивирующая эритема, — заболевание с невыясненной этиологией, характеризующееся эритематозно-десквамативными высыпаниями, доброкачественным течением и благоприятным исходом. Термин предложил Фереол в 1978 г. Подробное описание клинической картины сделал еще Бесниер.

Скарлатиноформную десквамативную эритему относят к редким заболеваниям. Механизм развития высыпаний в настоящее время рассматривают как вторичную реакцию организма на различные раздражители (например, стрептококки, стафилококки, медикаменты).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Начало заболевания обычно острое. В некоторых случаях ему могут предшествовать продромальные явления — головная боль, лихорадка, тошнота. Сыпь чаще бывает генерализованной, реже локализованной; представлена ярко-красными пятнами различной величины, иногда обширными, сопровождающимися жжением и зудом. Наблюдают алопеции; возможно развитие общих симптомов в виде энтеритов, бронхитов, артритов и др. Через несколько дней экзантема начинает исчезать, что сопровождается значительным шелушением, наиболее выраженным на ладонях и подошвах. Склонность к рецидивам непостоянна и больше выражена при подострой форме эритемы. Первый приступ может продолжаться 2–4 нед, последующие рецидивы обычно короче, интенсивность их с каждым разом ослабевает.

ДИАГНОЗ

Установление диагноза не составляет трудностей. Скарлатина может быть распознана по высыпаниям на слизистых оболочках полости рта.

ЛЕЧЕНИЕ

Установление причины заболевания и ее устранение приводит к излечению и предотвращению рецидивов. В остальных случаях проводят симптоматическое лечение: антигистаминные препараты, препараты кальция, местно противовоспалительные средства по показаниям.

Эритема врожденная телеангиэктатическая

Впервые врожденную телеангиэктатическую эритему описал Блум в 1954 г.; заболевание называют также синдромом Блума.

Заболевание обусловлено аутосомно-рецессивным наследованием. При культивировании лимфоцитов и фибробластов больных обнаруживаются хромосомные аберрации. Заболеванию подвержены чаще мужчины.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Главные признаки заболевания — эритема лица и карликовый рост.

Эритема развивается в грудном или раннем детском возрасте в виде пятен или бляшек, весьма напоминающих красную волчанку. Чаще они группируются в виде бабочки на носу и щеках, но могут появляться на веках, лбу и ушных раковинах, а иногда на тыльной стороне кистей и предплечий. Поверхность их слегка шелушится. Обычно после воздействия солнечных лучей наблюдается экзацербация высыпаний, а также появление пузырей, кровотечения и корочек на губах [German J., 1995]

Другие компоненты синдрома — небольшая масса и малый рост ребенка при рождении. Телосложение пропорциональное, астеническое с чертами долихоцефалического черепа. Половое развитие и интеллект не нарушены. Показана

значительная частота неоплазий, особенно в виде острого лейкоза в возрасте 20–30 лет.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Эпидермис истончен, сосочки кожи сглажены. В верхних слоях дермы умеренно выражен инфильтрат, состоящий в основном из лимфоцитов, гистиоцитов и меланофоров.

ЛЕЧЕНИЕ

Эффективных методов лечения не существует.

Эритема извилистая ползучая Гаммела

Этот вид эритемы, впервые описанный Гаммелом в 1952 г., отмечают крайне редко.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание имеет своеобразную клиническую картину: обильные и распространенные кольцевидные эритематозные пятна, напоминающие срез дерева, сопровождающиеся зудом. Периферический край очага слегка приподнят и медленно прогрессирует. Впоследствии формируется слегка шелушащаяся пигментированная зона.

Основную массу описанных больных составили женщины, страдающие аденокарциномой молочной железы. Описаны также сочетания эритемы Гаммела с аденокарциномой желудка, раком легкого, опухолью мозга, саркомой, множественной миеломой, опухолью половых органов. Как правило, дерматоз возникает одновременно с опухолевым процессом или чуть раньше. После удаления опухоли в первые сутки исчезает зуд, а спустя несколько дней начинают регрессировать высыпания. Таким образом, эритема Гаммела — своеобразная форма паранеопластического процесса [Eubanks L.E., 2005].

Очень редко эритема Гаммела может быть обусловлена банальными причинами. Примером служит наблюдение больного с обширной эритемой Гаммела в области нижних конечностей, обусловленной многолетними тяжелыми запорами. Нормализация стула привела к регрессу эритемы.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение не требуется, так как после удаления опухоли эритема разрешается.

Эритема кольцевидная центробежная Дарье

Под термином «кольцевидная эритема», предложенным Дарье в 1916 г., подразумевают ряд хронических кольцевидных и фигурных высыпаний. Различная локализация, конфигурация, а также варианты эволюции кольцевидной эритемы объясняют обилие синонимов, таких, как «персистирующая эритема», «дугообразная персистирующая эритема», «фигурная персистирующая эритема».

В большинстве случаев причина заболевания остается неясной и в целом оно, по-видимому, должно рассматриваться как реактивный процесс. Показана связь эритемы с грибковыми инфекционными заболеваниями стоп, кандидозом, карциномой, непереносимостью медикаментов, диспротеинемией, иммунными нарушениями. Описано проявление кольцевидной эритемы в трех поколениях. Известны случаи развития кольцевидной эритемы при гнойном гайморите большой давности, лейкозах и СКВ.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание характеризуется хроническим течением с дебютом в любом возрасте, начиная с рождения. Однако чаще наблюдается в молодом и среднем возрасте.

Вначале отмечают небольшие инфильтрированные папулы розоватого цвета, медленно увеличивающиеся по периферии и формирующие впоследствии кольцевидные очаги с западением в центре [Kim K.J. et al., 2002]. Рост очагов происходит с разной скоростью; за 2 нед они могут достигать 6–8 см в диаметре. Прогрессирование не всегда равномерное, поэтому высыпания приобретают дугообразный характер. Очаги могут быть одиночными, но чаще они множественные. Периферический край слегка уплощен и едва пальпируется, гладкий или незначительно шелушащийся, изредка по краю наблюдается везикуляция. Высыпания сопровождаются зудом, который редко бывает сильным (рис. 14-1).



Рис. 14-1. Кольцевидная эритема.

Могут быть поражены любые участки кожи, однако чаще поражаются туловище (73%), нижние конечности (55%), верхние конечности (32%), реже лицо и шея (14%) [Mahmood J.M., 1983].

Каждый очаг может существовать несколько дней, чаще недель или медленно развиваться в течение нескольких месяцев. На этом фоне появляются новые элементы; процесс может продолжаться в течение ряда лет, периодически рецидивируя.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

В верхних и средних отделах дермы отмечают плотные лимфоцитарные периваскулярные инфильтраты. Иногда в них обнаруживают мононуклеарные клетки и эозинофилы. Эпидермис обычно не изменен. В периферической зоне шелушения гистологически выявляют спонгиоз, сочетающийся иногда с паракератозом.

ДИАГНОЗ

В случаях классической клинической картины диагноз кольцевидной эритемы не представляет особых трудностей.

При обильном шелушении нужно исключить разнообразные микозы, используя микроскопирование и культуральные методы. Четко выраженная инфильтрация кольцевидной эритемы иногда дает основания для проведения дифференциальной диагностики с кольцевидной гранулемой, саркоидами, красной волчанкой, проявлениями лимфомы кожи, другими пролиферативными процессами. Гистологическое исследование в этих случаях позволяет поставить окончательный диагноз.

ЛЕЧЕНИЕ

Наибольшего терапевтического эффекта при кольцевидной эритеме удается достичь при выявлении связи с причинными факторами, поддающимися коррекции. Например, оперативное лечение гнойного гайморита привело к регрессу высыпаний кольцевидной эритемы. Однако чаще попытки обнаружения причин заболевания в конкретном случае оказываются безуспешными. Назначают гипоаллергенную диету, антигистаминные препараты, глюкокортикоиды (наружно).

Многоформная экссудативная эритема

Многоформная эритема — своеобразная клиническая и гистопатологическая реакция, вызванная различными факторами. Терминология заболевания в крайней степени запутана из-за применения различных названий в зависимости от тяжести клинических проявлений одного и того же патологического процесса. Терминологическая несогласованность усугубляется также склонностью врачей других специальностей применять это название к любым полиморфным высыпаниям, будь то лекарственная сыпь или пемфигоид.

Среди множества синонимов многоформной экссудативной эритемы самыми распространенными следует признать плюриорифициальный эрозивный эктодерматоз, дерматостоматит, синдром Стивенса–Джонсона, ревматическую полиморфную эритему.

Впервые термин «многоформная экссудативная эритема» предложил Хебра в 1866 г.; само же заболевание было описано еще Цельсом (25 г. до н.э.–50 г. н.э.). Тяжелая форма заболевания, известная под названием синдром Стивенса–Джонсона, была выделена в 1922 г. [Auquier-Dunant A., 2002].

Многоформная экссудативная эритема — часто встречаемое заболевание; болеют преимущественно лица в возрасте 10–30 лет.

Этиология заболевания неизвестна. В разное время в литературе были описаны самые различные факторы, приводившие к развитию заболевания. Известны, например, наблюдения многоформной эритемы, возникавшей и постоянно рецидивировавшей после пребывания больного на солнце. Наиболее частыми причинами считают герпетическую и микоплазменную инфекции и их ассоциации [Aurelian L. et al., 2003] и медикаментозную гиперчувствительность, обусловливающую при тяжелых формах до 82% заболеваемости. Частая причина возникновения многоформной экссудативной эритемы — сульфаниламидные препараты и контрацептивные средства, фосфомицин, жаропонижающие и пирогенные препараты. Отмечены случаи развития тяжелых форм многоформной эритемы (синдром Стивенса–Джонсона) при вакцинации против туляремии, холеры. Наконец, многоформную эритему рассматривают в качестве профессионального заболевания у лиц, занятых производством печатных плат.

Почти в половине случаев многоформной эритемы провоцирующий фактор выявить не удается.

Между моментом воздействия провоцирующего фактора и началом развития заболевания проходит латентный период, составляющий 1–2 нед.

В зависимости от преобладания этиопатогенетического фактора выделяют инфекционно-токсическую и инфекционно-аллергическую формы экссудативной эритемы. Инфекционно-аллергические формы наблюдают у подавляющего большинства больных (до 93%); некоторыми авторами они классифицируются как идиопатические. Гораздо реже диагностируют симптоматические формы заболевания. Кроме того, в зависимости от провоцирующего фактора и выраженности клинических симптомов выделяют «малую» форму (тип Hebra), вызываемую вирусами или микоплазмами, и «большую» форму (синдром Стивенса–Джонсона), причиной которой выступают, как правило, медикаменты [Rzany B. et al., 1996]. Несмотря на разнообразие провоцирующих факторов, кожные изменения заключаются в основном в первичном повреждении сосудов с выходом плазмы и клеточных элементов и возможным повреждением функции макрофагов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Высыпаниям могут предшествовать продромальные явления, отличающиеся разнообразием и неспецифичностью [Zeitouni N.C. et al., 2002]. Субъективные ощущения обычно отсутствуют, лишь изредка больные испытывают чувство жжения и зуд. Для тяжелых разновидностей многоформной эритемы характерна

лихорадка, что придает им сходство с инфекционными заболеваниями.

Как предполагает само название, клиническая картина многоформной эритемы весьма вариабельна. По тяжести клинических проявлений принято выделять три формы: простую, или папулезную, везикуло-буллезную и тяжелую буллезную (рис. 14-2).



Рис. 14-2. Многоформная экссудативная эритема.

Простая, или папулезная, форма характеризуется высыпанием темно-красных плоских папул, которые могут быть небольших размеров или же путем периферического роста увеличиваться до нескольких сантиметров в диаметре. Периферическая зона очага остается красной, в центре появляется цианотичный оттенок, придавая поражениям кольцевидный характер. Высыпания появляются приступообразно с интервалом в несколько дней и регрессируют в течение 1–2 нед, иногда оставляя пигментацию. Обычно поражается тыльная часть кистей, ладони, предплечья, голени, локти и колени, несколько реже — шея и туловище. Нередко избирательно поражаются только кисти. Изредка на слизистой оболочке полости рта возникают пузыри, которые быстро вскрываются, образуя кровоточащие эрозии, покрывающиеся кровянистыми и грязноватыми корками. Губы отекают, на них возникают глубокие трещины, эрозии; прием пищи затруднен.

При многоформной эритеме в начальном периоде часто наблюдают изоморфную реакцию, что, возможно, объясняется фиксацией антигенов, антител или иммунных комплексов в участках травмированной кожи с последующим развитием в этих местах типичных высыпаний.

Везикуло-буллезная форма занимает промежуточное положение между папулезной и тяжелой буллезной формами. Очаги представлены эритематозными бляшками с пузырем в центре и кольцом пузырьков по периферии. Очень часто вовлечены в процесс слизистые оболочки. Локализация поражения идентична простой форме, однако количество высыпаний значительно меньше.

При тяжелой буллезной форме начало обычно острое, иногда наблюдают продромальные явления продолжительностью до двух недель. Поражаются различные органы и ткани: кожа, глаза, слизистые оболочки полости рта, половых органов, перианальная область; развиваются бронхиты, пневмонии.

На слизистой оболочке полости рта появляются обширные пузыри с последующим формированием кровоточащих эрозий, которые, в свою очередь, покрываются массивными геморрагическими корками. Характерно поражение глаз в виде тяжелого катарального или гнойного конъюнктивита, на фоне которого иногда могут появляться везикулы. Нередко развиваются изъязвление роговицы, увеиты и панофтальмиты, приводящие к потере зрения. Поражение слизистых оболочек половых органов у мужчин приводит к нарушению мочеиспускания с возможным вовлечением в процесс мочевого пузыря. Отмечают кожные поражения в виде пятнисто-папулезных высыпаний или пузырей, реже пустул, значительных по размерам и количеству. Период высыпаний колеблется от 2–4 нед. Кожный синдром сопровождается обычно общими явлениями — лихорадкой, пневмонией, нефри-

том, диареей, полиартритом и др. Иногда присоединяются паронихии и отит. Без лечения летальность при синдроме Стивенса–Джонсона может достигать 5–15%.

При всех вариантах многоформной экссудативной эритемы отмечают склонность к рецидивам.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Наибольшие изменения наблюдаются в верхней части дермы и в нижних слоях эпидермиса. Вначале развиваются отек и расширение сосудов с лимфогистиоцитарной инфильтрацией вокруг сосудов и в области базальной мембраны. Позже наблюдается экстравазация эритроцитов. Самые характерные изменения – вакуольная дегенерация в глубоких слоях эпидермиса и некроз эпидермальных клеток. Иногда некроз захватывает весь эпидермис с формированием субэпидермальных пузырей. Акантолиз не наблюдается. Электронно-микроскопические исследования показывают, что поврежденная базальная мембрана покрывает дно пузыря. Таким образом, гистологические изменения при многоформной эритеме отличаются от проявлений при пемфигоиде и других буллезных дерматозах. Гистопатологическая структура очагов поражения слизистых оболочек идентична изменениям в коже, с большей выраженностью дегенеративных процессов в эпителии. В зависимости от глубины различают три типа поражения: дермальный, смешанный дермо-эпидермальный и эпидермальный.

ДИАГНОЗ

Наиболее существенными характеристиками высыпаний при многоформной экссудативной эритеме служат симметричность, тенденция к кольцевидности и образование пузырей. Схожие клинические симптомы характерны для лекарственных дерматитов, красной волчанки, пемфигоида, токсических эритем, болезни Кавасаки и скарлатины.

ЛЕЧЕНИЕ

При папулезных и локализованных буллезных высыпаниях применяют симптоматическое лечение (антигистаминные, препараты кальция). В тяжелых случаях показаны глюкокортикоиды, хотя и они не всегда эффективны. Обычно назначают преднизолон в начальной дозе 30–60 мг в день с постепенным снижением дозы в течение 2–4 нед. Есть сообщения об успешном применении талидомида в дозе 200 мг в сутки и других современных иммуносупрессоров и биологических препаратов в случаях резистентности многоформной эритемы к другим методам лечения [Burns T. et al., 2004]. Из наружных средств применяют анилиновые красители, глюкокортикоиды.

Эритема фиксированная

Фиксированная эритема — проявление токсидермии, характеризующееся повторными высыпаниями на одних и тех же местах после приема определенного препарата, например феназона, фенолфталеина, барбитуратов, сульфаниламидов, дапсона, хинина, тетрациклина, хлордиазепоксида и других препаратов [Savin J.A., 2001). Изредка наблюдается перекрестная чувствительность к близким по структуре веществам.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Обычно очаг поражения ограничен, отечен, имеет округлые или овальные очертания, темно-фиолетовую или буроватую окраску. Иногда на его поверхности формируется пузырь. Часто очаги локализуются на головке полового члена и конечностях, особенно на кистях, реже на туловище. При их разрешении остается гиперпигментация, сохраняющаяся продолжительное время.

При первичных реакциях очаг, как правило, единичный; при последующих вспышках появляются новые очаги, а старые увеличиваются в размерах. В сочетании с кожными проявлениями или изолированно могут поражаться слизистые оболочки половых органов, полости рта и конъюнктива. Субъективные ощущения и общие явления обычно слабо выражены (рис. 14-3).



Рис. 14-3. Фиксированная эритема.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

В эпидермисе отмечают незначительный гиперкератоз, спонгиоз и акантоз, признаки усиления пигментообразования; в дерме — неспецифическую клеточную инфильтрацию.

ДИАГНОЗ

Диагноз ставят на основании клинической картины и анамнестических данных.

Наиболее близка по клиническим проявлениям заболевания многоформная экссудативная эритема, отличающаяся отсутствием фиксированного характера высыпаний и большей выраженностью симптомов.

ЛЕЧЕНИЕ

Исключают контакт с выявленным препаратом, назначают десенсибилизирующие средства.

Стойкая дисхромическая эритема

Синонимы: пепельный дерматоз Рамиреса, фигурная меланодермия, хромовая эритема.

Стойкая дисхромическая эритема характеризующаяся пепельно-серыми, медленно прогрессирующими пятнистыми высыпаниями, впервые описана Рамиресом в 1957 г. в Сан-Сальвадоре.

По данным других авторов, приоритет описания принадлежит Аозиме. Это заболевание наблюдали в Венесуэле, Колумбии, Мексике, Соединенных Штатах Америки, Северной Европе; всего в литературе описано свыше 100 случаев заболевания [Berger R.S. et al., 1989].

Причины заболевания неизвестны. Иногда прослеживается зависимость от очагов фокальной инфекции: есть наблюдения, свидетельствующие о том, что санация кариозных зубов и хронического двустороннего синусита приводила к исчезновению высыпаний.

По мнению некоторых авторов, стойкая дисхромическая эритема — клинический вариант красного плоского лишая, что подтверждается сходством патогистологических изменений.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Развивается стойкая дисхромическая эритема в молодом возрасте. Сначала появляются эритематозные пятна, приобретающие постепенно пепельно-серый цвет с синеватым оттенком. Периферическая зона может быть слегка инфильтрирована или имеет эритематозную окраску. Иногда на одних и тех же очагах могут появляться зоны воспаления, чередующиеся с поствоспалительной гиперпигментацией. В других случаях пятна всегда остаются голубовато-серого

цвета. Высыпания имеют различную величину — от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров в диаметре, медленно увеличиваются в размерах и могут сливаться, захватывая обширные участки кожного покрова. Иногда поражение напоминает рисунок облицовочного мрамора. Высыпания не характеризуются симметричностью. Субъективные ощущения, как правило, отсутствуют.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Наблюдается вакуолизация клеток как базального, так и шиповатого слоев. В сосочковом слое дермы — периваскулярные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, гистиоцитов и нагруженных пигментом макрофагов. При электронно-микроскопическом исследовании отмечают, что межклеточные пространства расширены, десмосомы втянуты в клетки, базальная мембрана местами разрушена.

ДИАГНОЗ

Основание для постановки диагноза «стойкая дисхромическая эритема» — типичная клиническая картина и соответствующие патогистологические изменения. Высыпания очень напоминают поздние проявления пинты, что может иметь важное дифференциально-диагностическое значение в эндемичных зонах по этому трепонематозу. Иногда необходимо провести дифференциальный диагноз с фиксированной эритемой, вызываемой сульфаниламидными средствами, метамизолом натрия (анальгин*) и содержащими его препаратами.

ЛЕЧЕНИЕ

Схема лечения заболевания не разработана. Показаны отдельные наблюдения спонтанного регресса высыпаний стойкой дисхромической эритемы.

Хроническая мигрирующая эритема

Синонимы: хроническая мигрирующая эритема Афцелиуса–Липшютца.

Хроническая мигрирующая эритема — анулярный дерматоз, возникающий после укуса клеща. Под названием «мигрирующий дерматит» хроническая мигрирующая эритема впервые была описана Афцелтусом в 1908 г., а современное название было дано Липшютцем в 1913 г.

Наибольшее число больных встречается в Северной, Центральной и Западной Европе. Многие исследователи рассматривают хроническую мигрирующую эритему как отличительный кожный признак полисистемного клещевого спирохетоза — болезни Лайма [Steere A.C., 2001].

Возбудитель заболевания — *Treponema clemmenseni*, выделяемая у больных на европейском континенте. Переносчик — клещ *Ixodes ricinus* (см. «Болезнь Лайма»).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

На месте укуса клеща спустя 2–3 нед появляется небольшое красноватое пятно, быстро увеличивающееся в размерах. По мере эксцентрического роста центральная зона несколько бледнеет, краевая зона трансформируется в эритематозное кольцо, обладающее периферическим ростом (рис. 14-4).

В центре очага иногда отчетливо видно место укуса в виде геморрагической или пигментной точки. Спустя несколько недель или месяцев очаг приобретает значительные размеры до 30–50 мм и более в поперечнике; обширная часть его имеет нормальную окраску или слегка пигментирована, иногда с легким оттенком синюшности, особенно при локализации на нижних конечностях. Субъективные ощущения, как правило, отсутствуют или наблюдается небольшой зуд. Через 6–18 мес кольцевидная периферическая зона разрывается, фрагментируется, бледнеет и постепенно исчезает (самоизлечение). Кожные проявления могут сопровождаться общими симптомами в виде повышения температуры, недомогания,



Рис. 14-4. Эритема Афцелиуса–Липшютца (фото Н.Г. Кочергина).

мышечными болями, рвотой, а также признаками поражения нервной системы — периферическими асимметричными полиневритами, атрофическими параличами, менингеальными симптомами.

Чаще хроническая мигрирующая эритема наблюдается в летнее время, в жаркую сухую погоду, когда появляется много лесных клещей. Среди больных доминируют женщины (69%).

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

В начальной стадии заболевания в эпидермисе в центре очага отмечают геморрагическую корочку, в межклеточных пространствах — эритроциты и эозинофильные гранулоциты. Дерма отечна, содержит множество периваскулярных инфильтратов из эозинофилов, лимфоцитов, базофилов. На поздних стадиях эпидермис местами утолщен, в дерме — также периваскулярные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, эозинофилов; в цéнтре инфильтратов — мононуклеарные элементы.

ДИАГНОЗ

В большинстве случаев диагноз затруднений не представляет. Округлые очертания, как правило, единственного очага с нешелушащейся периферической каймой, эксцентрическое прогрессирование которой приводит к значительным размерам поражения, и отсутствие субъективных ощущений позволяет в большинстве случаев отличить хроническую мигрирующую эритему от других дерматозов. Алгоритм обследования больного с хронической мигрирующей эритемой включает исследование на антитела к боррелиям.

В дифференциально-диагностическом отношении необходимо иметь в виду похожую реакцию кожи на укусы пчел и ос, характеризующуюся быстро возникающей и так же быстро проходящей отечной эритемой с ощущением жжения, болезненности, зуда. Центробежная эритема Дарье отличается меньшими разме-

рами очагов, их множественностью, уртикарной периферической каймой и появлением новых очагов в пределах, подвергающихся разрешению.

ЛЕЧЕНИЕ

Специфическая терапия — бензилпенициллин в обычных терапевтических дозах (2 000 000 МЕ в сутки в течение 1–2 нед). При непереносимости назначают эритромицин или тетрациклин в суточной дозе 1,5 г.

Эритема возвышающаяся стойкая

Эритема возвышающаяся стойкая — редкое заболевание кожи, характеризующееся персистирующими эритематозными бляшками, симметрично расположенными обычно на кистях, предплечьях, ягодицах, реже локтях и коленях. Заболевание впервые описано Крокером и Вильямсом в 1894 г.

Причины, приводящие к развитию возвышающейся стойкой эритемы, неизвестны. Наблюдаемые фибриноидные изменения позволяют отнести это заболевание к группе ангиитов. Предполагают, что провоцирующая роль принадлежит стрептококкам и аллергическому механизму.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание встречается чаще у лиц среднего и пожилого возраста (40–60 лет). Мужчины и женщины болеют одинаково часто.

Очаги поражения — длительно существующие возвышающиеся бляшки, обычно с гладкой (редко бородавчатой) поверхностью. Изредка возникают пузырьки и геморрагические корочки. Как редкая форма описаны узловатые образования на коже [Suarez J. et al.,1998]. Величина элементов не превышает нескольких сантиметров, хотя они могут покрывать и обширные участки кожи. Очертания очагов неправильные, изредка дугообразные или кольцевидные. Доминирует красный цвет разных оттенков и интенсивности. Весьма характерный диагностический признак — отсутствие разрешений в центре очагов. На начальных этапах развития элементы имеют мягкую консистенцию, по мере развития фиброза они становятся более плотными. Бляшки чаще локализуются на тыле кистей и стоп, локтях и коленях. Обычно высыпания не сопровождаются субъективными ощущениями, но иногда наблюдается их болезненность. Спустя годы наступает разрешение без образования рубцовых изменений.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Характерный признак — плотная периваскулярная инфильтрация, состоящая в основном из нейтрофилов с небольшим количеством эозинофилов, мононуклеарных клеток и плазмоцитов. Эндотелиальные клетки отечны; сосудистые стенки окружены пролиферирующими эозинофилами. В более поздних стадиях клеточный компонент замещается фиброзом.

ДИАГНОЗ

Диагноз устанавливают на основании типичной клинической картины и гистопатологических изменений. Дифференцировать возвышающуюся стойкую эритему необходимо от кольцевидной гранулемы, при которой окраска элементов не такая интенсивная, и от гипертрофической формы красного плоского лишая. При дифференциальной диагностике от саркоидоза и ретикулогистиоцитомы решающее значение имеет гистопатологическое исследование.

ЛЕЧЕНИЕ

Эффективной терапии возвышающейся стойкой эритемы в настоящее время не существует. Сообщено об успешном применении дапсона.

Кольцевидная ревматическая эритема

Различные клинические варианты ревматизма могут сопровождаться разнообразными сыпями, среди которых кольцевидная ревматическая эритема признается почти специфической [Rullan E., 2001].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

На пике обострения ревматического процесса появляются мелкоточечные красноватые пятна, обладающие быстрым периферическим ростом с последующим формированием поверхностных кольцевидных или полукольцевидных множественных эритем. Активная краевая зона может быть слегка отечной, в центре очагов кожа гиперпигментирована или застойно синюшна.

В редких случаях весь очаг может иметь уртикароподобный вид. Шелушения, как правило, не бывает; субъективные ощущения отсутствуют. Весьма характерен для кольцевидной ревматической эритемы быстрый периферический рост, достигающий 2 см в сутки. Местами кольца в процессе роста могут соприкасаться друг с другом, сливаться, образуя полициклические, «географические» очертания. «Излюбленная» локализация — туловище, особенно кожа живота, иногда высыпания появляются на конечностях. Просуществовав несколько дней, кольцевидная ревматическая эритема, как правило, бесследно исчезает. Нередко высыпания рецидивируют с интервалом в несколько недель.

ДИАГНОЗ

Непосредственная связь высыпаний с общим ревматическим процессом служит основой диагностики кольцевидной ревматической эритемы. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с центробежной эритемой Дарье, для которой характерно наличие уплотненного «шнурообразного» края, значительная устойчивость элементов во времени, цирцинарный характер высыпаний. Кроме того, кольцевидная ревматическая эритема может напоминать некоторые виды токсидермии, особенно фиксированную сульфаниламидную эритему, для которых характерны высыпания после приема лекарственного препарата.

ЛЕЧЕНИЕ

Назначают противоревматические средства.

Инфекционная эритема

Синонимы: пятая болезнь, контагиозная эритема, простая окаймленная эритема, изменчивая эритема Поспишилла.

Инфекционная эритема — заболевание, характеризующееся эритематозными высыпаниями, непродолжительного доброкачественного течения. Впервые под названием «пятая болезнь» описана у детей в 1886 г.

Предполагают вирусную природу заболевания (парвовирус B19), что основано на наблюдениях небольших весенних вспышек с интервалом в несколько лет [Magro C.M. et al., 2000]. Такие наблюдения касались чаще всего Центральной Европы и изредка других стран мира. Так, в середине XX в. были описаны вспышки эпидемии инфекционной эритемы в Германии и Соединенных Штатах Америки.

Чаще заболевание развивается у детей в возрасте от 2 до 10 лет, но в условиях эпидемии заболевают и взрослые. Среди больных девочек в 2 раза больше, чем мальчиков.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

После инкубационного периода продолжительностью 1–2 нед без продромальных явлений (иногда при небольшом субфебрилитете) появляются первые признаки в виде эритемы на щеках, напоминающей рожистое воспаление. Щеки

либо диффузно эритематозны, либо покрыты тесно сгруппированными мелкими папулами на эритематозном фоне. Высыпания сконцентрированы обычно под глазами; распространяясь на щеки, они приобретают очертания крыльев бабочки. Периорбитальная область, веки и подбородок остаются свободными от высыпаний. В последующие 2–3 дня в процесс вовлекаются туловище и конечности. На коже появляется либо генерализованная эритема, либо мелкоточечная, скарлатиноподобная или даже буллезная сыпь. Иногда поражаются ладони, подошвы, а также слизистые оболочки полости рта и половых органов. Спустя 5–6 дней высыпания тускнеют, приобретая кружевидный сосудистый рисунок, который вскоре бесследно исчезает. В редких случаях могут наблюдаться отклонения от типичных проявлений в виде значительной лихорадки, зуда и высыпаний типа многоформной экссудативной эритемы.

В периферической крови на ранних стадиях заболевания наблюдают лейкоцитоз и относительную лимфопению, позже эозинофилию, сопровождающуюся лимфоцитозом.

ДИАГНОЗ

Специфических лабораторных методов диагностики не существует. Необходимо дифференцировать заболевание от токсидермии и экзантем при детских инфекциях.

ЛЕЧЕНИЕ

При абсолютно доброкачественном течении заболевания лечение, как правило, не проводят.

Под названием «пятнистая инфекционная эритема» известно также заболевание, описанное Розенбергом в 1925 г. и встречающееся в виде спорадических случаев чаще в осеннее-зимний период.

Развивается инфекционная эритема Розенберга остро: вначале появляются озноб, лихорадка, головная боль и боль в суставах, температура тела повышается до 38–39 °С.

Через 4–6 дней появляется обильная пятнисто-папулезная сыпь в области разгибательной поверхности суставов, на туловище и ягодицах. Сыпь вначале ярко-розовая, сливаясь, высыпания образуют крупные очаги пурпурно-красной окраски, которые спустя 5–6 дней начинают шелушиться, затем постепенно исчезают. В отличие от «пятой болезни» при инфекционной эритеме Розенберга сыпь очень редко локализуется на лице.

В периферической крови наблюдается относительный лимфоцитоз, моноцитоз и сдвиг лейкоцитарной формулы влево.

Специфическая терапия при инфекционной эритеме Розенберга отсутствует. В тяжелых случаях иногда назначают преднизолон (по 30 мг в сутки).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Auquier-Dunant A. Correlations Between Clinical Patterns and Causes of Erythema Multiforme Majus, Stevens-Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis: Results of an International Prospective Study // Arch. Dermatol. — 2002. — Vol. 138. — P. 1019–1024.

Aurelian L. et al. Herpes Virus infection and Erythema Multiforme // Dermatol. Online. — 2003. — Vol. 3. — P. 1.

Berger R.S. et al. Erythema dyschromicum perstans and lichen planus: are they related? // J. Am. Acad. Dermatol. 1989. — Vol. 21. — P. 438–442.

Eubanks L.E. Erythema gyratum repens // Am. J. Med. Sci. — 2001. — Vol. 321. — P. 302–305.

German J. Bloom's syndrome // Dermatol. Clin. — 1995. — Vol. 13. — P. 7–18.

Kim K.J. et al. Erythema gyratum perstans // J. Dermatol. — 2002. — Vol. 29. — P. 61–67.

Magro C.M. et al. The cutaneous manifestations of human parvovirus B19 infection // Hum. Pathol. — 2000. — Vol. 31. — P. 488–497.

Mahood J.M. Erythema annulare centrifugum: a review of 24 cases with special reference to its association with underlying disease // Clin. Exp. Dermatol. — 1983. — Vol. 8. — P. 383–387.

Rullan E., Sigal L.H. Rheumatic fever // Curr. Rheumatol. Rep. — 2001. — Vol. 3. — P. 445–452.

Rzany B. et al. Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990–1992): structure and results of a population-based registry // J. Clin. Epidemiol. — 1996. — Vol. 49. — P. 769–773.

Savin J.A. Current causes of fixed drug eruption in the UK // Br. J. Dermatol. — 2001. — Vol. 145. — P. 667–668.

Selimogly M.A. et al. Picture of the month. Harlequin color change // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. — 1995. — Vol. 149. — P. 1171–1174.

Steere A.C. Lyme disease // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 115–125.

Suarez J. et al. Nodular erythema elevatum diutinum in an HIV-1 infected woman: response to dapsone and antiretroviral therapy // Br. J. Dermatol. — 1998. — Vol. 138. — P. 706–723.

Глава 15

Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ

Слизистая оболочка полости рта и красная кайма губ, находясь под постоянным воздействием внешних и внутренних факторов, оказываются местом развития разных заболеваний, в том числе кожных.

Предраки:

- болезнь Боуэна;
- лейкоплакия;
- бородавчатый предрак;
- ограниченный гиперкератоз;
- хейлит Манганотти.

Хейлиты:

- собственно хейлиты;
- симптоматические хейлиты;
- хроническая трещина губы.

Поражение слизистой оболочки полости рта при некоторых дерматозах:

- пузырчатка;
- пемфигоид;
- многоформная экссудативная эритема;
- синдром Бехчета;
- плоский лишай;
- красная волчанка.

Невусы и эпителиальные дисплазии слизистой оболочки полости рта:

- невус Кеннона;
- болезнь Фордайса;
- фистула нижней губы.

БОЛЕЗНЬ БОУЭНА

Болезнь Боуэна, описанная в 1912 г. J.T. Bowen, обладает наибольшей потенциальной злокачественностью среди предраковых заболеваний и входит в понятие *cancer in situ*. Она чаще поражает мужчин, преимущественно в возрасте от 40 до 70 лет. Излюбленная локализация болезни Боуэна на слизистой оболочке полости рта — мягкое нёбо, язычок, ретромолярная область, язык.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина болезни Боуэна на слизистой оболочке полости рта довольно разнообразна. Чаще обнаруживают один, реже — два очага поражения и более. Возникает ограниченное,

медленно увеличивающееся пятнисто-узелковое поражение. Иногда из-за неравномерного ороговения поражение сходно с лейкоплакией и плоским лишаем. Поверхность поражения местами может быть эрозирована или покрыта сосочковыми разрастаниями, реже — гладкая, часто она застойно красная, бархатистая. При длительном существовании поражения выявляют легкую атрофию слизистой оболочки, вследствие этого очаг слегка западает. При слиянии нескольких очагов образуются бляшки неправильных очертаний. Субъективные ощущения могут отсутствовать.

Для гистологической картины характерен слабо выраженный гиперкератоз или паракератоз, всегда присутствует акантоз и расширенные эпителиальные выросты, базальный слой сохранен, инвазивного роста нет. В шиповатом слое — картина *cancer in situ*, то есть интраэпителиального рака, не сопровождающегося инфильтративным ростом. В шиповатом слое встречают уродливые, «чудовищные» клетки, иногда с множественными ядрами. Часто происходит кератинизация отдельных клеток мальпигиева слоя, могут развиваться истинные «роговые жемчужины». Если присутствует роговой слой, в нем иногда обнаруживают «зерна» и «круглые тельца», аналогичные тельцам, наблюдаемым при болезни Дарье. В верхней части соединительнотканного слоя расположен небольшой инфильтрат, состоящий в основном из лимфоцитов и плазматических клеток.

Течение болезни Боуэна обычно неблагоприятное, по мнению Venkei и Sugar [1962], ранний инвазивный рост наблюдают при локализации процесса на слизистой оболочке полости рта.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагностика болезни Боуэна с локализацией поражения на слизистой оболочке рта по клиническим проявлениям затруднена. Диагноз всегда должен быть подтвержден результатами гистологического исследования.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение болезни Боуэна заключается в полном удалении участка поражения в пределах здоровых тканей. Если это невозможно, следует применить близкофокусную рентгенотерапию.

ПРОГНОЗ

Прогноз при болезни Боуэна без лечения плохой. В литературе отсутствуют указания на возможность спонтанного прогресса этого процесса.

ЛЕЙКОПЛАКИЯ

Лейкоплакия — хроническое заболевание слизистой оболочки рта или губ, возникающее в результате экзогенного раздражения. Характерно ороговение слизистой оболочки и воспаление в строме. Болеют преимущественно мужчины старше 50 лет.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Большинство исследователей рассматривают лейкоплакию как реакцию слизистой оболочки на разнообразные внешние раздражители, развивающуюся на фоне действия разных эндогенных факторов и, прежде всего, желудочно-кишечной патологии, выявляемой у 90% больных. Имеют значение недостаток или нарушение обмена витамина А*, а также генетические факторы, обусловливающие ответную реакцию слизистой оболочки рта на травму именно в виде лейкоплакии. Один из механизмов усиления процессов кератинизации в эпителии слизистой оболочки рта — нарушение проницаемости клеточных мембран и трансэпителиального транспорта. Внешними раздражителями, непосредственно вызывающими

лейкоплакию, служат хроническая механическая травма, горячий табачный дым, инсоляция и др.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Чаще лейкоплакия локализуется на слизистой оболочке щек, преимущественно в области углов рта, на нижней губе, реже — на спинке или боковой поверхности языка, альвеолярном отростке и в области дна полости рта.

Различают плоскую, веррукозную и эрозивную лейкоплакию, а также лейкоплакию курильщиков. По данным А.Л. Машкиллейсона [1970], чаще встречается плоская форма (48%), реже веррукозная (39%), эрозивная форма у 10% и лейкоплакия курильщиков у 3%.

Плоская лейкоплакия имеет вид резко отграниченного сплошного помутнения слизистой оболочки, иногда напоминающего пленку, не снимающуюся при поскабливании шпателем. В зависимости от интенсивности ороговения цвет поражения варьирует от бледно-серого до белого. Поверхность лейкоплакии сухая и слегка шероховатая. Очертания очага, как правило, зубчатые. Уплотнения в основании участков ороговения не бывает. По периферии очагов ороговения в углах рта иногда возникает небольшая гиперемия. На щеках очаги лейкоплакии могут иметь складчатый вид, на дне полости рта — вид морщинистой пленки серовато-белого цвета (рис. 15-1).



Рис. 15-1. Лейкоплакия плоская.

Для веррукозной лейкоплакии характерно появление возвышающихся молочно-белых гладких бляшек (бляшечная форма) или плотноватых бугристых, серовато-белых, выступающих на 2–3 мм бородавчатых разрастаний, чаще на фоне плоской формы лейкоплакии [Машкиллейсон А.Л., 1970]. Бородавчатая форма обладает большей потенциальной злокачественностью по сравнению с бляшечной и плоскими формами. Появление уплотнения в основании очага и усиление процессов ороговения — ранние признаки озлокачествления.

При эрозивной лейкоплакии эрозии разной формы и величины образуются в очагах плоской или веррукозной лейкоплакии, возможно одновременное появление трещины. Данная форма болезни может сопровождаться болевыми ощущениями и обладает наибольшей потенциальной злокачественностью.

Лейкоплакия курильщиков (лейкоплакия Таппейнера) отличается сплошным ороговением твердого и прилегающих к нему участков мягкого нёба, приобретающих серовато-белый цвет. На этом фоне видны красные точки — зияющие устья выводных протоков слюнных желез. При выраженной форме в зоне ороговения образуются узелки, это придает заболеванию сходство с болезнью Дарье на слизистой оболочке рта. В отличие от последней при лейкоплакии курильщиков на вершине узелка расположена красная точка. Заболевание быстро проходит после прекращения курения.

При гистологическом исследовании выявляют гиперкератоз и паракератоз, акантоз, в соединительнотканном слое — расширение сосудов, диффузный, преимущественно лимфоидно-клеточный, инфильтрат, часто проникающий в нижние отделы эпителия. При веррукозной и эрозивной форме возможна дискомплексация клеток шиповатого слоя и клеточная атипия.

При лейкоплакии курильщиков обнаруживают паракератоз, расширение выводных протоков и ретенционные кисты слюнных желез.

Течение лейкоплакии хроническое. Если раздражающий фактор устранен или его действие резко ослаблено, то прогрессирование лейкоплакии обычно прекращается, при правильной консервативной терапии она может регрессировать. Без лечения заболевание постепенно прогрессирует и может трансформироваться в рак, в основном это характерно для веррукозной и эрозивной формы.

Клинические признаки развития злокачественного процесса в очаге лейкоплакии: появление уплотнения в основании очага, усиление ороговения, увеличение размеров бородавчатых элементов и нарастание их плотности, внезапное эрозирование с кровоточивостью при легком травмировании эрозии. В связи с этим следует обязательно проводить пальпацию очага для определения уплотнения в его основании.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Клинические проявления лейкоплакии сходны с таковыми при красном плоском лишае, красной волчанке, сифилитических папулах, мягкой лейкоплакии. Красный плоский лишай отличается от лейкоплакии сетчатым ороговением; СКВ — наличием эритемы и атрофии, иным характером ороговения; сифилитические папулы — уплотнением в основании и воспалительным венчиком по периферии. С сифилитической папулы шпателем можно соскоблить серовато-белый налет, после этого обнажается эрозия мясо-красного цвета, в соскобе с ее поверхности легко обнаруживают бледные трепонемы. Для мягкой лейкоплакии характерно шелушение очагов поражения, губчатость поверхности, это вызывает желание «скусить» обрывки эпителия (щечное кусание).

ЛЕЧЕНИЕ

Комплексный курсовой метод лечения лейкоплакии состоит из следующих мероприятий: санация полости рта, прекращение курения, лечение желудочно-

кишечной патологии, назначение аевита* внутримышечно по 1 мл через день или внутрь по 1 капсуле 3 раза в день, пиридоксин в виде 5% раствора внутримышечно по 3 мл через день, всего 15 инъекций. При эрозивной форме лейкоплакии для лучшей эпителизации эрозий одновременно с указанной терапией следует назначать витамин А* в виде аппликаций и глюкокортикоидные мази.

Медикаментозное лечение проводят курсами (30 дней) с интервалом 1 мес. Очаги веррукозной лейкоплакии и эрозивной лейкоплакии, развившейся на фоне веррукозной, рекомендуют подвергать криодеструкции [Сулейманова Г.Г., 1987].

БОРОДАВЧАТЫЙ ПРЕДРАК

Бородавчатый предрак описан в 1965 г. А.Л. Машкиллейсоном как самостоятельная клиническая форма предрака красной каймы губ, обладающая высокой потенциальной злокачественностью. Он возникает преимущественно на нижней губе, в основном поражает мужчин старше 40 лет.

Доля бородавчатого предрака среди всех предраковых заболеваний губ составляет около 7%.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Поражение имеет резко ограниченный характер. Строго на красной кайме располагается элемент диаметром от 4 мм до 1 см, обычно полушаровидной формы. Он выступает над окружающей красной каймой на 3–5 мм и имеет плотноватую консистенцию. Окраска такого узелка варьирует от цвета нормальной красной каймы до застойно-красного. Однако у многих больных поверхность узелка бывает покрыта плотно сидящими тонкими чешуйками. В этом случае поражение весьма напоминает бородавку или ороговевающую папиллому. Пальпация узелка безболезненна. Бородавчатый предрак располагается на внешне неизмененной красной кайме губ.

При гистологическом исследовании бородавчатый предрак представляет резко ограниченную пролиферацию плоского покровного эпителия как вверх, иногда в виде широких сосочковых образований, так и глубоко вниз за обычный уровень эпителия. Пролиферация происходит за счет расширения шиповатого слоя. Небольшой гиперкератоз часто перемежается с зонами паракератоза, наблюдают дискомплексацию и полиморфизм шиповатых клеток. В соединительном слое – круглоклеточная инфильтрация с большим количеством лимфоцитов, плазматических клеток и лаброцитов. Эластические волокна местами гомогенизированы.

Течение бородавчатого предрака довольно быстрое, озлокачествление может произойти спустя 1–2 мес после начала заболевания. Клинически установить начало озлокачествления почти невозможно. Следует обращать особое внимание на внезапное увеличение области поражения, усиление ороговения, появление уплотнения в основании, эрозирование или изъязвление элемента.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагностика основана на клинической картине, подтвержденной результатами гистологического исследования.

Обыкновенная бородавка отличается от предрака наличием нитевидных сосочковых разрастаний и гипертрофированным роговым слоем по периферии. Папиллома отличается от бородавчатого предрака мягкой консистенцией, присутствием ножки. Решающим в диагностике считают результаты гистологического исследования. Кератоакантому дифференцируют с бородавчатым предраком по наличию плотного периферического красноватого валика, окружающего центральный кратер, заполненный роговыми массами, после их отделения образуется воронкообразное углубление. Пиогенная гранулема отличается мягкой консистенцией, ярко-красной окраской, присутствием ножки.

ЛЕЧЕНИЕ

Необходимо полное хирургическое удаление участка поражения в пределах здоровой ткани с последующим гистологическим исследованием.

ОГРАНИЧЕННЫЙ ПРЕДРАКОВЫЙ ГИПЕРКЕРАТОЗ

Ограниченный предраковый гиперкератоз красной каймы губ, как самостоятельное предраковое заболевание описан в 1965 г. А.Л. Машкиллейсоном. Его удельный вес среди всех предраковых заболеваний губ составляет около 8%. Среди больных преобладают мужчины в возрасте старше 30 лет. Обычно процесс локализуется на нижней губе, строго на красной кайме, чаще сбоку от центра.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Очаг поражения в виде резко ограниченного участка, часто полигональной формы, размер от 0,2×0,5 до 2×1,5 см. Его поверхность покрыта тонкими, плотно сидящими чешуйками, имеет серовато-белый цвет. У большинства больных очаг слегка западает. Однако при скоплении на поверхности очага плотно сидящих чешуек он может слегка возвышаться над окружающей красной каймой. Очаг ограниченного гиперкератоза редко развивается на фоне воспалительных явлений, его поверхность плоская.

Для гистологической картины при ограниченном гиперкератозе характерна ограниченная пролиферация эпителия вглубь тканей, часто сопровождающаяся дискомплексацией шиповатых клеток с мощным гиперкератозом на поверхности.

Течение ограниченного гиперкератоза не столь быстрое, как бородавчатого предрака, однако его озлокачествление может произойти спустя 6 мес после начала заболевания. Клинические признаки озлокачествления ограниченного гиперкератоза — усиление ороговения и появление уплотнения в основании элемента. Однако эти признаки обычно появляются спустя много времени после начала озлокачествления. Единственный надежный способ диагностики озлокачествления – биопсия, ее следует производить как можно раньше.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагностика заболевания основана на клинической картине и результатах гистологического исследования. Лейкоплакия отличается от ограниченного гиперкератоза отсутствием на поверхности очага гиперкератотических чешуек. СКВ дифференцируют с ограниченным гиперкератозом по наличию воспалительных изменений и атрофии, очаги СКВ обычно крупнее очагов ограниченного гиперкератоза. Плоский лишай отличается от ограниченного гиперкератоза наличием инфильтрации и воспалительной окраски в очаге поражения. Если на красной кайме при красном плоском лишае образуются чешуйки, они выглядят гораздо грубее, чем при ограниченном гиперкератозе.

При осмотре больного ограниченным предраковым гиперкератозом или бородавчатым предраком красной каймы губы самое трудное — решение вопроса об озлокачествлении процесса. К сожалению, еще не существует достаточных клинических данных, позволяющих определить начало злокачественного роста. Клинические признаки, отчасти способные помочь в диагностике, — усиление процессов ороговения, эрозирование или изъязвление и появление уплотнения в основании элемента.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ограниченного гиперкератоза заключается в хирургическом удалении очага поражения в пределах здоровых тканей с обязательным проведением гистологического исследования.

АБРАЗИВНЫЙ ПРЕКАНКРОЗНЫЙ ХЕЙЛИТ МАНГАНОТТИ

В 1933 г. G. Manganotti описал своеобразное эрозивное изменение красной каймы нижней губы, имеющее тенденцию к трансформации в плоскоклеточный рак, и назвал его абразивным преканкрозным хейлитом. Многие авторы подчеркивают высокую потенциальную злокачественность хейлита Манганотти и относят его к группе облигатного предрака [Пашков Б.М., 1963; Машкиллейсон А.Л., 1967, 1979]. Хейлит Манганотти — нередкое заболевание, возникающее в основном у мужчин старше 60 лет.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В возникновении хейлита Манганотти значительную роль играют возрастные трофические изменения тканей, в частности нижней губы, особенно выраженные у лиц с вторичной адентией или при разрушении передних нижних зубов. В связи с этим у некоторых людей с нарушенной трофикой в области нижней губы легко возникает деструктивная ответная реакция на такие раздражители, как инсоляция, острая хроническая травма и др. Определенное значение в патогенезе хейлита Манганотти имеет гиповитаминоз А и патология пищеварительного тракта.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина хейлита Манганотти отличается разнообразием. Обычно это эрозии овальной или неправильной формы, часто с гладкой, как будто полированной, поверхностью насыщенно-красного цвета. У некоторых больных эрозия покрыта прозрачным истонченным эпителием. Часто на поверхности эрозии образуются корки, при их снятии может возникнуть небольшое кровотечение, при этом легкая травматизация эрозий, лишенных корок, кровотечения обычно не вызывает. Уплотнения ткани в основании и вокруг эрозий обычно нет. У некоторых больных эрозия располагается на слегка гиперемированном и инфильтрированном основании, при этом воспалительная реакция обычно распространяется на 1–1,5 см от границ эрозии, но иногда воспалительный процесс может иметь распространенный характер. Это фоновое воспаление представлено в виде большой застойной гиперемии и инфильтрации красной каймы. Отличительная особенность фонового воспаления при хейлите Манганотти — его нестойкость. Обычно бывает одна эрозия, реже — две, крайне редко — три. У части больных эрозия, однажды появившись, существует, иногда немного увеличиваясь, длительное время, но чаще эрозии спонтанно эпителизируются, а затем быстро рецидивируют на том же или другом месте.

Для гистологической картины при хейлите Манганотти характерен дефект эпителия, заполненный густым серозным инфильтратом, состоящим из лимфоцитов, гистиоцитов, плазматических клеток и лаброцитов. Эпителий по краям эрозий находится в состоянии пролиферации, но иногда бывает атрофирован, однако местами от него отходят эпителиальные тяжи, имеющие неправильную форму. Шиповатые клетки на некоторых участках (особенно в области пролифератов) находятся в состоянии разной степени выраженности дискомплексации и атипии. В глубине дермы отмечают разрастание соединительной ткани. Очаговые инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, гистиоцитов, плазматических клеток и лаброцитов, фибробластов и макрофагов, располагаются вокруг резко расширенных кровеносных и лимфатических сосудов.

Течение хейлита Манганотти торпидное, хроническое, при продолжающемся действии причинного фактора происходит трансформация процесса в рак, это может произойти в разные сроки (от 3 мес до 30 лет) после начала заболевания. Правильно проводимое лечение, даже консервативная терапия, может привести к излечению.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагностика основана на клинических данных, подтвержденных в сомнительных случаях результатами гистологического исследования. Хейлит Манганотти следует дифференцировать от эрозивных форм СКВ, красного плоского лишая и лейкоплакии, пузырчатки, многоформной экссудативной эритемы и герпетической эрозии. При эрозивно-язвенной форме красной волчанки, кроме эрозии, наблюдают выраженную застойную эритему, гиперкератоз, рубцовую атрофию. При эрозивно-язвенной форме плоского лишая обязательно наличие мелких папул белесовато-серого цвета, образующих нежный рисунок, подобного не бывает при хейлите Манганотти.

Для пузырчатки характерен положительный симптом Никольского, наличие в мазках-отпечатках акантолитических клеток, поражение не только красной каймы губ, но и слизистой оболочки полости рта. Экссудативная эритема отличается от хейлита Манганотти острым началом, ярко-красной эритемой с отечностью красной каймы и слизистой оболочки полости рта, выраженной болезненностью.

Для герпетической эрозии характерна полициклличность очертаний эрозивной поверхности с эритемой и отечностью вокруг, а также кратковременность существования высыпаний, это отличает данное заболевание от хейлита Манганотти.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение хейлита Манганотти заключается в применении средств, стимулирующих эпителизацию эрозий, и, естественно, в устранении или значительном ослаблении действия раздражающих факторов: лечении патологии пищеварительного тракта, метеорологического и гландулярного хейлита и др. Важное значение при этом имеют тщательная санация полости рта и протезирование. Если при цитологическом исследовании не выявлено признаков озлокачествления хейлита Манганотти, то перед радикальным хирургическим вмешательством может быть проведено непродолжительное (2–3 мес) общее и местное консервативное лечение. Эффективно применение концентрата витамина А* по 10 капель 3 раза в день, препаратов никотиновой кислоты, анаболических стероидов и других препаратов, улучшающих кровообращение в мягких тканях лица.

Местно назначают аппликации концентрата витамина А*, глюкокортикоидные мази (особенно при фоновых воспалительных явлениях), солкосерил* и др. При появлении признаков возможного озлокачествления следует произвести хирургическое удаление очага поражения в пределах здоровых тканей с последующим гистологическим исследованием.

ХЕЙЛИ́ТЫ

Хейлиты — группа доброкачественных воспалительных диффузных заболеваний губ. В данную группу включены процессы, локализующиеся только на губах, и заболевания, протекающие с преимущественным поражением красной каймы губ.

По классификации, предложенной в 1984 г. А.Л. Машкиллейсоном и С.А. Кутиным, все хейлиты делят на 2 группы — собственно хейлиты и симптоматические хейлиты. Группу собственно хейлитов составляют эксфолиативный, гландулярный, метеорологический, актинический; группу симптоматических — контактный (простой и аллергический), экзематозный, атопический, макрохейлит, как симптом синдрома Малькерссона–Розенталя.

Хейлит эксфолиативный

Первое описание заболевания принадлежит Stelwagon [1900]. Название предложено в 1912 г. И. Микуличем и Г. Кюмнелем. В дальнейшем болезнь изучали П.В. Никольский [1931], А.П. Иордан [1931], Б.М. Пашков [1963], Г.Д. Савкина

[1965], С.А. Кутин [1970], Р.И. Залкиев [1980], A. Greither [1955], H. Schulmann [1958]. Это хроническое психосоматическое заболевание, при котором поражается только красная кайма губ.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология и патогенез окончательно не установлены. В патогенезе важная роль принадлежит психоэмоциональным факторам, реализующимся в соматическую патологию красной каймы губ через механизмы вегетативной иннервации [Залкиев Р.И., 1980]. Две формы эксфолиативного хейлита (экссудативная и сухая) характеризуются разными вариантами психоэмоциональных нарушений: при экссудативной форме превалируют тревожные реакции, при сухой — депрессивные. Для экссудативной формы характерна вегетативная дисфункция с преобладающим влиянием симпатико-адреналовой системы, при сухой форме выраженных нарушений вегетативной нервной системы обычно не отмечают.

Электроэнцефалография позволяет выявить при эксфолиативном хейлите диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга, очевидно, связанные с процессами ирритации в его глубоких образованиях [Кутин С.А. и др., 1970].

Патогенетическое значение имеют эндокринные нарушения, так как у большинства больных обнаруживают легко протекающий тиреотоксикоз [Никольский П.В., 1914; Савкина Г.Д., 1964; Кутин С.А., 1970].

О генетической предрасположенности к возникновению эксфолиативного хейлита свидетельствуют семейные случаи заболевания и сочетание эксфолиативного хейлита с мягкой лейкоплакией [Машкиллейсон А.Л., Кутин С.А., 1970].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Эксфолиативным хейлитом чаще болеют женщины. Возраст варьирует от 3 до 70 лет, но чаще 20–40 лет. При обеих формах эксфолиативного хейлита — экссудативной и сухой [Пашков Б.М., 1963] — процесс локализуется на губах в виде ленты, занимающей половину красной каймы и прилежащую к слизистой оболочке. Часть красной каймы губы, прилежащая к коже, а также углы рта остаются интактными. Поражение никогда не переходит на кожу.

Для клинических проявлений экссудативной формы эксфолиативного хейлита характерно образование на красной кайме губ корок серовато-желтого или желтовато-коричневого цвета, которые могут достигать значительных размеров. После снятия корок обнажается ярко-красная, гладкая, слегка влажная поверхность губы. Слизистая оболочка в зоне Клейна немного гиперемирована и отечна, часто покрыта легко удаляемым серовато-белым клейким налетом. Корки достигают максимального развития каждые 3–6 дней. После их отторжения образуется беловатый клейкий налет, быстро превращающийся в корки. Больных беспокоит жжение и болезненность губ, особенно при их смыкании, поэтому рот у них приоткрыт. Течение экссудативной формы монотонное, длительное (рис. 15-2).

При сухой форме эксфолиативного хейлита в характерной для заболевания зоне губ расположены бледно-серые чешуйки, плотно прикрепленные в центре к поверхности красной каймы. Края таких слюдообразных чешуек отстают, поэтому пораженная поверхность губы выглядит шелушащейся. Через 5–7 дней чешуйки можно легко снять. В месте их прикрепления красная кайма ярко-красного цвета, эрозий нет. Больных беспокоит сухость, иногда жжение губ (рис. 15-3).

Иногда красная кайма губ поражена не от угла до угла рта, а только лишь в средней трети в виде нескольких небольших округлых светло-коричневых чешуек, довольно плотно прикрепленных в центре к красной кайме и отстающих по краям. В этих случаях чаще наблюдают поражение центральной части красной каймы верхней губы ближе к зоне Клейна (стертая форма). Остальная часть верхней губы



Рис. 15-2. Эксфолиативный хейлит, экссудативная форма.

и нижняя губа остаются непораженными. Некоторые больные отмечают некоторую сухость губ и привычку скусывать чешуйки. Сухая и экссудативная форма эксфолиативного хейлита — разные стадии одного заболевания, это подтверждают не только сходством их патогенеза, клинической картины и морфологии, но и наблюдавшимися случаями трансформации экссудативной формы в сухую. Впервые на это обратил внимание Б.М. Пашков [1963, 1964]. Такую трансформацию чаще наблюдают после проведения нескольких курсов лечения. У некоторых больных после перехода экссудативной формы в сухую через несколько лет вновь развивалась экссудативная форма эксфолиативного хейлита.

При гистологическом исследовании выявляют акантоз, большое количество светлых клеток в шиповатом слое, паракератоз и гиперкератоз с потерей связи между клетками шиповатого и ороговевающего слоя. Подэпителиальная часть дермы коллагенизирована, слегка инфильтрирована лимфоцитами и плазмоцитами. Следует отметить, светлые клетки, обнаруживаемые в шиповатом слое, это не результат дистрофических процессов. Их появление обусловлено последовательной сменой активности метаболизма, то есть их особым функциональным состоянием. Эти клетки находятся в состоянии покоя и накопления энергии в отличие от остальных, интенсивно функционирующих, клеток.

Заболевание протекает длительно, может продолжаться годами и даже десятилетиями, особенно в сухой форме. Заболевание не склонно к самоизлечению или спонтанным ремиссиям, однако такие случаи возможны.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В типичных случаях установить диагноз не представляет трудностей. Заболевание следует отличать от атопического хейлита, при котором наблюдают цикличность течения, свойственную атопическому дерматиту, поражение не только красной



Рис. 15-3. Эксфолиативный хейлит, сухая форма.

каймы, но и кожи губ, возникновение преимущественно в детском или юношеском возрасте. При атопическом хейлите высыпания на губе располагаются в зоне, граничащей с кожей, а при эксфолиативном — в зоне, граничащей со слизистой оболочкой. Ведущие симптомы при атопическом хейлите — лихенизация и гиперемия, при эксфолиативном — корки или чешуйки, отсутствие зуда.

Экссудативная форма эксфолиативного хейлита может напоминать поражение красной каймы губы при истинной пузырчатке, особенно если болезнь началась с высыпаний на губе и нет других симптомов. В отличие от пузырчатки при экссудативной форме эксфолиативного хейлита после удаления корок на поверхности губы эрозии отсутствуют, симптом Никольского отрицательный.

Сухую форму эксфолиативного хейлита следует дифференцировать с системной СКВ красной каймы губ, протекающей без выраженной атрофии. В отличие от эксфолиативного хейлита область поражения резко ограничена, наблюдают выраженную гиперемию, чешуйки значительно меньше по величине и не отстоят по краю от подлежащей красной каймы, нет свойственной эксфолиативному хейлиту локализации, отмечают циклическое течение в зависимости от времени года; чешуйки при освещении лампой Вуда имеют снежно-голубое свечение.

Контактный аллергический хейлит отличается от сухой формы эритемой, ограниченной местом контакта с аллергеном, зудом, а также быстрым разрешением высыпаний после прекращения контакта с предполагаемым аллергеном.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение больных эксфолиативным хейлитом затруднительно. При экссудативной форме назначают транквилизаторы (феназепам*, элениум*, диазепам), нейролептики (сонапакс*), β-адреноблокаторы (пропранолол), препараты, блокирующие преимущественно периферические холинореактивные системы. Показана иглорефлексотерапия, ультрафонофорез глюкокортикоидных мазей.

Хорошее действие оказывают пограничные лучи Букки по 200 рад 2 раза в неделю, суммарно от 1600 до 3000 рад. Перед каждым сеансом следует удалять корки, лучше всего 2% раствором борной кислоты.

При тиреотоксикозе назначают препараты, тормозящие функцию щитовидной железы.

Больным сухой формой рекомендуют антидепрессанты (амитриптилин) и транквилизаторы (триоксазин®, элениум*), иглорефлексотерапию; местно — жирующие кремы и мази. С больными необходимо проводить психопрофилактические беседы.

Хейлит гландулярный

Для заболевания характерна гетеротопия мелких слюнных желез или их протоков в наружную и внутреннюю зону красной каймы губ, их гиперплазия и гиперфункция. Может возникать как первично, так и вторично, на фоне поражения губ при СКВ, плоском лишае и др. [Антонова Т.Н., Абрамова Е.И., 1964]. Появляется, как правило, у лиц старше 30–40 лет.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

На внутренней поверхности красной каймы губ, а иногда и на наружной (чаще на нижней губе) видны расширенные устья слюнных желез в виде красных точек, из них, через 10–20 с после высушивания губы, отчетливо выделяются капельки слюны в виде росы.

Реже расширенные устья выводных протоков слюнных желез располагаются на небольших, размером с булавочную головку, узелках, образующихся вследствие гипертрофии железистой ткани.

Губа у больных гландулярным хейлитом периодически смачивается слюной, однако она испаряется, красная кайма становится сухой, начинает шелушиться.

При гистологическом исследовании выявляют значительную гипертрофию слюнных желез, кистозное расширение их ацинусов и протоков, небольшую воспалительную инфильтрацию.

Течение гландулярного хейлита торпидное. При вторичной инфекции (встречают крайне редко) развивается поверхностный или глубокий гнойный гландулярный хейлит с образованием абсцессов и свищей. Редко вокруг расширенных устьев слюнных желез возникает лейкоплакия, имеющая вид тонких колец, — форма Пуэнте–Асеведо.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Клинические проявления первичного гландулярного хейлита настолько характерны, а именно, капельки слюны, выделяющейся из расширенных устьев мелких слюнных желез (этого не бывает при других хейлитах), что диагностика заболевания не представляет трудностей.

ЛЕЧЕНИЕ

Применяют электрокоагуляцию каждой слюнной железы. При наличии большого количества патологически измененных желез показано их хирургическое иссечение. Вторичный гландулярный хейлит исчезает после регрессирования основного заболевания.

Хейлит метеорологический

Заболевание, описанное А.Л. Машкиллейсоном [1970], представляет неаллергическое воспалительное поражение губ, возникающее в результате действия разных метеорологических факторов (пониженная влажность, ветер, холод, инсоляция, запыленность и другие). Наблюдают преимущественно у мужчин, работающих на открытом воздухе.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

При метеорологическом хейлите поражается красная кайма губы, чаще нижней, на всем протяжении. Губа становится неравномерно застойно гиперемированной, несколько инфильтрированной, местами образуются плотно сидящие чешуйки. Больных беспокоит сухость или чувство «стягивания» губы, при этом многие больные облизывают губы, что приводит к увеличению сухости, шелушения, а затем инфильтрации красной каймы. Кожа и слизистая оболочка губы не изменены.

При гистологическом исследовании выявляют диффузную неравномерную гиперплазию эпителия красной каймы губ, местами с небольшим ороговением. Строма инфильтрирована, существует сгущение и гомогенизация эластичных волокон.

Течение хроническое, не зависящее от времени года; сенсибилизация к солнечному свету отсутствует. На его фоне могут развиться предраковые заболевания (бородавчатый предрак, ограниченный гиперкератоз и др.).

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Метеорологический хейлит дифференцировать трудно, поскольку он напоминает аллергический контактный хейлит, сухую форму актинического хейлита, атопический хейлит и сухую форму эксфолиативного хейлита. При аллергическом контактном хейлите поражение чаще локализуется на красной кайме нижней и верхней губы с незначительным переходом на кожу губы. Для правильного диагноза большое значение имеет анамнез. Решающее значение он приобретает при дифференциальной диагностике метеорологического и сухой формы актинического хейлита, поскольку причиной этих заболеваний может быть инсоляция. Актинический хейлит часто развивается при кратковременном воздействии солнечных лучей на красную кайму губ и обязательно в результате сенсибилизации.

Сухая форма эксфолиативного хейлита отличается локализацией поражения (от переходной зоны до середины красной каймы губы), частым поражением обеих губ и образованием своеобразных чешуек, а также монотонностью течения. Атопический хейлит в отличие от метеорологического протекает волнообразно, обострения чередуются с ремиссиями. При этом поражается красная кайма не только нижней, но и обязательно верхней губы, захватывая кожу и особенно область углов рта.

ЛЕЧЕНИЕ

Основное лечение — устранение внешних неблагоприятных воздействий, ставших причиной заболевания. Назначают витамины (B_2, B_6, B_{12}), местно — гигиенические губные помады, фотозащитные кремы. При выраженных воспалительных процессах — глюкокортикоидные мази.

Хейлит актинический

Актинический хейлит, описанный в 1923 г. S. Aytes, представляет хроническое заболевание, обусловленное повышенной чувствительностью красной каймы губ к солнечному свету. Возникает и обостряется в весенне-летний период, зимой высыпания бесследно исчезают. Чаще наблюдают у мужчин в возрасте от 20 до 60 лет.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Основная причина возникновения актинического хейлита — развитие аллергической реакции замедленного типа к ультрафиолетовым лучам.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Выделяют две формы актинического хейлита — сухую и экссудативную. При сухой форме нижняя губа в весеннее время года становится ярко-красной, покрывается мелкими, сухими, серебристо-белыми чешуйками. Поражение захватывает всю поверхность красной каймы, верхнюю губу и кожу лица процесс поражает редко. У некоторых больных местами на красной кайме образуются участки ороговения, а иногда — веррукозные разрастания.

При экссудативной форме губа гиперемирована, отечна, на ней расположены мелкие, быстро вскрывающиеся пузырьки, мокнутие, корочки, кровоточащие болезненные трещины. Больных беспокоит жжение и зуд.

При гистологическом исследовании выявляют картину аллергического контактного дерматита.

Для заболевания характерна сезонность течения, обострения отмечают в весенне-летнее время, они самопроизвольно регрессируют в осеннее-зимний период. При длительном существовании актинического хейлита появляются очаги ороговения, могут возникать трещины, эрозии и язвы. В связи с этим актинический хейлит может служить фоном для развития облигатных форм предрака. Именно поэтому длительно незаживающие трещины, язвы и участки ороговения должны быть подвергнуты обязательному цитологическому или гистологическому исследованию для исключения озлокачествления.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику следует проводить с атопическим хейлитом, при котором поражение локализуется не только на красной кайме, но обязательно на коже губ и особенно в углах рта, а также отсутствует связь с инсоляцией.

Не всегда легко отличить актинический хейлит от аллергического контактного. В диагностике помогает выяснение анамнеза заболевания.

Сухую форму актинического хейлита следует отличать от сухой формы эксфолиативного хейлита, имеющего характерную локализацию. Влияние инсоляции на развитие актинического хейлита и красной волчанки губ может привести к затруднению в диагностике. Иногда вопрос о диагнозе может решить лишь гистологическое исследование.

ЛЕЧЕНИЕ

Необходимо, прежде всего, рекомендовать больному избегать инсоляции, изменить профессию, если она связана с длительным пребыванием на открытом воздухе. Применяют препараты никотиновой кислоты, витамины группы В в сочетании с синтетическими противомалярийными препаратами (например, хлорохин по 0,25 мг 2 раза в сут в течение 2–3 нед) и небольшими дозами глюкокортикоидов (10 мг в сут в пересчете на преднизолон). Наружно используют глюкокортикоидные мази.

Возможна специфическая десенсибилизация, при условии определения длины лучей, вызвавшей сенсибилизацию. Иногда удается достичь толерантности к ультрафиолету с помощью псоралена и ультафиолетового излучения зоны А [Gschnait et al., 1978].

Хейлит контактный простой

Заболевание вызывают облигатные раздражители. Характерна краснота и шелушение.

Хейлит контактный аллергический

Заболевание протекает по типу аллергического контактного дерматита, его считают проявлением аллергической реакции замедленного типа. Возникает в результате сенсибилизации тканей губы к разным химическим веществам, например содержащимся в губной помаде (флюоресцирующие вещества, красители, отдушки). В более редких случаях причиной хейлита могут быть и другие химические факторы: пластмасса зубных протезов и мундштуков духовых инструментов, составляющие зубных паст и др. Абсолютное большинство больных составляют женщины в возрасте от 20 до 60 лет. Заболевание может носить профессиональный характер.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Обычно процесс локализуется на красной кайме губ, иногда незначительно распространяется на кожу губ. Реже встречают поражение красной каймы и слизистой оболочки полости рта, возможно изолированное поражение слизистой оболочки губ. Проявляется эритемой разной интенсивности и незначительным шелушением. При длительном течении заболевания красная кайма губ становится сухой, появляются поперечные мелкие бороздки и трещины. У некоторых больных заболевание протекает с выраженной островоспалительной реакцией, сопровождающейся появлением папуловезикулезных элементов и ограниченных мокнущих участков. Больные жалуются на зуд и жжение губ.

Течение аллергического контактного хейлита связано с воздействием на красную кайму губ сенсибилизирующего агента. Обострение наступает после контакта с соответствующим аллергеном. Необходимо отметить возможность поливалентной сенсибилизации.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Болезнь диагностируют на основании данных анамнеза (контакт с химическим веществом) и клинических особенностей. Диагноз может быть подтвержден кожной пробой с предполагаемым аллергеном. Следует учитывать, параллелизм в чувствительности кожи и красной каймы губ к сенсибилизирующим факторам может отсутствовать. Дифференциальную диагностику проводят с атопическим хейлитом, для него характерна инфильтрация кожи губ, особенно в углах рта. Сухая форма эксфолиативного хейлита отличается отсутствием эритемы и локализацией строго от линии Клейна до середины красной каймы.

ЛЕЧЕНИЕ

Устраняют действие сенсибилизирующего фактора и назначают гипосенсибилизирующие средства. Местно применяют глюкокортикоидные мази (наносят 5–6 раз в сут), смягчающие кремы.

Экзематозный хейлит (экзема губ)

Экзема губ — проявление общего экзематозного процесса, возникающего в результате действия внешних и внутренних раздражителей. При этом аллергенами могут быть самые разные факторы, например микроорганизмы, пищевые вещества, лекарственные препараты, металлы, материалы, служащие для изготовления протезов, зубная паста и др.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Экзема губ может протекать остро, подостро или хронически. При этом поражение красной каймы губ может быть изолированным или сочетаться с поражением кожи лица.

Для клинической картины острой экземы губ характерен полиморфизм: последовательно возникает краснота, пузырьки, папулы, чешуйки и корки. Процесс сопровождается значительным отеком губ. Весьма характерно, что даже в тех случаях, когда экзематозный процесс протекает изолированно на губах, он хотя бы немного захватывает прилежащую к красной кайме кожу.

Мокнутие иногда сопровождается образованием довольно массивных корок. Такое состояние может развиться очень быстро, в течение нескольких часов. Субъективно при этом отмечают зуд и жжение, больным трудно открывать рот и разговаривать. Постепенно острые явления стихают, резко уменьшается мокнутие, отечность и гиперемия. Если действие аллергена не устранено, то за первым эпизодом последуют другие и процесс приобретет хроническое течение. При этом клиническая картина изменяется. Красная кайма губ и участки пораженной кожи вокруг рта уплотняются за счет инфильтрата, при этом иногда четко выражен кожный рисунок. На таком фоне местами располагаются группы узелков, пузырьков, корок, при обострении возникает мокнутие. Возможно образование болезненных, кровоточащих трещин. Больных беспокоит зуд.

Микробную экзему встречают редко. Сначала появляется микробная заеда или микробная трещина в центре губы, реже у крыльев носа. В результате сенсибилизации окружающей кожи или красной каймы к бактериальным токсинам и возникает микробная экзема. При этом красная кайма и окружающая кожа, чаще только той губы, на которой располагался микробный очаг, отекает, краснеет, затем образуются везикулы, быстро подсыхающие в желтовато-серые корки. Высыпание везикулезных элементов довольно быстро прекращается, возникает шелушение. В таком состоянии процесс может продолжаться длительное время.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагностика основана на обнаружении микровезикуляции, эволюционного полиморфизма и поражения кожи.

Дифференцировать экзему губ следует, прежде всего, с аллергическим контактным и атопическим хейлитом. Последний обычно возникает в детском или подростковом возрасте, при этом отсутствует микровезикуляция, а превалирует лихенизация, особенно в углах рта.

При аллергическом контактном хейлите в отличие от экземы губ для процесса характерно мономорфное течение, то есть на всех участках красной каймы он находится в одной стадии, обычно не переходит на кожу, быстро разрешается при устранении сенсибилизатора.

Экссудативная форма актинического хейлита отличается от экземы губ сезонностью возникновения и четкой связью с инсоляцией.

ЛЕЧЕНИЕ

Проводят патогенетическое лечение экземы с применением десенсибилизирующих и седативных препаратов. Местная терапия заключается в назначении мазей с глюкокортикоидами, а при мокнутии — аэрозолей или кремов. При микробной экземе показаны комбинированные препараты, содержащие антибактериальные вещества.

Хейлит атопический

Заболевание представляет один из симптомов атопического дерматита и нередко бывает единственным его проявлением. Чаще встречают у детей и подростков в возрасте 7–17 лет. Данное поражение губ ранее ошибочно называли экзематозным, микробным, себорейным хейлитом, экзематидом [Пашков Б.М., 1963; Савкина Г.Д., 1965 и др.].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

При атопическом хейлите процесс поражает красную кайму и непременно кожную часть губ, при этом интенсивнее всего в области углов рта. Часть красной каймы, переходящая непосредственно в слизистую оболочку губ, остается непораженной; процесс никогда не переходит на слизистую оболочку полости рта. Поражение губ начинается с зуда и появления эритемы с довольно четкими границами. Иногда наблюдают незначительную отечность кожи и красной каймы губ. У некоторых больных в месте расчесов образуются корочки. Довольно быстро острые воспалительные явления стихают, возникает лихенизация губ. Красная кайма губы инфильтрируется, возникает шелушение; вся ее поверхность как будто прорезана тонкими радиальными бороздками. В летний период высыпания обычно исчезают, однако кожа в области углов рта остается инфильтрированной, это способствует возникновению мелких трещин.

Атопический хейлит протекает длительно, обострения заболевания возникают преимущественно в осенне-зимний период. К 19–20 годам у большинства больных наблюдают самоизлечение, однако и у них в дальнейшем могут происходить возвраты болезни, особенно в углах рта.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При внимательном осмотре больного часто можно обнаружить другие признаки атопического дерматита (ксероз, фолликулярный гиперкератоз, депигментированные пятна и другие, а также атопические стигмы).

Атопический хейлит сходен с эксфолиативным, актиническим и аллергическим контактным хейлитом, красной волчанкой губ.

При эксфолиативном хейлите в отличие от атопического всегда поражена только часть красной каймы губ в виде полосы от зоны Клейна до середины красной каймы, нет эритемы и лихенизации губ, течение отличается монотонностью и отсутствием ремиссий.

В анамнезе больных актиническим хейлитом четко прослеживают зависимость обострений от инсоляции, нет выраженного поражения углов рта, характерного для атопического хейлита.

При аллергическом контактном хейлите лихенизацию наблюдают только при длительном течении заболевания, отсутствуют поражения углов рта, его течение зависит от непосредственного контакта с аллергеном.

Для красной волчанки губ в отличие от атопического хейлита характерен гиперкератоз, снежно-белое свечение чешуек в лучах лампы Вуда, рубцовая атрофия, отсутствие зуда.

В некоторых случаях представляет трудности дифференциальная диагностика атопического хейлита и симметричных стрептококковых и кандидомикотических заед. При заедах процесс локализуется лишь в углах рта и, как правило, отсутствует лихенизация.

ЛЕЧЕНИЕ

Назначают средства патогенетической терапии, применяемые при атопическом дерматите, местно — глюкокортикоидные мази, наносят 4–5 раз в сут. В упорных случаях — лучи Букки.

Синдром Мелькерссона–Розенталя

В 1928 г. шведский врач E.G. Melkersson описал больного, страдающего односторонним параличом лицевого нерва и ангиотрофическим отеком губ. В 1931 г. C. Rosenthal описал пятерых подобных больных, у них паралич лицевого нерва и стойкая макрохейлия сочетались со складчатым языком. С тех пор заболевание, проявляющееся указанной триадой симптомов, получило название синдрома

Мелькерссона–Розенталя. Более раннее описание паралича лицевого нерва в сочетании с отеком лица принадлежит Г.И. Россолимо (1901). В связи с этим некоторые авторы называют это заболевание Россолимо–Мелькерссона–Розенталя [Смелов Н.С., Стоянов Б.Г. и др., 1973].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Причины возникновения синдрома Мелькерссона–Розенталя окончательно не выяснены. Некоторые авторы считают заболевание конституциональным, наследственным. Большинство исследователей рассматривают его как ангионевроз (нейродистрофия).

Л.В. Петрова [1987] на основании собственных исследований придерживается мнения, что это синдром инфекционно-аллергического генеза, развивающийся на фоне наследственной предрасположенности, препятствующей элиминации из организма антигенов стафилококка или вируса герпеса.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Синдром Мелькерссона–Розенталя — редкое заболевание. Его чаще наблюдают у женщин. Заболевание может начаться в любом возрасте, как правило, с отека кожи лица и слизистой оболочки полости рта. Очень редко первый симптом заболевания — паралич лицевого нерва. Среди отеков в начале болезни на первом месте стоит отек верней губы, затем — нижней губы, гораздо реже встречают отек одной или обеих щек, верхней губы и щеки, сразу обеих губ. Первым признаком могут быть также боли в лице по типу невралгии, часто после них развивается паралич лицевого нерва (рис. 15-4).

Болезнь обычно начинается внезапно. В течение нескольких часов отекает одна или обе губы. Отек держится 3–8 дней, редко меньше, иногда дольше, даже до месяца. Возникает бесформенное вздутие губы, край губы часто выворачивается в виде хоботка и обычно отстоит от зубов (морда тапира).

Иногда отек настолько большой, что губы увеличиваются в 3–4 раза. Утолщение губ неравномерное, одна сторона губы обычно более отечна, чем другая.

Отек губы может сопровождаться образованием трещин. Обычно отек захватывает всю губу до носа или до подбородочной бороздки. При сильном отеке могут нарушаться речь, мимика, прием пищи. Отечные губы, как правило, бледно-красного цвета, иногда с застойным оттенком. При пальпации отмечают равномерно мягкую или плотноэластическую консистенцию тканей. Вдавления после пальпации не остается. Ткани губы часто бывают умеренно уплотнены, но не склерозированы.

Подобные отеки у некоторых больных существуют постоянно, постепенно нарастая, а временами спадая. У некоторых больных отеки полностью разрешаются, но в дальнейшем реци-



Рис. 15-4. Синдром Мелькерссона–Розенталя.

дивируют с разной частотой, а затем становятся постоянными. Интенсивность отека может варьировать в течение дня. Иногда отек распространяется на щеки, на одну или обе половины лица, десну, твердое нёбо, язык, нос.

Синдром Мелькерссона–Розенталя, хотя и редко, может проявиться изолированным отеком щеки, такое состояние в литературе описано под названием гранулематозного пареита (по аналогии с гранулематозным макрохейлитом). Обычно возникает односторонний пареит. Отек, как правило, захватывает всю толщу щеки. Слизистая оболочка в таких случаях отечна, тестоватой консистенции, на ней видны отпечатки зубов. Постепенно консистенция пораженного участка становится плотноэластической. Характерно отсутствие болезненности и воспалительного процесса области припухлости [Стоянов Б.Г., 1973].

При поражении только слизистой оболочки щеки наблюдают мягкий отек, напоминающий подушкообразное вздутие. Слизистая оболочка становиться бледно-розовой с участками вдавления — отпечатками зубов. Рецидивы отека приводят к появлению борозд, их неправильное расположение создает впечатление дольчатости. Отеки можно наблюдать в области десен, твердого и мягкого нёба, язычка и на других участках слизистой оболочки полости рта. Они могут быть строго локализованными или поражать всю слизистую оболочку полости рта, иногда отмечают легкую гиперемию. Развивается четкое огрубение слизистой оболочки, складчатость и дольчатость языка разной степени выраженности. Это позволяет провести некоторую аналогию со складчатым языком. Ограниченные отеки могут возникать в области лба, век (гранулематозный блефарит) и других частей лица.

Второй симптом синдрома Мелькерссона–Розенталя — паралич лицевого нерва, при этом ему часто предшествуют продромальные явления разной продолжительности: неприятные ощущения во рту, односторонняя вазомоторная ринопатия, изменение выделения слюны. Иногда продромальные явления протекают под видом односторонней невралгии, головной боли типа мигрени. После продрома паралич лицевого нерва развивается быстро. Происходит потеря тонуса мышц пораженной половины лица, расширяется глазная щель, опускается угол рта. Чаще развивается неполный паралич с частичным сохранением фрагментов вегетативной, чувствительной и моторной функции.

У большинства больных паралич лицевого нерва постепенно проходит. Однако в течение заболевания отмечают отчетливую склонность к рецидивам, возникающим через разные интервалы. При длительном течении заболевания, после неоднократно возникающих параличей лицевого нерва они могут принять стойкий характер. Очень редко развиваются двусторонние параличи лицевого нерва. В литературе существуют указания на вовлечение в патологический процесс других черепных нервов у некоторых больных [Семенов В.А. и др., 1962; Luscher, 1949; Kettel, 1954, и др.).

Третий симптом синдрома Мелькерссона–Розенталя — складчатый язык. По данным Schuermann [1957, 1958], складчатый язык наблюдают у $^2/_3$ больных и оценивают обычно как аномалию развития языка. В клинических проявлениях отмечают отечность языка, приводящую к неравномерному его увеличению. Участки поражения сначала бледно-розовой или нормальной окраски. Постепенно слизистая оболочка мутнеет, возникает серовато-розовая окраска, образуются участки в виде полос или пятен, напоминающие очаги лейкоплакии. При одновременном отеке и складчатости языка вся его поверхность становится бугристой и напоминает булыжную мостовую. Хорошо выражены зияющие, как рвы, борозды. Нередко в центре языка наблюдают глубокую срединную бороздку, делящую язык приблизительно на две равные части. Язык постепенно становится малоподвижным, полностью его убрать бывает трудно. Задняя треть и корень языка обычно в процесс не вовлечены.

Для гистологической картины при синдроме Мелькерссона–Розенталя характерно гранулематозное воспаление, сочетающееся с отечностью тканей, при этом в процесс часто вовлечена мимическая мускулатура. Могут возникать туберкулоидные, саркоидные, лимфонодулярно-плазматические гранулемы. Данные гранулемы часто бывают очень маленькими, иногда состоят лишь из нескольких клеток. Гранулемы располагаются преимущественно вокруг мелких сосудов, но могут быть оттеснены от них вследствие отека, также они могут располагаться в непосредственной близости от небольших нервных стволов. Отмечают расширение кровеносных сосудов, пролиферацию эндотелия, отечность дермы, фиброзирование отсутствует. У некоторых больных вместо гранулем отмечают неспецифическую лимфогистиоцитарную пролиферацию, имеющую, однако, узелковое расположение.

Течение синдрома Мелькерссона–Розенталя хроническое. В начале болезни рецидивы обычно переходят в более или менее продолжительные ремиссии, при этом все симптомы заболевания исчезают. Позднее макрохейлия и паралич лицевого нерва приобретают стойкий характер. Некоторые авторы отмечают обострение заболевания после герпеса, обострения фокальной инфекции, перенесенных интеркуррентных заболеваний, нервного напряжения и др. Стойкий косметический дефект может вызывать изменение психики по ипохондрическому, депрессивному типу.

У некоторых больных с синдромом Мелькерссона–Розенталя может отсутствовать не только складчатый язык, но и паралич лицевого нерва. Единственный симптом заболевания в данном случае — макрохейлит.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При обнаружении у больного всех трех симптомов заболевания диагностика синдрома Мелькерссона–Розенталя не представляет трудностей. При моносимптомной (макрохейлит) форме заболевание следует дифференцировать в первую очередь с элефантиазом, возникающим при хроническом рожистом воспалении, отеком Квинке и кавернозной гемангиомой.

Элефантиаз отличается от макрохейлита выраженными островоспалительными симптомами, сопровождающимися подъемом температуры тела во время обострения, а также фиброзом соединительной ткани, это обусловливает более плотную консистенцию ткани губы при элефантиазе по сравнению с синдромом Мелькерссона–Розенталя.

Отек Квинке отличается от макрохейлита кратковременностью, быстрым исчезновением отека после приема антигистаминных препаратов, частыми приступами болезни, а также полным исчезновением отечности после окончания приступа.

Макрохейлит у некоторых больных возникает как осложнение хронической трещины губы при присоединении вторичной инфекции. Такой макрохейлит обычно быстро разрешается после рационального лечения трещины. Кавернозную гемангиому в отличие от синдрома Мелькерссона–Розенталя наблюдают с рождения или раннего детского возраста. На губах, чаще нижней, присутствует застойно-красного цвета мягкая опухоль, бледнеющая при надавливании.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение синдрома Мелькерссона–Розенталя — весьма трудная задача. Каждого больного тщательно обследуют для выявления патологии, способствующей возникновению заболевания. При этом особое внимание обращают на выявление очагов фокальной инфекции, в том числе в челюстно-лицевой области, на наличие бактериальной аллергии, на состояние нервной системы, внутренних органов и др. Применяют антибиотики (азитромицин, ципрофлоксацин, фузидиевая кислота курсом до 2 нед), противовирусные препараты (ацикловир, валацикловир от 1 нед

до нескольких месяцев), антигистаминные препараты, иммуномодуляторы (левамизол и др.). При выявлении макрохейлита и пареита назначают местно электрофорез с гепариновой мазью* № 10. Указанные курсы лечения целесообразно повторять через 2–3 мес.

ПРОГНОЗ

При синдроме Мелькерссона–Розенталя прогноз благоприятный, однако у некоторых больных болезнь отягощается при вовлечении в процесс гортани, трахеи, носоглотки, а также присоединении ангиодистонических расстройств, сопровождающихся повышением проницаемости сосудов мозга, отеком и набуханием ткани мозга и оболочек, повышением внутричерепного давления [Стоянов Б.Г., 1973; Гусева Л.Л. и др., 1965].

Хроническая трещина губы

Заболевание наблюдают часто, у лиц обоего пола во всех возрастных группах.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Большое значение имеет индивидуальное анатомическое строение губ (глубокая складка в центре губы или соединительнотканная перетяжка) и хроническая травма. Разные метеорологические факторы могут вызвать сухость красной каймы губ, потерю эластичности и развитие трещины. Имеют значение гиповитаминозы А и группы В. Микробная флора поддерживает существование трещин и препятствует их заживлению.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Возникает одиночная более или менее глубокая линейная трещина, располагающаяся поперечно на красной кайме и сопровождающаяся болезненностью. Трещина обычно находится в центральной части красной каймы губы (в 75%), но иногда сбоку от центра. Она может продолжаться с красной каймы на слизистую оболочку губы, но никогда не распространяется на кожу. Иногда трещина может быть покрыта коричневой коркой, вокруг нее отмечают незначительную воспалительную реакцию. Ночью неглубокая трещина может начать эпителизироваться, но утром при движении губой трещина вновь вскрывается и слегка кровоточит. При длительном существовании трещины ее края уплотняются и могут ороговеть, приобретая серовато-белый цвет.

Для гистологической картины характерно хроническое воспаление, сопровождающееся регенеративным, гиперпластическим, а иногда метапластическим разрастанием эпителия.

При нерациональном лечении трещина может существовать длительно, годами, при этом у одних больных она присутствует постоянно, у других иногда заживает.

ЛЕЧЕНИЕ

При лечении хронической трещины губ применяют мази, содержащие антибиотики или глюкокортикоиды и антибиотики (тридерм*, гиоксизон* и другие препараты), эпителизирующие средства (поливинокс, масло шиповника*, облепиховое масло*). Хороший эффект дает длительный (в течение 1–1,5 мес) прием аевита* и витаминов группы В, особенно B_2, B_6 и РР. Лазеротерапия с помощью гелий-неонового лазера также хорошо стимулирует заживление. При отсутствии эффекта необходимо провести хирургическое иссечение трещины в пределах здоровой ткани.

ПРОГНОЗ

Прогноз благоприятный, но при длительном существовании хронической трещины возможно развитие лейкоплакии в области ее краев, а также в 6% озлокачествление.

ПОРАЖЕНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА И ГУБ ПРИ НЕКОТОРЫХ ДЕРМАТОЗАХ

Истинная пузырчатка

Слизистую оболочку полости рта патологический процесс поражает при всех формах пузырчатки, кроме листовидной. Значительно чаще других форм встречают вульгарную пузырчатку.

По данным А.Л. Машкиллейсона [1984], почти у 85% больных она начинается с поражения слизистой оболочки полости рта и гортани, при этом гортань вовлекается в патологический процесс значительно чаще, чем это можно представить.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология заболевания неясна, возможно, пусковой момент процесса — изменение ядерной ДНК клеток шиповатого слоя и водно-солевого баланса их цитоплазмы, это приводит к нарушению антигенной структуры и проницаемости мембран [Автандилов А.Г., Машкиллейсон Н.А., 1980]. В результате этого развиваются аутоиммунные процессы, сопровождающиеся выработкой аутоантител типа IgG, имеющих сродство к межклеточному веществу шиповатого слоя эпидермиса, обнаруживаемых в периферической крови с помощью реакции иммунофлюоресценции (непрямая реакция), а также в области межклеточного вещества и оболочек клеток шиповатого слоя (прямая реакция). Обычно количество циркулирующих и фиксированных антител прямо пропорционально тяжести болезни. [Buntner E., Jordan R., 1964; Антонова Т.Н. и др., 1972; Schaumberg-Lever G., 1983].

В механизме образования акантолиза участвуют не только аутоантитела типа IgG, но и протеолитические ферменты, разные фракции Т-лимфоцитов, В-лимфоциты и др. [Maskilleyson N., 1987]. Совместное и последовательное их действие приводит к разрушению межклеточных связей, разъединению шиповатых клеток и формированию внутриэпидермальных пузырей.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Для поражения слизистой оболочки полости рта и губ при пузырчатке характерно образование пузырей, имеющих тонкую покрышку, образованную верхней частью шиповатого слоя эпителия. В условиях постоянной мацерации и при давлении пищевыми комками пузыри моментально вскрываются и на их месте образуются круглые или овальные эрозии, поэтому увидеть пузыри на слизистой оболочке полости рта при пузырчатке практически не удается. Эрозии ярко-красного цвета располагаются на фоне неизмененной слизистой оболочки. По периферии эрозии можно видеть обрывки покрышки пузыря, при потягивании за нее легко вызывается симптом Никольского. Остатки покрышки вскрывшегося пузыря могут прикрывать эрозию, в этом случае создается впечатление, что эрозия покрыта серовато-белым налетом. Данный «налет» легко можно снять при прикосновении к нему шпателем. Если своевременно не поставлен диагноз и не начато лечение, то вслед за единичными эрозиями, чаще расположенными на слизистых оболочках щек (особенно в ретромолярной области), нёбе, нижней поверхности языка и в области дна полости рта, появляются новые эрозии, сливающиеся между собой и образующие обширные эрозивные поверхности без склонности к зажив-

лению. Прием пищи, речь становятся почти невозможными из-за болей. Как правило, отмечают специфический зловонный запах изо рта.

Постоянное раздражение слизистой оболочки обусловливает обильную саливацию, это еще больше ухудшает самочувствие больных. Слюна мацерирует углы рта, где возникают болезненные трещины. Пузыри и эрозии могу появляться и на красной кайме губ, в углах рта, на подбородке. Эти высыпания нередко сливаются, при этом визуально исчезает граница между красной каймой и слизистой оболочкой красной каймы губ. Пораженные участки на губах покрываются гнойными и кровянистыми корками. Нередко возникает охриплость, свидетельствующая о поражении гортани. По данным А.Л. Радиной, вульгарная пузырчатка часто начинается с поражения гортани, нередко остающегося длительное время нераспознанным.

Поражение слизистой оболочки полости рта при себорейной пузырчатке ничем не отличается от описанных выше проявлений вульгарной пузырчатки. При вегетирующей пузырчатке на слизистой оболочке полости рта в зоне эрозий могут возникать разрастания, напоминающие сосочковые грануляции. На этих участках эрозированная слизистая оболочка как бы гипертрофирована и испещрена извилистыми бороздками (рис. 15-5).

Глюкокортикоиды, оказывая морбидостатическое действие на патологический процесс, естественно, влияют и на клинические проявления заболевания на слизистой оболочке полости рта. При быстрой эпителизации эрозий под влиянием глюкокортикоидов вновь формирующийся утолщенный эпителиальный слой временно приобретает серовато-белую окраску, напоминающую окраску очагов поражения при начинающейся лейкоплакии или красном плоском лишае. У некоторых больных в процессе длительной глюкокортикоидной терапии могут возникать небольшие пузыри, обычно с геморрагическим содержимым. Однако



Рис. 15-5. Вульгарная пузырчатка слизистой оболочки полости рта.

их не считают симптомом пузырчатки, так как они образуются субэпителиально, имеют толстую покрышку и, просуществовав несколько часов, бесследно исчезают. Их можно рассматривать как результат побочного действия глюкокортикоидов.

При недостаточной дозе глюкокортикоидов, когда эрозии эпителизируются вяло, особенно при их локализации в области щек, края таких эрозий становятся отечными и слегка помутневшими, это создает впечатление углубления эрозий, превращения их в трещину или даже язву, но при растяжении слизистой оболочки этого не отмечают. При обострениях вульгарной пузырчатки, особенно на фоне глюкокортикоидной терапии, процесс поражает спинку языка. Язык становится серовато-белым, немного гипертрофируется, на его поверхности образуются глубокие складки, в их глубине возникают болезненные трещины. Это создает впечатление, что спинка языка покрыта толстым неснимаемым налетом. Симптом Никольского на языке не вызывается. Иногда в соскобе с поверхности языка обнаруживают дрожжеподобные грибы. Однако лечение антимикотическими препаратами и витаминами не оказывает влияния на это поражение, эффективным бывает лишь увеличение суточной дозы глюкокортикоидов.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз пузырчатки при ее локализации только на слизистой оболочке полости рта необходимо подтверждать не только симптомом Никольского, но и результатами цитологического исследования. Можно применить иммунофлюоресцентный метод, позволяющий обнаружить при прямой РИФ отложение IgG в области межклеточного вещества шиповатого слоя, при непрямой РИФ в сыворотке крови — циркулирующие антитела класса IgG к межклеточному веществу шиповатого слоя эпидермиса, а также гистологическое исследование.

Пузырчатку слизистой оболочки рта следует дифференцировать с другими заболеваниями, начинающимися с появления пузырей. Дифференциальная диагностика между пузырчаткой и заболеваниями, составляющими группу пузырных дерматозов, основана на симптомах, связанных с локализацией пузырей по отношению к эпителию. При пемфигоиде пузыри располагаются субэпителиально, поэтому у них более толстая, чем при пузырчатке, покрышка, они существуют более продолжительное время, в связи с этим при осмотре слизистой оболочки полости рта у таких больных можно видеть пузыри с прозрачным содержимым, подобное невозможно при пузырчатке. Таким образом, наличие пузырей на слизистой оболочке полости рта всегда ставит под сомнение диагноз пузырчатки. Эрозии, образовавшиеся на месте пузырей, при пемфигоиде, обычно располагаются на слегка гиперемированном основании, их поверхность нередко покрыта фибринозным налетом. При пемфигусе слизистая оболочка вокруг эрозий внешне не изменена, а сами эрозии могут быть покрыты спавшейся покрышкой пузыря, очень легко удаляемой шпателем. Решающее значение при установлении диагноза пузырчатки имеют обнаружение в мазках-отпечатках акантолитических клеток и положительный симптом Никольского, отсутствующие при пемфигоиде, а также результаты прямой РИФ.

Рубцующий пемфигоид отличается от вульгарной пузырчатки наличием рубцовых изменений на конъюнктиве. При вульгарной пузырчатке у некоторых больных также могут появиться высыпания на конъюнктиве, однако они проходят бесследно, никогда не оставляя рубцов.

При дифференциальной диагностике вульгарной пузырчатки с многоформной экссудативной эритемой следует учитывать, что для последней характерно острое начало, сезонность рецидивов, относительная кратковременность их течения (4–5 нед), наличие выраженного воспаления слизистой оболочки, предшествующего появлению пузырей, отсутствие акантолитических клеток в мазках-отпечатках.

Иногда возникают трудности при дифференцировании вульгарной пузырчатки от фиксированной медикаментозной эритемы на слизистой оболочке полости рта. Медикаментозный стоматит может начинаться с эритемы, в дальнейшем на ее месте формируется пузырь, однако он может появиться сразу, быстро вскрывается, в результате этого образуется эрозия неотличимая от эрозий, возникающих при пузырчатке. В этом случае лишь высыпания на коже, прямая РИФ, реакция бласттрансформации и дегрануляции базофилов позволяет установить диагноз.

При «климактерическом» гингивите, буллезном эпидермолизе и пузырно-сосудистом синдроме в отличие от пузырчатки на слизистой оболочке полости рта всегда можно видеть пузыри.

ЛЕЧЕНИЕ

При пузырчатке используют глюкокортикоиды и цитостатики. Применяют преднизолон, триамцинолон (полькортолон*) и дексаметазон. Лечение пузырчатки можно начинать любым из перечисленных препаратов, в дальнейшем препараты можно менять, но замены следует производить в эквивалентных дозах. Глюкокортикоиды назначают в ударных дозах в зависимости от состояния больного по 80–100 мг/сут в пересчете на преднизолон. Препарат в высокой суточной дозе принимают до прекращения высыпаний и почти полной эпителизации эрозий, после этого следует начать медленное уменьшение суточной дозы гормона: в первое время 2,5–5 мг через каждые 5 дней, в дальнейшем эти сроки увеличивают. Суточную дозу уменьшают до тех пор, пока не будет определена минимальная доза, на фоне которой не будут появляться новые высыпания, — так называемая поддерживающая доза. Эта доза обычно составляет 10–15 мг, препарат вводят постоянно.

При назначении больших доз преднизолона для профилактики осложнений следует рекомендовать одновременно препараты калия, аскорбиновую кислоту в больших дозах. М.К. Иксанов [1981] установил, что для профилактики остеопороза, возникающего при постоянном лечении глюкокортикоидами больных пемфигусом, следует с самого начала лечения применять анаболические стероиды и препараты кальция.

Пузырчатку относят к заболеваниям, при которых не существует абсолютных противопоказаний к терапии глюкокортикоидами, так как только эти препараты могут предотвратить смерть больных. Успешное лечение больных пузырчаткой глюкокортикоидами по нашей методике позволило постепенно прекратить глюкокортикоидную терапию приблизительно у 16% больных.

Комбинированная терапия метотрексатом и глюкокортикоидами позволяет в более короткие сроки и при меньших суточных дозах глюкокортикоидов добиться хороших терапевтических результатов. Терапевтические результаты и переносимость лечения во многом зависят от времени назначения и метода введения цитостатика. Оптимальный вариант — применение метотрексата в комбинации с глюкокортикоидами с самого начала лечения или вскоре после начала глюкокортикоидной терапии и введение цитостатика 1 раз в неделю в достаточных дозах. Результаты исследования Т.Н. Антоновой и соавт. [1977] позволяют считать оптимальным вариантом применения метотрексата назначение его одновременно с глюкокортикоидами 1 раз в неделю по 35–50 мг. Хорошие результаты дает комбинация глюкокортикоидов с гепарином*, его вводят по 10 000 ЕД внутримышечно 2 раза в сут в течение 15–20 дней [Машкиллейсон Н.А., 1981].

Местное лечение не имеет решающего значения при пузырчатке. Назначают полоскания разными дезинфицирующими и дезодорирующими средствами, смазывание эрозий растворами анилиновых красителей, в том числе фукорцин*. Для скорейшей эпителизации эрозий на слизистой оболочки полости рта имеет значе-

ние ее тщательная санация. При поражении красной каймы губ можно назначать мази, содержащие глюкокортикоиды и антибиотики.

ПРОГНОЗ

Прогноз пемфигуса до введения в его терапию глюкокортикоидов был неблагоприятным. Глюкокортикоиды относительно редко приводят к выздоровлению, оказывая лишь морбистатическое действие, однако они способны вызвать ремиссию заболевания и часто возвращают больных к труду.

ПЕМФИГОИД

В группу пемфигоида входят два заболевания: буллезный пемфигоид (синонимы: парапемфигус, старческий пемфигус) и рубцующий пемфигоид (синонимы: пузырчатка глаз, доброкачественный пемфигоид слизистых оболочек). Для обоих заболеваний характерно субэпидермальное образование пузырей, они отличаются друг от друга клинической картиной и течением. При буллезном пемфигоиде патологический процесс локализуется преимущественно на коже, не оставляет после себя рубцов и может излечиваться, а при рубцующем — на слизистой оболочке полости рта и глаз, это приводит к образованию рубцовых изменений и длится бесконечно долго.

Буллезный пемфигоид

Буллезный пемфигоид начинается преимущественно в возрасте 70–80 лет, женщины заболевают чаще мужчин. В 6% случаев первые высыпания появляются в полости рта, обязательно переходят на кожу через 2–4 мес. Если первично процесс поражает кожу, то в дальнейшем слизистые оболочки вовлекаются в процесс у 15% больных [Shklar G., McCarthy P.L., 1980].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Окончательно не выяснены. С помощью непрямой РИФ у 74% больных выявляют циркулирующие в крови IgG, направленные против базальной мембраны эпидермиса и почти у 100% с помощью прямой РИФ в этой же области иммунные комплексы, фиксированные с IgG. Важную роль в формировании пузырей играет система комплемента, ее третий компонент откладывается в области базальной мембраны эпидермиса. При этом комплемент и комплексы антиген+антитело располагаются над базальной мембраной, это свидетельствует, что антигенный стимул не связан с ней, а, возможно, с поверхностью базальных клеток.

Эти данные позволяют относить буллезный пемфигоид в группу заболеваний с аутоиммунным генезом.

У 3% больных в течение 6 мес от начала заболевания обнаруживают злокачественные опухоли. Чаще всего это рак бронхов, легких, гортани, желудка, пищевода, предстательной железы, мочевого пузыря, прямой кишки. В некоторых случаях пемфигоид разрешается после хирургического удаления опухоли. В связи с этим отдельные случаи заболевания рассматривают как парабластоматоз.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

На слизистой оболочке полости рта, иногда на слегка отечном и гиперемированном основании появляются пузыри размером 0,5–2 см в диаметре с напряженной покрышкой и серозным, реже геморрагическим содержимым. Пузыри могут сохраняться в течение нескольких часов и дней, затем под воздействием травмы вскрываются, на их месте образуются эрозии, в дальнейшем покрывающиеся фибринозным налетом. Эрозии склонны к эпителизации и при правильном лечении заживают в течение 3–4 нед. Высыпания чаще локализуются на слизистой оболочке щек, нёбе, деснах. Обычно одновременно образуются 1–2 пузыря,

интервалы между появлением пузырей варьируют в широких пределах, но обычно распространенного поражения слизистой оболочки полости рта не бывает. Эрозии слегка болезненны. Красная кайма губ поражается редко. Симптом Никольского отрицательный. Акантолитических клеток в мазках-отпечатках с поверхности эрозий не обнаруживают. В содержимом пузыря обнаруживают гистиоциты, лимфоциты, эозинофилы. При гистологическом исследовании выявляют подэпителиальный пузырь с неизмененным эпителием над ним. Пузырь располагается над расщепленными слоями базальной мембраны.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференцировать буллезный пемфигоид на слизистой оболочке рта следует, прежде всего, с вульгарной пузырчаткой. Главный клинический парадокс — отсутствие пузырей при пузырчатке, а наличие эрозий в разных стадиях эпителизации. Установлению диагноза вульгарной пузырчатки способствует характерная гистологическая картина, наличие акантолитических клеток в мазках-отпечатках с эрозий и РИФ, в ней обнаруживают свечение с IgG между клеток шиповатого слоя эпидермиса.

Многоформная эритема имеет сезонность, часто протекает с общими клиническими симптомами, разрешается в течение 2–3 нед. Кроме того, РИФ при этом заболевании отрицательная.

При дифференциации буллезного пемфигоида с рубцующим трудности возникают только при начале развития заболевания на слизистой оболочке полости рта, поскольку по клинической и гистологической картине они неразличимы. Большую помощь в такой ситуации может оказать непрямая РИФ. При рубцующем пемфигоиде в крови отсутствуют IgG при разведении сыворотки 1:80–1:160, а при буллезном они обнаруживаются у 2/3 больных. Кроме того, при буллезном пемфигоиде высыпания не существуют изолированно во рту больше 2–3 мес и назначение средних доз глюкокортикоидов приводит к быстрому регрессу высыпаний на слизистой оболочке полости рта, этого не бывает при рубцующем пемфигоиде [Машкиллейсон А.Л., Голоусенко И.Ю., 1984].

ЛЕЧЕНИЕ

Самым эффективным средством считают глюкокортикоидные препараты, назначаемые в дозе 30–40 мг/сут (в пересчете на преднизолон). Прием поддерживающих доз (10–20 мг) необходим в среднем в течение года. Некоторым больным необходимо более длительное поддерживающее лечение (4–5 лет).

При буллезном пемфигоиде, проявляющемся единичными очагами, а также при прямых противопоказаниях к назначению глюкокортикоидов можно применять только сульфоны, или в сочетании с маленькими дозами стероидов. Так, например, при дозе диаминадифенилсульфона в 100 мг/сут назначают 20–25 мг преднизолона [Машкиллейсон А.Л., Голоусенко И.Ю., 1984].

ПРОГНОЗ

Прогноз болезни благоприятный, заболевание излечимо. Больные могут погибнуть только от интеркуррентных заболеваний.

Рубцующий пемфигоид

Рубцующий пемфигоид встречают преимущественно у женщин в возрасте 61–70 лет. Рубцующий пемфигоид или доброкачественный пемфигоид слизистых оболочек начинается в полости рта — у 80%, с конъюнктивы — у 10%, со слизистой оболочки полости носа — у 5%, с кожи — у 5% больных. Основное место проявления заболевания — слизистая оболочка полости рта, вовлекаемая в патологический процесс в 95% случаев [Голоусенко И.Ю., 1985].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология неизвестна. В патогенезе — установили причину рубцевания при данном заболевании. При прямой РИФ в 73% случаев в патологических очагах, расположенных на слизистой оболочке полости рта и коже, в области базальной мембраны обнаруживают иммунные комплексы с IgG, иногда IgA, а также с третьим компонентом комплемента. Результаты непрямой РИФ при этом отрицательные [Голоусенко И.Ю., 1985]. С помощью электронной микроскопии удалось выяснить, что эти находки располагаются под базальной мембраной, в верхней части дермы, это, возможно, приводит к повреждению эластических и коллагеновых волокон и последующему рубцеванию.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Высыпания представляют пузыри с плотной покрышкой, размером от булавочной головки до трехкопеечной монеты, с серозным, реже геморрагическим содержимым на гиперемированной и отечной или внешне неизмененной слизистой оболочке. Пузыри существуют от нескольких минут до 2–3 суток. Вскрываясь, они обнажают ярко-красные эрозии, часть из них покрыта покрышкой спавшегося пузыря или фибринозным налетом серовато-белого цвета. Эрозии медленно эпителизируются и могут быть болезненными. Самая частая локализация высыпаний — слизистая оболочка щек, десна, переходные складки, слизистые оболочки губ и языка, дно полости рта. У 70% больных процесс поражает гортаноглотку, где образуются эрозии, чаще на надгортаннике. При этом больные предъявляют жалобы на саднение, першение в «горле», болезненное глотание и кашель с отхождением фибринозных пленок. Рубцы в полости рта заметны не всегда, их обнаруживают в переходных складках или в виде изменения положения и конфигурации язычка, а иногда и полного его отсутствия. У некоторых больных можно видеть тяжи, соединяющие нёбные дужки с миндалинами.

Глаза вовлечены в поражение у 55% больных, у некоторых — единственное место проявления заболевания. Сначала возникает конъюнктивит, сопровождающийся болезненностью, и слезотечение. Затем в течение короткого срока образуются симблефарон или спайки между верхним и нижним веком, чаще в наружных углах глаз. Конъюнктивит и рубцы могут возникнуть только в одном глазу. Единичные синехии обычно не причиняют неудобств, больной их даже не ощущает, но множественные приводят к трихиазу и энтропиону. При движениях век ресницы трут глазное яблоко и роговицу, это приводит к повторным конъюнктивитам, слезотечению, болезненности и даже к язве роговицы.

В 55% случаев в патологический процесс вовлечена слизистая оболочка полости носа, на ней также образуются пузыри и эрозии, это проявляется отхождением кровянистых корок, кратковременными кровотечениями, сухостью и затрудненным дыханием.

Высыпания на коже встречают редко, приблизительно в 10% случаев, они могут быть двух типов: диссеминированные пузыри с напряженной покрышкой, заживающие без рубца, и один или несколько эритематозных очагов с рецидивирующими пузырями, после их заживления остаются атрофические рубцы. При этом оба типа высыпаний могут быть у одного больного.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Рубцующий пемфигоид следует дифференцировать с вульгарной пузырчаткой, эрозивно-язвенной и буллезной формой красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта, болезнью Бехчета, десквамативным гингивитом.

При вульгарной пузырчатке слизистой оболочки рта пузырей практически невозможно увидеть. Эрозии располагаются на неизмененной слизистой оболоч-

ке. В мазках-отпечатках с эрозий находят акантолитические клетки, а при РИФ выявляют иммунные комплексы в межклеточном пространстве эпидермиса.

При эрозивно-язвенной форме красного плоского лишая вокруг эрозии видны папулезные высыпания. При буллезной форме также присутствуют узелковые высыпания перламутрово-белого цвета. РИФ при обеих формах отрицательная.

При болезни Бехчета, кроме язв на слизистой оболочке полости рта и половых органах, наблюдают иридоциклит с гипопионом. Нередки высыпания на коже и общие клинические симптомы. При введении внутрикожно 0,9% раствора натрия хлорида появляется элемент, сходный с уже присутствующими (патергия). При РИФ иммунные комплексы в области базальной мембраны отсутствуют.

Десквамативный гингивит не считают нозологической единицей, он может сопровождать разные заболевания. Проявляется резкой гиперемией десен, ближе к шейке зубов, и образованием на ней субэпидермальных пузырей. Диагноз ставят на основании других клинических признаков.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение рубцующего пемфигоида представляет значительные трудности. Оправданным считают длительное назначение сульфонов в дозе 0,2 г 2 раза в сут, с последующим снижением дозы до 0,05 г/сут. На длительно незаживающие эрозии в ротовой полости можно применить гелий-неоновый лазер с экспозицией 10 мин, на курс 20 сеансов [Голоусенко И.Ю., 1985].

ПРОГНОЗ

Прогноз болезни неблагоприятный. Рубцующий пемфигоид протекает хронически, практически до конца жизни больного. Спонтанные ремиссии длятся от нескольких дней до недель. Привести к обострению пемфигоида могут острые респираторные заболевания, смена зубных протезов, разные интеркуррентные заболевания. У пожилых пациентов с течением времени активность патологического процесса может лишь ослабляться.

Самое серьезное осложнение — слепота, возникающая в результате повреждения роговицы ресницами, с последующей васкуляризацией язвы и кероза, за счет рубцевания протоков слезных желез. Иногда может возникнуть стриктура пищевода, требующая оперативного вмешательства или на хронических эрозивных очагах в ротовой полости может развиться плоскоклеточный рак.

Многоформная экссудативная эритема

Многоформная экссудативная эритема — остро развивающееся заболевание, характерны полиморфные высыпания на коже и слизистых оболочках, циклическое течение и склонность к рецидивам, преимущественно в осенне-весенний период.

Многие авторы различают две формы этого заболевания: инфекционно-аллергическую и токсико-аллергическую [Машкиллейсон Л.Н., 1965; Абрамова Е.И., 1975, и др.].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология и патогенез многоформной экссудативной эритемы не выяснены. При инфекционно-аллергической форме у больных с помощью кожных тестов нередко определяют аллергическую реакцию на бактериальные аллергены — стафилококковый, стрептококковый, кишечную палочку. Л.В. Попова [1975] более чем у 72% больных выявила аллергию к стафилококковым и стрептококковым аллергенам. По ее данным, определенную роль играют аутоиммунные процессы, при этом их выраженность возрастает по мере нарастания тяжести заболевания, особенно при вовлечении в процесс слизистой оболочки полости рта. Одновременно было выяв-

лено подавление факторов естественной резистентности организма у больных многоформной экссудативной эритемой в период обострения болезни.

Этиологические факторы токсико-аллергической формы многоформной экссудативной эритемы чаще всего — медикаменты, в первую очередь сульфаниламидные препараты, барбитураты, амидопирин®, тетрациклин и др.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Инфекционно-аллергическая форма экссудативной эритемы обычно начинается остро, часто после переохлаждения. Температура тела повышается до 38–39 °С, возникает головная боль, недомогание, часто боли в горле, мышцах, суставах. Спустя 2 дня на этом фоне появляются высыпания на коже, слизистой оболочке полости рта, красной кайме губ, изредка на половых органах. Слизистую оболочку полости рта при многоформной экссудативной эритеме процесс поражает приблизительно у 1/3 больных; изолированное поражение слизистой оболочки полости рта наблюдают приблизительно у 5% больных. Через 2–5 дней после появления высыпаний общие симптомы постепенно проходят, однако у некоторых больных температурная реакция и недомогание могут держаться в течение 2–3 нед.

Тяжесть течения многоформной экссудативной эритемы в основном обусловлена поражением слизистой оболочки полости рта. Процесс в ротовой полости чаще локализуется на губах, дне полости рта, преддверии, на щеках и нёбе. Многоформная экссудативная эритема во рту начинается с внезапного появления разлитой или ограниченной отечной эритемы, особенно на губах. Спустя 1–2 дня на этом фоне формируются пузыри, существующие 2–3 дня, затем они вскрываются, и на их месте образуются очень болезненные эрозии, способные сливаться в сплошные эрозивные очаги, иногда захватывающие значительную часть слизистой оболочки полости рта и губы. Эрозии могут покрываться серовато-белым налетом, при его снятии легко возникает кровотечение. По краю некоторых эрозий в первые дни после вскрытия пузырей можно видеть серовато-белые обрывки эпителия — остатки покрышек пузырей. Симптом Никольского отрицательный. У некоторых больных приступ многоформной экссудативной эритемы сопровождается лишь единичными, весьма ограниченными малоболезненными эритематозными или эритематозно-буллезными высыпаниями. На поверхности эрозий, расположенных на красной кайме губ, образуются кровянистые корки, затрудняющие открывание рта. При присоединении вторичной инфекции корки приобретают грязно-серый цвет (рис. 15-6).

При распространенном поражении ротовой полости вследствие резкой болезненности, обильного отделяемого с поверхности эрозий, слюнотечения затруднена речь, невозможен прием даже жидкой пищи, это резко истощает и ослабляет больного. Плохое гигиеническое состояние ротовой полости, кариозные зубы, воспаление десневого края отягощают процесс. На слизистой оболочке полости рта разрешение высыпаний происходит в течение 3–6 нед.

Для многоформной экссудативной эритемы характерно рецидивирующее течение. Рецидивы обычно возникают весной и осенью. В редких случаях высыпание принимает персистирующее течение, они рецидивируют почти непрерывно в течение нескольких месяцев и даже лет [Машкиллейсон Л.Н., 1965].

Токсико-аллергическая форма многоформной экссудативной эритемы по характеру высыпаний, то есть по их внешнему виду, почти аналогична таковым при инфекционно-аллергической, классической форме заболевания. При токсико-аллергической форме высыпания могут иметь распространенный характер. При распространенных высыпаниях в отличие от инфекционно-аллергической формы слизистая оболочка полости рта поражена почти у всех больных. Если же процесс носит фиксированный характер, то при рецидивах болезни высыпания обязательно возникают в местах, где они уже появлялись в предыдущем приступе болез-



Рис. 15-6. Многоформная экссудативная эритема.

ни; одновременно высыпания можно отметить и на других участках. Слизистая оболочка полости рта — самая частая локализация при фиксированной разновидности токсико-аллергической формы многоформной экссудативной эритемы, ее причина обычно — повышенная чувствительность к лекарственным препаратам. На слизистой оболочке полости рта при этой форме нередко возникают пузыри на внешне неизмененном фоне, эрозии в этом месте заживают очень медленно. Иногда симптомы воспаления присоединяются позднее, после вскрытия пузырей. Поражение полости рта при фиксированной форме может сочетаться с высыпаниями на половых органах и вокруг анального отверстия.

Токсико-аллергической форме многоформной экссудативной эритемы несвойственна сезонность рецидивов, обычно ее развитию предшествуют общие симптомы. Иногда эти симптомы, в основном в виде температурной реакции, могут сопровождаться появлением высыпаний при распространенной разновидности заболевания. Возникновение токсико-аллергической формы многоформной экссудативной эритемы и частота ее рецидивов зависят от контакта больного с этиологическим фактором. Характер этиологического фактора и состояние иммунной системы организма определяют длительность течения рецидивов и тяжесть поражения при каждом из них.

Синдром Стивенса–Джонсона представляет тяжелейшую форму многоформной экссудативной эритемы, протекающую со значительным нарушением общего состояния больных. Вместе с типичными для многоформной экссудативной эритемы высыпаниями на коже и слизистых оболочках на фоне тяжелого общего состояния на губах, языке, мягком и твердом нёбе, задней стенке зева, дужках, иногда в гортани и на коже появляются пузыри. Образующиеся после вскрытия пузырей эрозии сливаются в сплошное или почти сплошное кровоточащее эрозивное поражение. Часть эрозий покрывается серовато-белым налетом. Вследствие

тяжелого поражения полости рта и губ больные не могут разговаривать и даже принимать жидкую пищу. Процесс нередко отягощается тяжелым поражением глаз: развивается конъюнктивит и кератит.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При изолированном поражении слизистой оболочки полости рта диагностика многоформной экссудативной эритемы может представлять трудности, так как она сходна с некоторыми заболеваниями. В отличие от пузырчатки многоформная экссудативная эритема имеет острое начало с быстрой динамикой высыпаний, при этом некоторое время сохраняются пузыри, располагающиеся на воспаленном фоне, симптом Никольского отрицательный, в мазках-отпечатках нет акантолитических клеток. От герпетического стоматита многоформную экссудативную эритему отличает более распространенный характер поражения, отсутствие герпетиформного расположения высыпания и полициклического очертания эрозий, образующихся после вскрытия пузырей, отсутствие в мазках-отпечатках (соскобе) герпетических клеток.

Ограниченные формы многоформной экссудативной эритемы могут быть сходны с сифилитическими папулами, но в их основании всегда присутствует инфильтрация. Гиперемия вокруг папул, в том числе эрозированных, имеет вид резко отграниченного от здоровой слизистой оболочки узкого ободка, а при многоформной экссудативной эритеме воспаление не только более интенсивное, но и значительно более распространенное. В соскобах с поверхности сифилитических папул обнаруживают бледные трепонемы, серологические реакции при сифилисе положительные.

Для диагностики токсико-аллергической формы многоформной экссудативной эритемы, вызванной медикаментами, аналогично выявлению повышенной чувствительности к разным аллергенам, применяют иммунологические методы исследования *in vitro*: тесты дегрануляции базофилов Шелли, тест бласттрансформации лимфоцитов и цитопатический эффект. Следует учитывать, достоверные данные получают лишь при постановке всех трех указанных тестов, так как каждый из них выявляет разные стороны иммунных нарушений, лежащих в основе гиперчувствительности замедленного типа, ее проявление — токсико-аллергическая форма многоформной экссудативной эритемы.

ЛЕЧЕНИЕ

Каждый больной многоформной экссудативной эритемой должен быть обследован для выявления очагов фокальной инфекции, в первую очередь локализующихся в челюстно-лицевой области. Непременное условие успешного лечения многоформной экссудативной эритемы — санация организма, в первую очередь ликвидация очагов фокальной инфекции.

При легком течении заболевания назначают достаточные дозы витаминов группы В, витамин С, РР, хлорид кальция* или глюконат кальция*, антигистаминные препараты.

В более тяжелых случаях применяют антибиотики широкого спектра действия, а также глюкокортикоидные препараты — преднизолон (триамцинолон, дексаметазон) — по 20–30 мг/сут в зависимости от тяжести процесса. Препарат в такой дозе больной принимает в течение 5–7 дней, а затем каждые 2–3 дня дозу преднизолона снижают на 1 таблетку до полной отмены препарата. Благоприятный эффект оказывают дезинтоксикационные средства: 30% раствор натрия тиосульфата внутривенно по 10,0 мл ежедневно, гемодез®.

Л.В. Попова [1975] наблюдала хорошие терапевтические результаты от применения у больных многоформной экссудативной эритемой этакридина лактата в сочетании с антигистаминными препаратами. Этакридин в желатиновых капсу-

лах назначали по 0,05 г 3 раза в сут после еды в течение 10–20 дней до полного выздоровления.

При синдроме Стивенса–Джонсона обязательно применение больших доз глюкокортикоидов (60–80 мг преднизолона), детоксицирующих (тиосульфат натрия, гемодез®, полиглюкин*) и десенсибилизирующих средств. При токсико-аллергической форме заболевания на первый план выступает выведение из организма лекарственных препаратов, вызвавших заболевание. По данным А.М. Алиханова [1983], применение иммуномодулятора левамизола по 150 мг 2 дня подряд раз в неделю (в течение недели) быстро купировало высыпания многоформной экссудативной эритемы.

Для местного лечения процесса на слизистой оболочке полости рта применяют полоскание легкими дезинфицирующими средствами (перманганат калия* 1:5000, 2% раствор борной кислоты, настойка ромашки и 0,06% раствор хлоргексидина). Для обезболивания слизистой оболочки полости рта перед едой рекомендуют ванночки из 0,5% раствора новокаина*, 2–3% раствор тримекаина, лидокаина, бумекаина. Применяют противовоспалительные препараты — мундизаль гель®, холисал*, глюкокортикоидные мази с бактерицидными веществами для снятия корок на губах (оксикорт*, лоринден С*, тридерм* и др.).

ПРОГНОЗ

Прогноз при многоформной экссудативной эритеме благоприятный независимо от ее клинической формы и весьма серьезный при синдроме Стивенса–Джонсона, поскольку необходима госпитализация, выявление и лечение очагов хронической инфекции (как правило, гайморит, отит, хронический тонзиллит, периодонтит).

Синдром пузырно-сосудистый

Заболевание, описанное А.Л. Машкиллейсоном и соавт. в 1972 г., характеризуется появлением при патологии сердечно-сосудистой системы пузырей разного размера с геморрагическим содержимым на слизистой оболочке полости рта после ее травматизации.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Обычно при сосудистой патологии нарушается прочность соединения эпителия и соединительной ткани. В результате образующийся при травме слизистой оболочки экстравазат отслаивает эпителий и формирует пузырь.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Чаще болеют женщины 40–75 лет. Пузыри существуют в неизмененном виде от нескольких часов до нескольких дней, затем исчезают или вскрываются с образованием эрозии, эпителизирующейся в течение 1–2 дней. Чаще пузыри возникают в области мягкого нёба, реже — на слизистой оболочке щек и на деснах. Симптом Никольского отрицательный.

В отличие от других пузырных дерматозов при пузырно-сосудистом синдроме травмирование слизистой оболочки шпателем (трение) вызывает появление в месте травмы пузыря с геморрагическим содержимым. Акантолитических клеток нет.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Кратковременное существование пузырей, геморрагический характер их содержимого, быстрая эпителизация эрозий, возникновение пузырей на месте травмирования слизистой оболочки, связь с сердечно-сосудистой патологией, отсутствие не только воспалительных изменений слизистой оболочки вокруг пузыря, но и высыпаний на коже отличают данный процесс от разных форм пемфигоида, болезни Дюринга, герпеса, многоформной экссудативной эритемы.

ЛЕЧЕНИЕ

Первостепенное значение отводят лечению сердечно-сосудистых заболеваний, санации полости рта, назначению средств, нормализующих состояние сосудистой стенки: в первую очередь, средства, улучшающие периферическое кровообращение, аскорбиновую кислоту, рутин* и др.

Синдром Бехчета

Синдром Бехчета — хроническое системное заболевание, проявляющееся образованием афт на слизистой оболочке полости рта и половых органах, развитием увеита, лихорадки во время приступов болезни, неспецифического поражения кожи (фолликулиты со стерильным гноем, узлы), кишечника, суставов, сердечно-сосудистой и ЦНС, почек, легких.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология неизвестна, хотя подозревают вирусную природу заболевания. Так, более значительные изменения существуют в иммунной системе: обнаруживают аутоантитела к эпителию слизистой оболочки полости рта, циркулирующие иммунные комплексы, положительную непрямую РИФ и прямую РИФ с IgM, фибрином, С3 фракцией комплемента. Обнаруживают отклонения в клеточном звене иммунитета. При синдроме Бехчета выявили также иммуногенетическую основу: при типировании в большом проценте случаев определяют HLA-B5, B12, B27.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

К самым частым (95%) и легко диагностируемым основным симптомам синдрома Бехчета относят афты на слизистой оболочке полости рта, преимущественно на губах, деснах, щеках и языке. Реже афтозные элементы возникают на нёбе, миндалинах и гортани. Афты — участки поверхностного некроза эпителия в виде желтовато-серых округлых эрозий или небольших язв с ярко-красным резко ограниченным ободком воспаления. Афты при болезни Бехчета существуют около 10 дней и обычно эпителизируются без рубцевания. Сроки рецидива афт самые разные. В качестве начального симптома болезни афты наблюдают в 60–70% случаев.

Язвы на половых органах (у 67%) чаще возникают на мошонке и вульве, характерна резкая болезненность. Кроме того, в большинстве случаев после их заживления остаются рубцы.

Высыпания на коже (50–85%) представлены фолликулитоподобными элементами на туловище и узлами, чаще возникающими на конечностях.

Поражение глаз наблюдают у 90% больных, оно заключается в развитии гипопионирита, переднего и заднего увеита, хориоретинита. Возможна полная потеря зрения в одном или обоих глазах.

Поражение внутренних органов и систем — более тяжелые и опасные для жизни, чем вышеперечисленные симптомы.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику следует проводить с афтозным стоматитом, рубцующим пемфигоидом, многоформной экссудативной эритемой.

При рецидивирующем афтозном стоматите и синдроме Бехчета афты по клиническим признакам неотличимы. Однако эти два заболевания могут быть легко различимы, так как при первом афты — единственное проявление заболевания.

Рубцующий пемфигоид начинается преимущественно в возрасте 61–70 лет, чаще у женщин. Высыпания в виде субэпидермальных пузырей с плотной покрышкой, появляющиеся в полости рта, на слизистой оболочке полости носа, на конъюнктиве,

половых органах и в некоторых случаях на коже. Пузыри после вскрытия эпителизируются с рубцеванием или без него. При этом рубцы на слизистой оболочке глаз называют синехии. При прямой РИФ в 70–80% случаев в области базальной мембраны эпидермиса обнаруживают иммунные комплексы с IgG и IgA, а также комплемент С3. Болезнь протекает хронически и может привести к слепоте.

Многоформная экссудативная эритема — самопроизвольно проходящее, сезонное заболевание, возникающее преимущественно у молодых мужчин, может быть проявлением гиперчувствительности к лекарственным препаратам. Кожные очаги представлены отечными папулами и субэпидермальными пузырями на разных участках тела, чаще симметрично. Пузыри на слизистой оболочке полости рта быстро вскрываются с образованием обширных эрозий, а при синдроме Бехчета наблюдают только афты. Такие же высыпания бывают на половых органах. Глаза также могут быть поражены в виде конъюнктивита и образования пузырей, этого не бывает при синдроме Бехчета. Из общих симптомов характерна лихорадка и суставные боли.

Течение синдрома Бехчета хроническое, с периодическими обострениями. Только у 1/4 больных может наступить частичная или полная ремиссия.

ЛЕЧЕНИЕ

Специфического лечения нет. Целесообразно применение колхицина, циклоспорина курсами в течение 2–5 мес, можно в сочетании с небольшими дозами глюкокортикоидов (10–20 мг/сут), иммуномодуляторы.

ПРОГНОЗ

Прогноз заболевания различен. Основные причины смерти (3–4%) — разрыв аневризмы, перфорация кишечника и поражение ЦНС. При поражении ЦНС 41% больных погибает в течение 1 года. При поражении глаз (увеите) полная потеря зрения может наступить в течение 3,5 лет от начала увеита.

Плоский лишай

Плоский лишай — хроническое заболевание, возникающие на коже и видимых слизистых оболочках, нередко носит характер лихеноидной реакции. При данном заболевании процесс часто поражает слизистую оболочку полости рта и красную кайму губ. Впервые поражение слизистой оболочки полости рта при плоском лишае описал Wilson [1869], в дальнейшем этому вопросу посвятили свои исследования А.И. Поспелов [1881], Б.М. Пашков [1963], У.И. Абрамова [1966], Г.П. Васьковская [1972], G. Shklar, P.L. McCarthy [1961, 1980] и др.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В развитии изолированного плоского лишая слизистой оболочки полости рта большую роль отводят токсико-аллергическому компоненту.

По результатам исследований некоторых авторов, возникновение плоского лишая слизистой оболочки полости рта, длительность его течения, устойчивость к терапевтическим воздействиям в определенной степени зависят от наличия у больных разных хронических заболеваний, ослабляющих защитные свойства организма, а также резистентность слизистой оболочки к травме. Е.А. Сосенкова [1969], Е.И. Абрамова и Г.П. Васьковская [1973], Л.П. Клюева [1973] отмечали разные заболевания пищеварительного тракта, печени, поджелудочной железы у больных плоским лишаем слизистой оболочки полости рта и зависимость его течения от патологии внутренних органов. Определенное значение в развитии плоского лишая слизистой оболочки полости рта отводят травме слизистой оболочки, в том числе связанной с дентальной патологией: острые края зубов,

плохо подогнанные съемные пластинчатые протезы из пластмассы, отсутствие зубов и др. [Абрамова Е.И., 1966; Пашков Б.М., 1972 и др.].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Следует различать шесть клинических форм плоского лишая слизистой оболочки рта и красной каймы губ: типичную, гиперкератотическую, экссудативно-гиперемическую, эрозивно-язвенную, буллезную, атипичную. По данным Е.И. Абрамовой [1973], наблюдавшей пять клинических форм красного плоского лишая, типичную форму встречают приблизительно у 45% больных, экссудативно-гиперемическую – у 25%, эрозивно-язвенную у 23%, буллезную – у 3%, и атипичную – у 4% больных.

Типичная форма характеризуется мелкими, до 2 мм в диаметре, узелками беловато-перламутрового или серовато-белого цвета, сливающимися между собой, образующими сетку, линии, дуги, причудливый рисунок кружева или листьев папоротника. На языке папулы чаще имеют вид бляшек до 1 см в диаметре, напоминающих лейкоплакию. Реже такие бляшки образуются на слизистой оболочке щек и губ, здесь они могут выступать над окружающей слизистой оболочкой, принимая веррукозный характер. У некоторых больных на слизистой оболочке щек на фоне типичных для плоского лишая высыпаний образуются сплошные очаги ороговения с резкими границами. Е.И. Абрамова считает такую форму гиперкератотической формой плоского лишая.

На красной кайме губ, чаще нижней, слившиеся папулы плоского лишая иногда принимают звездчатую форму, иногда сливаются в виде сплошной шелушащейся полосы. Ощущение сухости во рту и несильной боли при приеме горячей и грубой пищи более выражены при большой площади поражения. Высыпания плоского лишая локализуются преимущественно на слизистой оболочке щек (по линии смыкания коренных зубов), языка, губ, реже на деснах, нёбе, дне полости рта (рис. 15-7).



Рис. 15-7. Плоский лишай красной каймы губ.

Для экссудативно-гиперемической формы характерны типичные папулы красного плоского лишая, расположенные на гиперемированной и отечной слизистой оболочке. Данную форму сопровождают более выраженные болевые ощущения, особенно при приеме горячей, острой или грубой пищи.

Самая сложная и трудно поддающаяся лечению – эрозивно-язвенная форма. Она может возникнуть как осложнение типичной или экссудативно-гиперемической формы при эрозировании высыпаний из-за травмирования участков резко выраженного воспаления. При этой форме на слизистой оболочке полости рта или губах присутствуют эрозии, реже язвы, вокруг них на гиперемированном и отечном основании располагаются в виде рисунка типичные для плоского лишая папулы. Эрозии неправильной формы, покрыты фибринозным налетом, после его удаления легко возникает кровотечение. Эрозии могут быть единичными, небольшими, малоболезненными, однако может быть и много очень болезненных эрозий, захватывающих почти всю слизистую оболочку полости рта и губ (рис. 15-8).

Нередко эрозии сохраняются длительное время, иногда годами, не эпителизируясь. У некоторых больных эрозии под влиянием лечения частично или полностью эпителизируются, но вновь рецидивируют на том же или другом участке слизистой оболочки, иногда сразу же после прекращения лечения. В редких случаях на месте длительно существующих эрозивно-язвенных высыпаний образуются участки атрофии слизистой оболочки.

Буллезная форма плоского лишая вместе с типичными узелковыми высыпаниями характеризуется беловато-перламутровыми пузырями размером от булавочной головки до фасоли с плотной покрышкой. Пузыри сохраняются на слизистой оболочке от нескольких часов до 2 сут. Эрозии на их месте быстро эпителизируются, это отличает буллезную форму плоского лишая от эрозивно-язвенной.



Рис. 15-8. Эрозивно-язвенный плоский лишай.

Длительность течения буллезной формы варьирует: иногда рецидивы пузырей возникают в течение многих месяцев. Пузырные высыпания появляются одновременно с папулезными или присоединяются к ним позднее. Когда пузыри предшествуют папулезным высыпаниям, возникают трудности в диагностике.

Атипичная форма плоского лишая возникает на слизистой оболочке верхней губы и на соприкасающейся с ней слизистой оболочке верхней десны. В центральной части губы обычно присутствуют два симметрично расположенных очага ограниченной застойной гиперемии. Эти очаги немного выступают над окружающей слизистой оболочкой за счет воспалительного инфильтрата и отека, на их поверхности определяется слабовыраженное помутнение эпителия в виде белесоватого налета, не снимающегося при поскабливании шпателем. Иногда на поверхности наблюдают мацерацию эпителия. Часто по всей поверхности очагов расширены устья слюнных желез (вторичный гландулярный хейлит). При этом вся верхняя губа слегка отечна. Описанные формы плоского лишая могут трансформироваться одна в другую. Так, экссудативно-гиперемическая и эрозивно-язвенная форма нередко — осложнение типичной формы.

Плоский лишай на слизистой оболочке может сохраняться в течение многих лет. Возможны довольно длительные ремиссии, сменяющиеся обострениями. Длительное существование плоского лишая поддерживают соматические заболевания и дентальная патология.

Плоский лишай на слизистой оболочке щек и красной кайме губ может озлокачествляться [Машкиллейсон А.Л., 1979], это наблюдают приблизительно у 1% больных, чаще у лиц пожилого возраста, длительно страдавших эрозивно-язвенной и гиперкератотической формой заболевания с локализацией поражения на слизистой оболочке щек, языке и красной кайме губ.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В типичных случаях, особенно если присутствуют высыпания на коже, диагноз плоского лишая слизистой оболочки полости рта не представляет трудностей, однако при наличии высыпаний только на слизистой оболочке полости рта диагностика сложнее. При этом не следует забывать о возможности возникновения изолированно на слизистой оболочке полости рта лихеноидной реакции, внешне неотличимой от плоского лишая. Для лихеноидной реакции характерно быстрое исчезновение высыпаний после устранения ее причины.

При лейкоплакии, в отличие от плоского лишая, существует ороговение в виде сплошной бляшки серовато-белого цвета, нет рисунчатого характера поражения, клинические признаки воспаления отсутствуют. При красной волчанке очаг поражения гиперемирован, инфильтрирован, гиперкератоз присутствует только в пределах очага воспаления в виде очень нежных точек, коротких полосок, иногда по краю очага сливающихся в виде полос и дуг. В центре очага красной волчанки наблюдают атрофию, этого не бывает при красном плоском лишае.

Сифилитические папулы обычно более крупные, чем при плоском лишае, имеют круглую или овальную форму, поверхность их покрыта серовато-белым налетом, при травмировании обычно снимающемся, этого не происходит при плоском лишае. В соскобе с поверхности сифилитических папул всегда обнаруживают бледные трепонемы. Серологические реакции у таких больных положительные.

Наибольшую трудность в дифференциально-диагностическом отношении представляет эрозивно-язвенная форма плоского лишая и красной волчанки при локализации их на красной кайме губ. При дифференциации с вульгарной пузырчаткой необходимо помнить, вокруг эрозий при пузырчатке нет папул красного плоского лишая, но свежий эпителий по периферии эпителизирующихся эрозий имеет беловато-перламутровый оттенок и иногда напоминает слившиеся папулы плоского лишая. В этих случаях необходимо исследование мазков-отпечатков с поверх-

ности эрозий, при пузырчатке в них обнаруживают акантолитические клетки. При эрозивной лейкоплакии очаги ороговения вокруг эрозий не имеют рисунчатого характера, а представлены в виде сплошных бляшек, слегка возвышающихся над уровнем слизистой оболочки.

Буллезную форму плоского лишая необходимо дифференцировать от вульгарной и неакантолитической пузырчатки, простого пузырькового лишая, экссудативной эритемы. В этих случаях большое диагностическое значение отводят прямой РИФ и непрямой РИФ, позволяющим четко дифференцировать пузырчатку с буллезным пемфигоидом от буллезной формы плоского лишая. Кроме того, при вульгарной пузырчатке в мазках-отпечатках, взятых с эрозий, обнаруживают акантолитические клетки. При неакантолитической пузырчатке, аналогично буллезной форме плоского лишая, пузыри образуются под эпителием, но вокруг них никогда не бывает папулезных высыпаний. При простом пузырьковом лишае пузырьки сгруппированы и расположены на гиперемированном и отечном основании. Папулезные высыпания отсутствуют. Процесс разрешается за 7–10 дней. В соскобе с поверхности герпетической эрозии можно обнаружить герпетические клетки, особенно в первый день заболевания.

При многоформной экссудативной эритеме отмечают значительную гиперемию и отек слизистой оболочки полости рта, на этом фоне появляются пузыри и эрозии неправильной формы, покрытые фибринозным налетом, резко болезненные. Папулезные высыпания вокруг эрозий отсутствуют. Полное разрешение процесса на слизистой оболочке полости рта происходит за 4–6 нед.

ЛЕЧЕНИЕ

После установления диагноза плоского лишая больного обследуют для выявления у него соматических заболеваний. В первую очередь следует исследовать пищеварительный тракт. Необходимо также определить содержание глюкозы в крови, измерить артериальное давление и др. При выявлении патологии больной подлежит лечению у соответствующего специалиста, поскольку, как показали наши исследования, терапевтические воздействия, направленные на санацию организма, — ведущие в комплексном лечении плоского лишая слизистой оболочки полости рта, особенно его эрозивно-язвенной формы.

Медикаментозное лечение плоского лишая зависит от формы заболевания. При типичной и экссудативно-гиремической форме рекомендуют седативную терапию, назначение концентрата витамина А* (по 10 капель 3 раза в день циклами по 2 мес с двумя перерывами по 1 мес), веторон-Т* по 1 таблетке после еды в течение 1 мес, длительный прием никотиновой кислоты, витаминов B_1, B_6.

При эрозивно-язвенной и буллезной форме лучший эффект дает комбинированный метод лечения: преднизолон по 20–25 мг через день, уменьшая дозу каждые 7–10 дней на 5 мг, хлорохин по 0,25 г 1–2 раза в день в течение 4–6 нед и никотиновая кислота по 0,05 г 3 раза в день после еды. При наличии отдельных эрозивно-язвенных элементов эффективно обкалывание очагов поражения суспензией гидрокортизона или раствора преднизолона. Инъекции проводят один раз в 3 дня по 1–1,5 мл препарата под каждую эрозию, на курс 8–12 инъекций. Подобные курсы можно проводить через 3–4 мес. Недостаток данного метода — возможность образования атрофических рубцов в местах инъекций. Хороший эффект дают также инъекции хлорохина под эрозии по 1–1,5 мл 5% раствора препарата, инъекции повторяют каждые 3–4 дня, на курс 10–12 инъекций. В отличие от глюкокортикоидов после хлорохина рубцы в местах инъекций не остаются. Длительно существующие ограниченные эрозии, не склонные к эпителизации, можно иссечь хирургически.

Глюкокортикоидные мази в виде аппликаций также способствуют эпителизации эрозий и снимают воспалительную реакцию вокруг них.

Решающее значение в профилактике рецидивов плоского лишая слизистой оболочки полости рта отводят успешному лечению соматических заболеваний и функциональных нарушений деятельности нервной системы.

ПРОГНОЗ

Заболевание доброкачественное, но длительное, особенно это относят к эрозивно-язвенной форме, у некоторых больных протекающей тяжело, лишая больных возможности свободно принимать пищу и даже разговаривать.

Системная красная волчанка

Одними из первых красную волчанку на слизистой оболочке полости рта описали Dubreuilh [1901] и Smith [1906]. Частота поражения слизистой оболочки рта и губ у больных красной волчанкой варьирует, по данным разных авторов, от 16 до 50% [Машкиллейсон А.Л., 1973; Shklar G., McCarthy P.L., 1978].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина хронической красной волчанки слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ имеет значительные вариации. Т.Н. Антонова [1965] предложила самую полную классификацию. Она выделила четыре формы волчанки красной каймы губ: типичную, форму без клинически выраженной атрофии и гиперкератоза, эрозивно-язвенную, глубокую форму Ирганга–Капоши, и три формы поражения слизистой оболочки полости рта: типичную, экссудативно-гиперемическую и эрозивно-язвенную.

Типичная форма красной волчанки красной каймы губ, по данным Т.Н. Антоновой, по частоте составляет 46% всех форм красной волчанки губ. При этой форме возникает эритема, гиперкератоз и атрофия. Процесс может диффузно захватывать всю красную кайму, не сопровождаясь выраженной инфильтрацией, или проявляется в виде ограниченных инфильтративных очагов. При диффузном распространении процесса красная кайма насыщенно-красного цвета, умеренно инфильтрирована, покрыта плотными беловато-серыми чешуйками, при попытке их удаления отмечают болезненность и кровотечение. По периферии очага на слизистой оболочке губы можно видеть участки помутнения эпителия в виде неравномерно выраженных полосок белого цвета. При ограниченном поражении наблюдают один или два инфильтративных очага. Иногда они сливаются, образуя сплошной инфильтративный очаг с разными очертаниями, в его центре видно западение в результате атрофии, выраженной на красной кайме значительно слабее, чем на коже. Иногда наблюдают усиленный гиперкератоз — гиперкератотическая разновидность, при этом роговые наслоения могут быть сходны с веррукозной лейкоплакией или кожным рогом.

Форму поражения красной каймы губ без клинически выраженной атрофии встречают приблизительно у 11% больных. Для этой формы характерна эритема и не резко выраженный гиперкератоз. Процесс чаще носит диффузный характер. Отмечают застойную гиперемию и шелушение губ. Чешуйки в виде тонких пластинок частично легко удаляются при поскабливании. На отдельных участках наблюдают не резко выраженную инфильтрацию и телеангиэктазии, за счет этого губа приобретает «пестрый» вид.

Эрозивно-язвенную форму красной волчанки красной каймы губ наблюдают приблизительно у 43% больных. Поражение локализовано преимущественно на нижней губе. Для данной формы характерно выраженное воспаление, на его фоне возникают эрозии, трещины, язвы, покрытые серозными и серозно-кровянистыми корками. Эрозии часто расположены на немного инфильтрированном основании, гиперкератоз в виде чешуек и атрофию определяют по периферии очага

поражения. Эта форма сопровождается жжением и болезненностью, усиливающейся во время еды.

Глубокую форму красной волчанки Капоши–Ирганга на губах встречают редко. Поражение в виде ограниченного, выступающего над красной каймой узловатого образования; на его поверхности определяют небольшую эритему и гиперкератоз. Диагноз подтверждают наличием типичных очагов красной волчанки на коже, губах, а также эффективностью терапии противомалярийными препаратами.

Клиническая особенность красной волчанки красной каймы губ — возникновение вторичного гландулярного хейлита; по данным Т.Н. Антоновой, его наблюдают у 22% больных. Он возникает особенно часто при эрозивно-язвенной форме. Для вторичного гландулярного хейлита характерно его исчезновение после регрессирования клинических симптомов красной волчанки.

Типичная форма красной волчанки слизистой оболочки полости рта характеризуется одним или несколькими резко ограниченными воспалительными очагами красного или красновато-фиолетового цвета с чуть возвышающимися краями и слегка запавшим центром. При пальпации таких очагов ощущают некоторую плотность, обусловленную инфильтратом в их основании. В центральной части очага часто наблюдают гладкую синевато-красную атрофированную поверхность, покрытую многочисленными белыми или синевато-белыми нежными точками и полосками, часто расположенными в виде частокола, а иногда телеангиэктазиями. В длительно существующих очагах белые, иногда «звездчатые» полоски и точки выявляют и в периферической зоне. Такое выраженное ороговение по всему участку поражения придает очагам красной волчанки сходство с лейкоплакией. В некоторых случаях в очагах красной волчанки отмечают резкий гиперкератоз. При этом по периферии очагов образуются опаловые или беловато-перламутровые наложения, придающие поражению сходство с красным плоским лишаем.

Эксудативно-гиперемическая форма красной волчанки слизистой оболочки полости рта характеризуется яркой гиперемией, резко выраженным отеком и незначительным гиперкератозом в виде точек и полосок.

Эрозивно-язвенная форма красной волчанки слизистой оболочки полости рта характеризуется аналогичными клиническими проявлениями, как эксудативно-гиперемическая форма, но на фоне этих изменений возникает одна или несколько болезненных эрозий или язв. Эрозии разного размера и формы, покрыты плотным фибринозным налетом, при попытке его удалить появляется кровотечение. Нередко вокруг эрозии на фоне эритемы видна радиарно расходящаяся от центра очага белая полосовидная тонкая исчерченность. По периферии очага процессы ороговения усиливаются, иногда образуется немного возвышающийся кератотический бордюр. При внимательном рассмотрении этого бордюра видно, что он состоит из отдельных тесно прилегающих друг к другу точек и полосок, располагающихся в виде частокола.

Гистологическая картина красной волчанки слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ характеризуется поражением эпителия, коллагеновых волокон и наличием воспалительного инфильтрата. Гистологические особенности изменений:

- паракератоз или паракератоз, перемежающийся с гиперкератозом;
- вакуольная дегенерация клеток базального слоя эпителия;
- густой инфильтрат в соединительной ткани, состоящий преимущественно из лимфоцитов, чаще располагающийся периваскулярно, реже — диффузно и субэпителиально;
- дегенерация коллагеновых волокон, особенно значительная под эпителием и вокруг мелких кровеносных сосудов.

Если густой воспалительный инфильтрат располагается непосредственно под эпителием, гистологическая картина приобретает сходство с таковой при плоском

лишае. Однако в нижних отделах дермы при красной волчанке всегда обнаруживают периваскулярное расположение инфильтрата и дегенерацию коллагена.

Изменения слизистой оболочки при СКВ наблюдают часто — приблизительно у 75% больных. М.М. Бременер (1945) пишет, что слизистая оболочка полости рта при острой красной волчанке «поражается почти как правило».

Клиническая картина поражения слизистой оболочки полости рта при острой красной волчанке существенно отличается от таковой при хронической форме, однако изредка на слизистой оболочке полости рта у таких больных могут возникать очаги поражения, напоминающие проявления эрозивно-язвенной или экссудативно-гиперемической формы хронической красной волчанки. У большинства больных острой красной волчанкой на слизистой оболочке нёба и десен возникают очаговые или распространенные отечные пятна застойно-красного цвета с фиброзным налетом, иногда пятна имеют выраженный геморрагический оттенок. Кроме того, могут возникнуть пурпурозные элементы. По периферии пятен нередко обнаруживают телеангиэктазии. Часто у больных острой красной волчанкой на слизистой оболочке полости рта в разных местах возникают разнокалиберные пузыри, иногда с геморрагическим содержимым.

Течение острой красной волчанки отличается постоянным прогрессированием заболевания с постепенным вовлечением в процесс разных органов и тканей. Течение хронической красной волчанки длительное, иногда процесс продолжается десятилетиями. Красная волчанка на красной кайме губ может длительно (до 25 лет) существовать изолированно. Заболевание у большинства больных возникает и обостряется в весенне-летний период, а осенью и зимой наступает спонтанное улучшение.

Осложнения хронической красной волчанки — рожистое воспаление и озлокачествление, чаще наблюдаемые при локализации процесса на нижней губе. А.Л. Машкиллейсон и соавт. [1970] наблюдали озлокачествление красной волчанки красной каймы губ у 6% больных, это позволяет отнести эрозивно-язвенную форму красной волчанки губ к факультативным предракам. Клинические признаки начинающегося озлокачествления — проявление уплотнения в основании очага или на одном из его участков и усиление ороговения. Всегда должно настораживать внезапное эрозирование и кровотечение эрозии.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Установление диагноза хронической красной волчанки слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ в типичных случаях при сочетании с характерными высыпаниями на коже не представляет трудностей. Однако красная волчанка указанной локализации может иметь большое клиническое сходство с некоторыми заболеваниями губ и слизистой оболочки полости рта. Особенно сложна диагностика красной волчанки при изолированном поражении губ. Наибольшее сходство красная волчанка на красной кайме губ приобретает с красным плоским лишаем.

При дифференциации типичной формы красной волчанки губ и формы без клинически выраженной атрофии и гиперкератоза с типичной и экссудативно-гиперемической формами красного плоского лишая следует иметь в виду, что для лишая характерна выраженная синюшность очага поражения, состоящего из слившихся между собой папул. При красном плоском лишае папулезные высыпания всегда образуют рисунчатое поражение. В отличие от красного плоского лишая при типичной форме красной волчанки присутствует атрофия. Наличие атрофии и эритемы, иной характер ороговения, возможность распространения процесса с красной каймы на кожу отличает типичную форму красной волчанки от лейкоплакии.

Кроме того, от красного плоского лишая и лейкоплакии красную волчанку губ можно отличить по снежно-голубому свечению очагов поражения в лучах лампы Вуда. Типичную форму красной волчанки губ следует дифференцировать от актинического хейлита, для которого характерна более выраженная гиперемия и неравномерная инфильтрация, придающая губе «пестрый» вид, шелушение, отсутствие атрофии и свечение в лучах лампы Вуда.

Форму красной волчанки без клинически выраженной атрофии следует дифференцировать от сухой формы эксфолиативного хейлита. Для его клинической картины характерна неяркая гиперемия, участки поражения покрыты тонкими чешуйками, напоминающими листочки слюды, плотно прикрепленными в центре к подлежащей ткани. Поражение в отличие от красной волчанки располагается вдоль губы в виде широкой ленты, оставляя непораженной часть красной каймы, прилежащую к коже. Процесс никогда не переходит на кожу, его течение монотонное и не зависит от времени года. Чешуйки при эксфолиативной хейлите не светятся в лучах лампы Вуда.

Наибольшую трудность в дифференциально-диагностическом отношении представляют эрозивно-язвенные формы красной волчанки и красного плоского лишая при локализации их на красной кайме губ. Часто по клинической картине невозможно дифференцировать эти заболевания, при этом помогает исследование очагов поражения в лучах лампы Вуда. При красной волчанке ороговение имеет снежно-голубое свечение, а при плоском лишае — беловато-желтый оттенок. Иногда лишь гистологическое исследование или прямая РИФ помогает точно разграничить эти заболевания.

Эрозивно-язвенная форма красной волчанки может иметь сходство с абразивным преканкрозным хейлитом Манганотти (при данном заболевании, в отличие от волчанки, вокруг поверхностной эрозии, располагающейся только в пределах красной каймы, воспалительная реакция и гиперкератоз отсутствуют). Заболевание возникает в основном у пожилых людей.

Красную волчанку слизистой оболочки полости рта следует дифференцировать с красным плоским лишаем, поскольку оба заболевания имеют одинаковые клинические формы, а атрофия, отмечающаяся при красной волчанке на слизистой оболочке полости рта, бывает незаметной. Основной дифференциально-диагностический признак — характер гиперкератотических изменений: при красном плоском лишае — слившиеся в виде рисунка ороговевшие папулы, присутствующие при всех формах заболевания; при красной волчанке — расположенные по периферии очага мелкие очажки ороговения в виде близко расположенных друг к другу тонких черточек, напоминающих частокол. При дифференциации красной волчанки с лейкоплакией следует учитывать, что при последней отсутствует воспаление, а ороговение — единственный симптом заболевания, при этом его отмечают по всему очагу поражения в виде налепленной тонкой пленки. Эрозивно-язвенную форму красной волчанки, как и эрозивно-язвенную форму красного плоского лишая и лейкоплакии, следует дифференцировать с пузырными заболеваниями.

ЛЕЧЕНИЕ

До начала медикаментозного лечения больной красной волчанкой нуждается в обследовании для исключения системности поражения, выявления очагов фокальной инфекции, выяснения реакции кожи на солнечные лучи. Лечение больных хронической красной волчанкой следует начинать с санации организма и защиты очагов поражения от действия прямых солнечных лучей. Самые эффективные средства лечения — синтетические противомалярийные средства. Их назначают по 0,25 г 2 раза в день. Курсовая доза в среднем 20 г, но она может варьировать в зависимости от клинических проявлений заболевания и переносимости. Эффективность синтетических противомалярийных препаратов значительно воз-

растает при одновременном назначении больших доз преднизолона (10–15 мг), триамцинолона (8–12 мг) или дексаметазона® (1,5–2 мг) [Антонова Т.Н., 1972]. Хороший эффект дает метод внутриочагового введения раствора хлорохина. Для обкалывания очага применяют 5–10% раствор препарата, его вводят под очаг в дозе 1–3 мл через 1–2 дня после стихания острого воспаления. Для лечения красной волчанки широко применяют комплекс витаминов группы В, особенно никотиновую кислоту в дозе 0,05–0,1 г 3 раза в день.

Хороший, но нестойкий терапевтический эффект можно получить при лечении красной волчанки глюкокортикоидными мазями. При эрозивно-язвенной форме сначала рекомендуют глюкокортикоидные мази, содержащие антибиотики или другие бактерицидные вещества. При применении этих мазей уже через 2–4 дня можно добиться терапевтического эффекта, особенно при выраженном воспалении. Лечение больных острой красной волчанкой проводят перманентно глюкокортикоидами.

НЕВУСЫ И ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ДИСПЛАЗИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Невус губчатый белый Кеннона

Синоним: мягкая лейкоплакия Пашкова.

В 1935 г. Кеннон описал доброкачественную невоидную эпителиальную дисплазию слизистой оболочки полости рта, отличавшуюся по клиническим и гистологическим признакам от известных в то время сходных болезней. Заболевание назвали «белый губчатый невус Кеннона». В последующем аналогичные изменения слизистой оболочки полости рта стали называть «семейная складчатая дисплазия слизистой оболочки полости рта» [Zegarelli E.V. et al., 1959], «белый складчатый гингивостоматоз» [Darling A.E., Fletgher J.P., 1958]. В 1963 г. Б.М. Пашков наблюдал похожее на белый губчатый невус Кеннона доброкачественное изменение слизистой оболочки полости рта, характеризовавшееся периодически наступавшей десквамацией верхних слоев эпителия, и назвал его мягкой лейкоплакией.

Сходное с мягкой лейкоплакией поражение слизистой оболочки полости рта описали O. Archard и соавт. [1968], J. Banoczy, O. Rigo [1976], J.J. Pindborg [1978] под названием «лейкоэдема», а E. Kocsard и соавт. [1962], Obermayer [1964] — под названием «щечное кусание».

Большинство исследователей склонны считать эти изменения разными клиническими вариантами одного заболевания, носящего невоидный характер. Б.М. Пашков и Б.Д. Полнарева предполагают наследственный характер болезни, подтверждение этому — обнаружение мягкой лейкоплакии у родителей и детей. Б.Д. Полнарева [1972] отмечает отрицательное влияние переутомления и стресса на течение болезни.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Белый губчатый невус может возникать сразу после рождения, в раннем детском возрасте или позже; нередко носит семейный характер. Максимального развития он достигает к периоду половой зрелости, а затем несколько регрессирует или не изменяется. Субъективных ощущений нет. Чаще процесс поражает слизистую оболочку щек, реже и всегда симметрично — всю слизистую оболочку полости рта.

Иногда складчатость и морщинистость слизистой оболочки могут быть значительными или в виде разрастаний эпителия, свисающими крупными складками в полость рта. У некоторых больных при поскабливании измененной слизистой оболочки шпателем удается безболезненно удалить поверхностные слои эпителия. Аналогичное поражение встречают на слизистой оболочке половых органов.

По данным Б.Д. Полнаревой [1972], мягкую лейкоплакию выявляют у 5,4% выборочно осмотренных дошкольников. Автор выделяет две разновидности типичной формы — диффузную (встречают чаще) и очаговую.

При типичной форме поражение представляет шелушащиеся, слегка отечные, мягкие участки серовато-белого цвета. При поскабливании шпателем часть чешуек легко снимается без образования эрозий. Воспалительная реакция отсутствует. Для диффузной формы характерна обширность очагов поражения, локализованных на слизистой оболочке щек и губ. Измененная слизистая оболочка становится разрыхленной, пористой, губчатой, набухшей, покрыта множеством чешуек. Иногда она приобретает пестрый вид вследствие чередования участков, покрытых чешуйками, и участков без видимых изменений. Если в процесс вовлекается вся слизистая оболочка полости рта, то могут образовываться значительно выступающие шелушащиеся участки, мешающие во время разговора и еды; они травмируются и скусываются, в результате этого появляется боль при приеме острой и горячей пищи. При очаговой форме на слизистой оболочке щек и губ возможны единичные небольшие очаги с минимально выраженными симптомами.

Атипичная форма мягкой лейкоплакии может проявляться диффузным помутнением слизистой оболочки щек и губ или иметь вид возвышающейся белой опалесцирующей полосы на уровне смыкания зубов. Иногда больные жалуются на шероховатость слизистой оболочки, это вызывает желание «скусить» лишнюю, мешающую ткань, особенно во время стресса.

Гистологически при белом губчатом невусе выражен паракератоз, акантоз, в шиповатом слое определяют светлые клетки. В отдельных случаях мелкие кровеносные сосуды в соединительнотканном слое расширены. Коллагеновые волокна утолщены, эластические — истончены, иногда фрагментированы.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Установление диагноза не представляет трудностей. Серовато-белый цвет, губчатость, складчатая поверхность поражения, шелушение, привычка кусать слизистую оболочку щеки, часто вдавливая пальцем мягкие ткани щеки между зубами, позволяют поставить правильный диагноз.

ЛЕЧЕНИЕ

Назначают витамин А, аскорбиновую кислоту, витамины группы В. Проводят санацию полости рта, сошлифовывают острые края зубов. Очаги могут иногда без лечения почти полностью исчезнуть. Чаще отмечают лишь временное улучшение.

Болезнь Фордайса

Болезнь Фордайса, или гранулы Фордайса, — результат гетеротопии сальных желез.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В слизистой оболочке рта сальные железы имеют вид небольших сгруппированных или разрозненных, несколько выступающих желтоватых гранул. Их количество варьирует в больших пределах. У детей встречают редко. В пубертатном периоде их количество возрастает. Обычно их выявляют у взрослых на слизистой оболочке щек, преимущественно в ретромолярной области, в зоне Клейна верхней губы.

При гистологическом исследовании обнаруживают единичные или сгруппированные нормальные сальные железы, расположенные сразу под эпителием.

ЛЕЧЕНИЕ

При локализации процесса на губах с косметической целью сальные железы можно коагулировать.

Врожденная фистула нижней губы

Врожденная фистула нижней губы — порок развития. В центре губы, по обе стороны от средней линии, обычно симметрично, существуют два точечных углубления. Они достигают нескольких миллиметров в глубину и заканчиваются слепо в тканях губы. У некоторых больных из фистулы может выделяться слизь. H. Wirth, W. Tilgen [1980] называют такое изменение врожденными парамедиальными свищами губ. Аналогичная фистула редко может быть в углу рта, обусловливая рецидивирующую заеду.

Лечение хирургическое.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Абрамова Е.И. // Стоматология. — 1965. — № 1. — С. 41.

Антонова Т.И. // Стоматология. — 1964. — № 2. — С. 34.

Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ / Под ред. Е.В. Боровского, А.Л. Машкиллейсона. — М.: Медицина, 1984.

Машкиллейсон А.Л. Предрак красной каймы губ и слизистой оболочки полости рта. — М.: Медицина, 1970.

Машкиллейсон А.Л., Васьковская Г.П., Муретова Н.Б. // Стоматология. — 1980. — № 4. — С. 23.

Пашков Б.М.Поражение слизистой оболочки полости рта при кожных и венерических болезнях. — 2-е изд. — М.: Медгиз, 1963.

Пашков Б.М., Беляева Е.Ф. // Стоматология. — 1966. — № 2. — С. 3–6.

Shklar G., McCarthy P.L. // Arch. Derm. — 1978. — Vol. 114 (7). — P. 1031–1035.

Wirth H., Tilgen W. // Hautarzt. — 1980. — Bd 31 (11). — P. 610–612.

Глава 16

Болезни волос, сальных и потовых желез

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Одна из важных проблем дерматокосметологии – изучение болезней, проявляющихся дегенеративно-дистрофическими изменениями структуры волос, их выпадением и интенсивностью роста.

Отметим, что в группу приобретенных заболеваний волос, сопровождающихся поредением и выпадением, включают различные варианты алопеций, от очаговой до универсальной, с различными вариантами: андрогенетическую, пресенильную, сенильную. В особую группу относят системные инфекции (сифилис, лепра), при которых формируются алопеции под воздействием инфекционно-токсических факторов. Грибковые поражения волос (микроспория, трихофития, фавус и др.) характеризуются морфофункциональными изменениями под влиянием грибов и сопровождаются поражением коркового слоя волоса и луковицы с последующим обламыванием и выпадением волоса.

Симптоматические алопеции возникают под влиянием стресса и аллерго-токсических реакций, а также в процессе беременности, в послеродовый период, при истощении, кровопотерях, при приеме цитостатиков и контрацептивов.

В группе дистрофий и аномалий роста волос рассматривают узловатую трихоклазию, трихоптилеоз, перекрученные волосы, трихиаз, вросшие волосы, синдром Нетертона.

К дегенеративно-атрофическим алопециям относят рентгеновскую и рубцовые: псевдопеладу, красную волчанку, фолликулярный муциноз, синдром Литтла–Лассюэра.

Определенный интерес представляют состояния, связанные с повышенным оволосением: гирсутизм и гипертрихоз приобретенного и наследственного происхождения (универсальный и очаговый). Наследственные поражения волос рассмотрены в отдельной главе.

Под влиянием функционального состояния сальных желез формируется патология скальпа и волос. Среди них различают различные виды себореи (жидкую, густую и смешанную), себорейные дерматозы, включая дерматит, алопецию, псориаз и другие состояния.

Болезни потовых желез – наследственные ангидрии, полные или частичные, ангидротическая эктодермальная дисплазия, воспалительные заболевания потовых желез.

По мнению В.Н. Мордовцева и соавт. [2002], на первое место выносят андрогенетическую алопецию, ангидротическую дисплазию, эктодермальные наследственные гипотрихии и монилетрикс.

Расширился подход в изучении угревой болезни и розацеа, спектр общей и наружной терапии. На фармацевтическом рынке России появилось значительное количество зарубежных и отечественных препаратов, дающих возможность проводить терапию и профилактику этой патологии [Потекаев Н.Н., 2000; Бутов Ю.С., 2002; Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С., 2003; Кубанова А.А., 2006; Адаскевич В.П., 2006].

Важный раздел дерматологии и дерматокосметологии — разработка стандартов лечения, показаний и противопоказаний, различных методов и манипуляций, позволяющих поддерживать кожу человека в хорошем состоянии и замедлить процессы старения.

Алопеции приобретенные

АЛОПЕЦИЯ ГНЕЗДНАЯ

Алопеция гнездная (син.: плешивость гнездная, алопеция круговая, алопеция очаговая) — часто встречающееся заболевание, проявляющееся неожиданным для больного выпадением волос на голове, лице, реже на туловище и конечностях. Известна с глубокой древности, описана в первом десятилетии нашей эры (круги Цельса). Первые теории возникновения болезни связывали с инфекционным началом — паразитарная теория Ф. Гебра, которая сменилась на «трофоневротическую». Эта идея активно развивалась в русских дерматологических школах [Поспелов А.И., Мансуров А.П., Полотебнов А.Г. и др.]. Кроме ярких клинических наблюдений развития гнездной алопеции на фоне нервных переживаний, стрессовых ситуаций, травм, выраженной нервной и психологической патологии, были выявлены изменения морфологического характера в нервно-рецепторном аппарате кожи, проявляющиеся глубокой патологией нервных окончаний, располагающихся вокруг пораженных волосяных фолликулов. Были обнаружены патологические изменения ЦНС [Марзеева Г.И., Ронкин М.А., 1964; Винокуров И.И., 1967; Рыбакова М.Л., 1967; Ходюков Э.Я. и др., 1998; Хавкин А.И. и др., 1991]. При изучении состояния сосудов мозга (реоэнцефалография) у больных субтотальными и тотальными формами алопеции выявлены нарушения тонуса сосудистой стенки сосудов по атеросклеротическому типу. При исследовании сосудов глазного дна у многих больных были установлены признаки начального атеросклероза. Изучение энцефалограмм [Тонкин Н., Инкало Р., 1985] показало, что у больных гнездной алопецией возникают патологические знаки в передних отделах стволовой области мозга и вегетативных центров в мезодиэнцефальной области.

Исследования гормонального и психоэмоционального статуса больных, проведенные А.Л. Машкиллейсоном и соавт. [1986], Н.В. Минасян [1988], И.Я. Шахтмейстером, А. Диндашлы и соавт. [1993], показали роль нейрогуморального происхождения алопеции. В.В. Пурышевой [1969] и Н.В. Михайловой [1994] подтверждено участие эндокринных желез в формировании гнездной алопеции. Серьезное внимание обращено на концепцию иммунных нарушений, которые были выявлены у больных детей вскоре после рождения [Мазитова Л.П., 1988; Гребенюк В.Н., Мазитова Л.П., 1991], а также у подростков и молодых людей [Рубина В.В., 1984; Авербах Е.В., 1985; Кулагин В.И., 1992]. На основании этих данных сформировано положение о возникновении дефекта иммунорегуляции, развивающейся в детстве и закрепляющейся по наследству [Kakourou T. et al., 2007]. У больных гнездной алопецией были обнаружены антинуклеарные антитела к щитовидной железе и тканям яичек, отложения иммунных комплексов и лимфоцитарных инфильтратов вокруг фолликулов, что дало основание полагать, что иммунные нарушения имеют определяющее значение в патогенезе алопеции, и учитывать это при назначении лечения [Gilhar A. et al., 2007]. Показано, что у детей в 86% случаев алопецию диагностируют в возрасте 6–15 лет, из них в 89% случаев клинически она проявлялась гнездной алопецией, в 7% — тотальной,

в 2,7% — универсальной, изменения ногтевых пластинок выявляют в 35% случаев. При анализе сопутствующей патологии у пациентов с гнездной алопецией была выявлена ассоциация с атопией (20%), гипотиреоидизмом (4,3%), витилиго (3,5%), псориазом (1,8%), СКВ (0,9%), гипопаратиреозом (0,9%) и сахарным диабетом (0,9%) [Ahmed I. et al., 2007].

Клинические проявления очаговой алопеции характеризуются появлением на волосистой коже головы, чаще в затылочной области, участков выпадения волос округлой формы без признаков воспаления в зоне выпадения (рис. 16-1). Предварительно у больного могут возникать эпизоды плохого самочувствия, сопровождающиеся выпадением волос по всей поверхности волосистой части головы; беспокоят головные боли, зуд и жжение в зоне будущих очагов облысения.

Принято делить течение болезни на 3 стадии: прогрессивная, характеризующаяся появлением новых очагов, увеличением зоны выпадения волос; стационарная, когда новые очаги облысения не возникают, укрепляются волосы в периферической зоне очага; регрессивная, когда в очагах появляются тонкие обесцвеченные пушковые волосы, которые чаще встречают в центре очагов, затем они покрывают все облысевшие участки, в волосах начинает накапливаться пигмент — они становятся толще и при потягивании за концы не выпадают.

Первые очаги могут появиться в любых зонах головы, включая теменную, лобную, а также в области бровей и ресниц.

Иногда в зоне облысения появляется гиперемия, которая сопровождается жжением, зудом, гиперестезией. После выпадения длинных волос краснота исчезает и кожа приобретает цвет «слоновой кости», фолликулярные отверстия зияют. По периферии очагов облысения формируется зона «расшатанных» волос. При пальцевой пробе волосы извлекаются мелкими пучками — этот признак говорит



Рис. 16-1. Очаговая алопеция.

о явном прогрессировании болезни. Постепенно очаг облысения увеличивается в размере, становится заметным для окружающих.

В стационарной стадии активное выпадение волос приостанавливается, на проплешинах встречают обломанные, толстые волосы в виде «восклицательных знаков», сужающиеся к корневой части. Из-за этого они становятся похожими на волосы, пораженные патогенным грибом (*Trichofiton* или *Microsporum*).

По данным Gandhi V. и соавт. [2003], при гнездной алопеции высока вероятность изменения ногтевых пластинок, выявленная у 28 (64%) пациентов, проявляющаяся поверхностными углублениями.

Течение очаговой алопеции чаще доброкачественное. При улучшении общего состояния через 4–6 мес под влиянием комплексного лечения все очаги облысения покрываются вначале пушковыми, затем толстыми обесцвеченными волосами, которые накапливают пигмент и ничем не отличаются от сохранившихся волос (регрессивная стадия). Однако в ряде случаев заболевание приобретает упорный характер: количество участков облысения постепенно увеличивается, распространяясь на всю поверхность головы, лица, кожу конечностей и туловища и рассматривается как субтотальная, тотальная или универсальная алопеция.

При субтотальной алопеции выпадает большинство толстых и пигментированных при сохранении отдельных пушковых и коротких волос в области затылка и висков. На отдельных участках остаются тонкие извитые обесцвеченные волосы или островки волос, которые при легком потягивании за свободный конец удаляются из очагов поражения. При этой форме алопеции нередко наблюдают разрежение наружной зоны бровей и частичное выпадение ресниц (рис. 16-2).

Алопеция тотальная (син.: алопеция гнездная злокачественная) развивается как у детей, так и у взрослых. Первыми признаками злокачественного течения болезни служит быстрое выпадение волос на голове, лице, бороде, бровях,



Рис. 16-2. Субтотальная алопеция.

ресницах. В течение 2–6 мес волосы на голове выпадают полностью (рис. 16-3). Восстановление волос протекает в более поздние сроки, причем вначале вырастают тонкие и бесцветные ресницы, брови и пушковые волосы на лице, а затем медленно, часто годами, происходит восстановление волосистой кожи головы. В ряде случаев отрастают только ресницы и брови, а кожа головы навсегда остается лишенной волос. При этой форме алопеции больные нередко жалуются на головные боли, слабость, ипохондрию.

Алопеция универсальная — редко встречающееся состояние, при котором выпадение волос происходит не только на волосистой коже головы и лице, но также на туловище и конечностях. Процесс выпадения начинается в виде крупных овальных и округлых участков облысения на лобке и подмышечных впадинах в форме резкого поредения или полного отсутствия волос. Этой форме часто сопутствует неврастенический синдром или вегетососудистая дистония, нередко отмечают истончение, повышенную ломкость, онихолизис ногтей, лейконихии с продольными полосами и углублениями на кистях и стопах.

К редким формам очаговой алопеции относят гнездную краевую и стригущую. Алопецию гнездную краевую встречают чаще у детей, когда первые очаги локализуются в краевой зоне области затылка и висков. Выпавшие волосы образуют на краевой зоне ленту, которая лишена длинных волос, тогда как пушковые волосы могут сохраниться; в последующем волосы могут выпасть полностью. Эта форма имеет длительное течение. Один из вариантов краевой алопеции — выпадение волос в виде короны — встречают у женщин и детей. Вариант отличается торпидным течением и трудно поддается лечению (рис. 16-4).

Алопеция обнажающая характеризуется образованием крупных плешин, которые быстро занимают всю кожу головы, оставляя на отдельных участках небольшие гнезда нормальных волос.



Рис. 16-3. Тотальная алопеция.



Рис. 16-4. Алопеция гнездная краевая.

Алопеция стригущая (син.: трихоклазия идиопатическая, болезнь П.В. Никольского) — своеобразное заболевание волос, при котором волосы не выпадают, а обламываются на высоте 1–1,5 см от поверхности здоровой кожи. Эти короткие, как бы подстриженные волосы, легко выдергиваются из волосяных фолликулов. При обследовании заболевших обнаруживают патологию нервной системы (шизофрения, эпилепсия, ипохондрическое состояние, истероидные реакции). Заболевание возникает внезапно, полного облысения не наступает; через несколько недель при лечении седативными средствами длина волос восстанавливается и зоны поражения покрываются нормального цвета и длины волосами; возможны рецидивы [Романенко Г.Ф., 1957].

Проведенные исследования выявили у больных существенные изменения в нервной системе как функционального характера (раздражительность, плаксивость, нарушение сна, головные боли, снижение слуха, болезненность при отведении глазных яблок в сторону), так и со стороны сухожильных рефлексов, однако на первое место выступает патология в психической сфере. У детей с болезнью Дауна гнездная алопеция — нередкое явление, поэтому консультация невропатолога и психиатра показана в каждом случае тяжелого течения болезни [Daneshpazhooh M. et al., 2007]. Обследование таких пациентов позволяет выявить у них изменения в жировом и белковом обмене, увеличение концентрации холестерина, снижение содержания фосфолипидов, увеличение фракции β-липопротеидов в сыворотке крови. Найдены закономерные изменения и в гормональном статусе, в частности гипоталамо-гипофизарная недостаточность на фоне активации симпатикоадреналовой системы.

Диагноз гнездной алопеции при обычных формах не представляет затруднений, исключение составляют субтотальная, обнажающая и стригущая формы.

Дифференцируют гнездную алопецию с сифилитической мелкоочаговой, лепрозным выпадением бровей при недифференцированном и туберкулоидном типах лепры, микозом волосистой части головы, трихотиломанией у детей. При отсутствии других клинических данных диагноз сифилиса уточняют с помощью современных серологических тестов (РИФ, РПГА, ИФА, РМП); при лепре осуществляют поиск микобактерий на слизистой оболочке носа и в соскобах из лепром, тщательный сбор анамнеза и внимательный осмотр кожных покровов пациента, определение болевой, тактильной и температурной чувствительности. Обломанные на разном уровне волосы у детей связаны с вредной привычкой выдергивать или обламывать их (трихотиломания), это устанавливают при наблюдении за ребенком в момент его засыпания.

Лечение

Необходимо составить индивидуальный план лечения больного, в который включают режим труда и отдыха, уход за больной кожей, общее и местное лечение, исключение вредных привычек, молочно-растительную диету, пищу, богатую витаминами; не показано ношение тяжелых головных уборов, следует осторожно расчесывать оставшиеся волосы. Общее лечение проводят седативными средствами, витаминами с микроэлементами; реже — глюкокортикоидными гормонами. Назначают отвары из коры валерьяны, пустырника, транквилизаторы (феназепам* и др.); нейролептики (перфеназин), нейронные препараты (пирацетам); больным с диэнцефальным синдромом — пропранолол (по 10 мг 3 раза в день за 15–20 мин до еды, затем дозу постепенно увеличивают до 20–40 мг 3–4 раза в день в сочетании с этонием* (в виде 0,02–1% раствора или 0,5–2% мази) и ациклидиновой мазью [Шахтмейстер И.Я. и др., 1993]. Положительное влияние оказывает лечение адаптогенами (настойка женьшеня, элеутерококка колючего корневища и корни, настойка заманихи*, экстракт левзеи*, пантов благородного оленя экстракт), целесообразно применять препараты железа (глицерофосфат железа), меди (0,1% *Sol. Cupri sulfurici*) и цинка (цинка сульфат). Методы рефлексотерапии с воздействием на биологически активные точки на расстоянии 1–2 см от очага могут оказаться полезными на ранних стадиях болезни. Применение глюкокортикоидов показано в случаях тяжелого течения болезни у лиц, не имеющих противопоказаний (сахарный диабет, хронические инфекции, заболевания желудочно-кишечного тракта, печени и желчного пузыря).

Предпочтение следует отдавать не фторированным глюкокортикоидным мазям: мометазон, метилпреднизолона ацепонат, гидрокортизон, которые наносят на отдельные очаги 1 раз в день в течение 3–4 нед. По данным Tosti A. и соавт. [2006], применение 0,05% клобетазол в виде пены 2 раза в сутки 5 дней в неделю в течение 12 нед приводило к возобновлению роста волос в 89% случаев, что подтверждает высокую эффективность глюкокортикоидов в терапии гнездной алопеции. Применение глюкокортикоидов в виде парентеральных и внутриочаговых инъекций или в виде таблеток становится методом выбора у больных тотальной и универсальной алопецией при отсутствии эффекта от применения других методов лечения, так как эти методы имеют побочные эффекты (развитие гинекомастии у мальчиков, нарушения менструального цикла у девушек, катаракты, повышения артериального давления у взрослых и др.) [Kurosawa M. et al., 2006]. Показана эффективность приема внутрь преднизолона в течение 6 мес с последующим наружным применением 0,2% миноксидила курсом 14 нед [Chowdhury M.M. et al., 2007].

Местное лечение начинают во второй стадии болезни (стационарной), когда прекращается массовое выпадение волос и начинается рост пушковых волос. Рекомендуют мытье головы 1 раз в нед горячей водой (40–41 °С) с мылом; втирания спиртовых растворов с настойкой красного перца в повышающихся концен-

трациях. При восстановлении волос показан криомассаж жидким азотом; местное применение ультрафиолетовых лучей в осенне-зимний период. Показана локальная и общая терапия псорален ультрафиолетовым излучением зоны А с использованием фотосенсибилизаторов (пастернака посевного плоды, пувалена®, псоралена) при упорных случаях и отсутствии противопоказаний. Применение 8-метоксипсоралена рекомендуют из расчета 0,6 мг/кг на прием однократно за 1,5–2 ч до облучения ультрафиолетовыми лучами, длиной волны 320–400 нм. Начальная доза 1,5–2,0 Дж/см², через каждые 2 процедуры дозу увеличивают до 12–14 Дж/см²; курс составляет 12–16 сеансов при очаговом и 20–35 сеансов при субтотальном и тотальном облысении. Лучшие результаты получены у больных очаговой и субтотальной формами с небольшим сроком болезни. При лечении этим методом детей наблюдают много побочных явлений, поэтому в детской практике он имеет ограниченное применение.

В настоящее время в комплексной терапии гнездной алопеции используют различные виды лазеров. Так, в терапии резистентных форм гнездной алопеции применение импульсного инфракрасного диодного лазера (904 нм) 1 раз в нед курсом 4 сеанса приводило к началу роста волос через 1 нед после первого сеанса на 75% очагов поражения, после второго — на 25% и обеспечивало полное восстановление роста волос на 94% очагов, из которых на 90,6% росли терминальные волосы. N. Al-Mutairi [2007] применял эксимерный лазер (308 нм) в лечении гнездной алопеции волосистой части головы 2 раза в нед в течение 12 нед, начало роста волос было констатировано на 17 из 42 очагов поражения, а полное восстановление роста волос на 13 из 18 очагов.

Широкое распространение получил метод лечения алопеции разной этиологии 2% раствором миноксидила в этиловом спирте, пропиленгликоле и воде [Мареева Е.Ю., 1996]. Препарат в дозе 1 мл применяют наружно 1–2 раза в сут на пораженных участках кожи головы, начиная с его центра. Распределяют раствор с помощью специальных аппликаторов, прилагаемых к каждому флакону. Суточная доза составляла 2,0 мл независимо от площади очага облысения. Клиническое излечение и значительное улучшение достигается не у всех пациентов. Миноксидил (Регейн) — гипотензивное средство; необходимо точное выполнение рекомендованной методики лечения, нельзя увеличивать дозу произвольно. При соблюдении инструкции препарат можно применять длительно, комбинировать с другими препаратами (биотин® и др.).

Одним из перспективных методов лечения упорно протекающей гнездной алопеции признана иммунотерапия 2% раствором дифенципрона, который наносят 1 раз в нед на кожу волосистой части головы до появления эритемы и не смывают в течение 48 ч, что позволяет добиться восстановления роста волос в 83,3% случаев в среднем после 3,5 мес применения [Avgerinou G. et al., 2007].

У больных различными формами алопеции с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта уместно применять препараты системной энзимотерапии (вобэнзим* или др.), которые обладают противовоспалительным действием и активизируют рост волос. Курс лечения состоит из приема вобэнзима* по 3–5 таблеток 2–3 раза в сут (за 30 мин до еды или через 1,5 ч после еды) в течение 6 нед, а также фосфоглив* (МНН: фосфолипиды + глицирризиновая кислота) по 2 капсулы 3 раза в сут в течение 3 мес.

Обосновано рекомендовать больным гнездной плешивостью курортное лечение в нежаркое время года.

Профилактика рецидивов заключается в устранении причин болезни (стресс, переутомление), санации очагов фокальной инфекции и других факторов.

АЛОПЕЦИЯ ДИФФУЗНАЯ

Синонимы: алопеция симптоматическая, алопеция телогеновая, облысение у женщин по мужскому типу и др. Наиболее частое заболевание волос, обусловленное переходом волос из одной физиологической стадии в другую. В норме у человека ежедневно выпадает от 40 до 80 волос, что связано с окончанием анагенового цикла их развития; на месте выпавших вырастают новые той же толщины, длины и цвета. Этот процесс смены волос изучают при помощи трихограммы, исследуя удаленные волосы под микроскопом. При смене волос у здоровых людей трихограмма не меняется и алопеция не развивается.

Под влиянием сильного стресса или другого патологического фактора — лихорадки, кровотечения, голодания, беременности, наличия злокачественного заболевания, длительного приема лекарственных препаратов — часть волосяных фолликулов переориентируется на фазу катагена или телогена, которая сопровождается повышенным выпадением волос (до 250 в сут). Как только неблагоприятный фактор устраняется, выпадение волос снижается и прекращается.

При диффузной алопеции волосы выпадают по всей поверхности волосистой части головы.

Неслучайно диффузную алопецию называют многофакторной. Алопеции, вызванные стрессовыми воздействиями, возникают спустя 2–3 мес после сильных нервных переживаний, чаще у женщин. Волосы вначале выпадают диффузно, а затем у части больных развивается типичная гнездная алопеция. После лихорадки алопеция возникает спустя 8–10 нед, сопровождается заметным поредением волос по всей поверхности головы, но полного облысения не наступает.

При беременности алопеция чаще всего возникает в II–III триместре и связана с гормональной перестройкой организма женщины. Зона разреженных волос более заметна в теменной области. Изучение трихограмм показывает, что во второй половине беременности увеличивается количество волос, находящихся в фазе телогена (25%), скорость роста волос снижается. В последнем триместре у беременных можно наблюдать либо алопецию лобно-височной области, либо признаки гирсутизма. Послеродовые алопеции развиваются в первые месяцы после родов и носят характер диффузного облысения, в основном в височно-теменной области. Количество телогеновых волос резко увеличивается (до 30%). Волосы восстанавливаются полностью через 4–12 мес. У ряда больных выпадение волос может повториться.

Алопеции, связанные с голоданием или недостаточным питанием, характеризуются диффузным выпадением волос на поверхности кожи головы. Наблюдают истончение оставшихся волос, которые становятся сухими, ломкими. Заболевание может сопровождаться слабостью, отеками, желудочно-кишечными расстройствами. Описано 2 клинических случая развития гнездной алопеции при целиакии у детей (девочки 29 дней и 13 лет) с выявлением иммуноглобулинов класса IgA и IgG, при этом безглютеновая диета приводила к полному восстановлению роста волос в очагах поражения [Fessatou S. et al., 2003].

Алопеции при больших кровопотерях, очевидно, обусловлены развивающимся дефицитом белков и железа. Диффузное выпадение волос в этих случаях связано с переходом физиологической смены волос в телогеновую фазу.

Диффузная алопеция развивается у женщин, длительно принимающих контрацептивные препараты без соответствующего контроля. В подобных случаях процесс может начаться через 2–4 нед и усилиться к 3–4-му месяцу приема контрацептивов. Выпадение волос в таких ситуациях обусловлено воздействием высоких концентраций эстрогенов на процесс физиологической смены волос — переход в телогеновый тип. Выздоровление происходит после отмены контрацептивов [Paterson H. et al., 2007].

Токсическая алопеция возникает при длительном приеме цитостатических препаратов, антикоагулянтов (гепарин натрия, кумарины), тиреостатиков, психотропных средств, при передозировке ретиноидов и др. [Foitzik K. et al., 2005; Chrysos G. et al., 2007]. Длительный прием диэтилстильбэстрола ведет к увеличению анагеновых волос; одновременно волосы становятся мягче и тоньше. После приема циклофосфамида, кроме выпадения волос, меняется их окраска. В дистрофически измененных луковицах волос обнаруживают скопление меланина. У 80% онкологических больных, длительно принимающих цитостатические препараты, наблюдают выпадение волос на всей поверхности головы, на лобке и в подмышечных впадинах, замедляется рост волос на подбородке. При анализе клинических вариантов анагенового выпадения волос в процессе химиотерапии у 46 (71,9%) из 64 пациентов была выявлена алопеция, включая тотальную — у 20 (31,3%), фронтальную — у 13 (20,3%) и алопецию затылочной области — у 12 (18,8%) пациентов. При этом у мужчин выявляли преимущественно алопецию затылочной области, а у женщин — тотальную алопецию [Yun S.J. et al., 2007]. После прекращения приема цитостатиков рост волос полностью восстанавливался. Кроме цитостатиков на рост волос могут оказывать влияние глюкокортикоидные гормоны. Длительный прием преднизолона приводит к дистрофии матрицы волоса, фолликулы волос переходят в катагеновую фазу развития. Изучение трихограмм в таких случаях способствует правильной диагностике. В норме 85% волос находится в фазе анагенеза, 14% — в фазе телогенеза и 1% — в фазе катагенеза. Увеличение количества телогеновых волос до 20% служит неблагоприятным показателем.

Описано возникновение телогенового выпадения волос через 2–4 мес после аллергического контактного дерматита кожи волосистой части головы на краску для волос, возможным патогенетическим механизмом которого стало высвобождение цитокинов в процессе воспалительной реакции [Tosti A. et al., 2001].

Диагноз и дифференциальная диагностика при этом виде алопеции основываются на анамнезе и изучении трихограммы (микроскопия растущих и выпавших волос). Дифференцировать диффузную алопецию следует с обычным облысением, себорейной и андрогенетической алопецией.

Лечение

Прежде всего надо установить причину заболевания. Наружно назначают препараты серы, дегтя, салициловой кислоты, в том числе лечебных шампуней в форме «Скин-капа», содержащего пиритион цинк.

Профилактика заключается в устранении факторов, которые способствуют возникновению заболевания.

АЛОПЕЦИЯ АНДРОГЕНЕТИЧЕСКАЯ

Связана с нарушением функции эндокринной системы, она выделена в отдельную нозологическую форму алопеций Y.B. Hamilton в 1942 г. Ведущая роль андрогенов в патогенезе андрогенной алопеции у мужчин, связанная с повышением экспрессии в коже рецепторов к андрогенам, подтверждена экспрессией в коже одной из двух изоформ коактиваторов андрогенных рецепторов во все фазы роста волоса в эпителиальных структурах волоса, исключая внутреннее корневое влагалище: ARA70/ELE1: ARA70alpha/ELE1alpha и ARA70beta/ELE1beta. При этом экспрессия ARA70beta/ELE1beta в дермальном сосочке у больных алопецией была слабее, чем у здоровых доноров, что указывает на снижение блокады андрогеновых рецепторов и повышение возможности их активации циркулирующими андрогенами [Lee P., 2005].

Причиной андрогенетической алопеции у женщин могут быть дисфункции эндокринных желез (надпочечники, гипофиз, щитовидная железа, половые железы) как в сторону понижения, так и в сторону повышения их функции, что вызывает

нарушение менструального цикла, формирование синдрома Кушинга, опухоли яичников и другие состояния. Чаще других в патогенезе андрогенетической алопеции имеют значение андрогены надпочечников и яичников. До настоящего времени вопрос об участии андрогенов в патогенезе алопеции у женщин дискутируется. Проводя сравнительные клинические исследования эффективности пероральных антиандрогенных препаратов — спиронолактона в дозе 200 мг/сут и ципротерона в дозе 50–100 мг/сут в течение 12 мес у женщин с алопецией, подтвержденной гистологически сокращением волосяного фолликула, — достигли восстановления роста волос у 35 (44%) из 80 пациенток и достоверных различий терапевтического эффекта этих двух препаратов выявлено не было [Sinclair R. et al., 2005].

Фолликулы волос при этом становятся мишенью действия дегидростеронов. Заболевание может начаться во время полового созревания, когда накопление дегидростеронов вокруг фолликулов носит временный характер. Установлено, что развитию андрогенетической алопеции способствует генетически детерминированная повышенная чувствительность волосяных фолликулов к андрогенам [Stough D. et al., 2005], что можно установить при изучении анамнеза о наличии алопеции у близких родственников. Известно, что клетки дермального сосочка волосяных луковиц в области подбородка и лобной зоны волосистой части головы, будучи андрогензависимыми, экспрессируют рецептор к андрогенам и мРНК 5-α-редуктазы II типа. С целью исследования механизмов воздействия андрогенов на волосяную луковицу проводили культивацию клеток дермального сосочка и фолликулярных кератиноцитов *in vitro*. Андрогены достоверно стимулировали пролиферацию кератиноцитов, культивированных с клетками дермального сосочка волосяных луковиц, выделенных с области подбородка, что подтверждает секрецию этими клетками андрогензависимых ростковых факторов, в частности инсулиноподобного фактора роста I (*Insulin-like growth factor-I;* IGF-I). Также было определено ингибирующее действие андрогенов, опосредованное трансформирующим фактором роста β1, на рост кератиноцитов, культивированных с клетками дермального сосочка, выделенных с лобной зоны пациента с поредением волос [Itami S., 2004].

Начавшись в пубертатном или постпубертатном возрасте, болезнь неуклонно прогрессирует, обостряется в период беременности и кормления грудью, а затем в период менопаузы; чаще признаки заболевания обнаруживают у женщин молодого и среднего возраста. Подмечено, что у мужчин андрогенетическая алопеция может протекать на фоне нормального содержания андрогенов в крови. Принято делить андрогенетическую алопецию на женский и мужской типы. Клиническая картина андрогенетической алопеции у женщин характеризуется поредением волос в лобно-теменной области, напоминая облысение, которое встречается у мужчин (рис. 16-5). При этом полного облысения не наступает, хотя с возрастом волосы становятся тоньше, менее пигментированными и короткими, что связано с переходом от активного роста к телогеновой фазе смены волос, сопровождающейся аплазией и атрофией волосяных фолликулов. Сопоставляя содержание тестостерона в крови с типом алопеции у генетически предрасположенных женщин [Ludvig E., 1977], прослеживают четкую зависимость: умеренная андрогенная алопеция коррелировала с умеренной концентрацией циркулирующих андрогенов. Высокое содержание тестостерона коррелировало с развитием у женщин выраженной алопеции по мужскому типу. Известно, что в патогенезе этой алопеции участвуют тестостерон, андростендион и дегидротестостерон. Интересно, что у некоторых женщин с нормальной концетрацией андрогенов в пред- и постменопаузе может отмечаться интенсивный рост волос в виде местного или общего гирсутизма [Orfanos C., 1979] с последующим слабо выраженным выпадением волос на висках, умеренным или выраженным облысением в лобно-теменной области.



Рис. 16-5. Андрогенетическая алопеция.

У мужчин формируется полное облысение, когда волосы сохраняются на небольшом участке между лобно-теменной и затылочной областями, которая может закончиться тотальной алопецией. У женщин такое течение развивается редко, так как они всегда обращаются за медицинской помощью и выполняют все рекомендации специалистов.

Андрогенетическая алопеция мужчин может начаться в юношеском возрасте (13-14 лет), сочетаться с угревой болезнью, затем пройти все 6 степеней развития и привести к субтотальной или тотальной алопеции. Причем в патогенезе этой формы алопеции у мужчин могут иметь значение вредные привычки (курение), злоупотребление алкоголем, наличие себореи и ее осложнений, отказ от выполнения режимных мероприятий, в том числе регулярного мытья, применения общих и местных средств и методов лечения, которыми широко пользуются женщины. Показано, что у молодых женщин андрогенетическая алопеция может быть связана с наличием кист и опухолей яичников или надпочечников, что требует во всех случаях тщательного обследования современными методами и адекватного хирургического лечения [Рубина В.В. и др., 1986]. Так, у 5–10% женщин репродуктивного возраста диагностируют синдром поликистозных яичников, который клинически проявляется андрогенетической алопецией, гирсутизмом и вульгарными угрями, обусловленными повышенным синтезом андрогенов, может сочетаться с симптомами черного акантоза, связанного с гиперинсулинемией [Lee A.T. et al., 2007].

Дифференциальную диагностику проводят с учетом семейного анамнеза, консультаций с гинекологом-эндокринологом у пожилых женщин с себорейной алопецией. Дифференцировать следует с алопецией пожилых женщин в постменопаузальном периоде. В этих случаях алопеция ограничивается заушными зонами и теменной областью. У женщин старше 50 лет выпадение волос носит диффузный

характер, проявляясь поредением в лобно-теменной области истонченными волосами, так как они находятся преимущественно в стадии катагенеза, при котором роста новых волос не происходит.

Лечение

Пациентам с наследственной предрасположенностью к гиперандрогении рекомендуют не носить тесные головные уборы, избегать длительного пребывания на солнце, избавиться от интоксикаций, ограничить употребление в пищу углеводов и жиров, сбалансировать диету с повышением содержания животных и растительных белков, санировать органы пищеварительного тракта. Вопрос о применении антиандрогенов — эстрадиола, прогестерона — и препаратов, подавляющих овуляцию — метандиенона, этинилэстрадиола, этинилэстрадиола + хлормадинона, ципротерона согласовывается с гинекологом-эндокринологом. Отечественный анаболический стероид метандиенон по биологическому действию близок к тестостерону и к его аналогам — анаболическая активность препарата приблизительно равна таковой тестостерона, а андрогенное действие в 100 раз ниже, чем у тестостерона пропионата. Наружное применение этого препарата у мужчин с андрогенетической алопецией широкого применения не получил в связи с возможным развитием рака предстательной железы.

У женщин применяют антиандрогенное средство этинилэстрадиол + ципротерон, которое дает лишь временный эффект, а при длительном применении может привести к нарушению менструального цикла. Другие гормональные препараты обладают гепатотоксичностью и могут вызвать феминизацию плода мужского пола. Появление препарата Регейн в виде 2% раствора послужило основой его широкого применения при андрогенетической алопеции [Самцов В.И. и др., 1994; Мареева Е.Б., 1996; Молочков В.Н. и др., 1996]. Применение 2% раствора миноксидила по 1,0 мл 2 раза в сут в течение 1–3 мес, приводило к значительному улучшению у 38% больных. Однако при прекращении лечения состояние волос возвращалось к исходному уровню, что вынуждало авторов комбинировать применение миноксидила (Регейна) с другими средствами (биотин®, лечебные шампуни «Фридерм» и «Прегейн» и др.). Достигнуто увеличение толщины волос при применении финастерида по 1 мг/сут (ингибитор 5-α-редуктазы II), который приводил к снижению содержания дегидротестостерона в коже и сальном секрете на 25,6% и 35,8% и их количества на 9,2% и 15,4% через 12 и 24 нед соответственно у мужчин с андрогенетической алопецией [Price V.H. et al., 2002]. Следует разъяснить больным, как проводить правильный уход за больными волосами: соблюдать ритм мытья, применения физиотерапевтических методов лечения (лечебный массаж, массаж жидким азотом и др.). В тяжелых случаях (выраженная алопеция) возможна пересадка волос (аутотрансплантация или трансплантация зародышевых клеток волосяной луковицы и дермального сосочка) [Zhao J. et al., 2007].

В случаях сочетания андрогенетической алопеции с себореей и перхотью необходимо соответствующее комплексное лечение [Рождественская О.С., 1975], в том числе лечебных шампуней «Низорал» [Бутов Ю.С. и др., 1996] или «Себорин».

АЛОПЕЦИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ

Обусловлена наследственным предрасположением, начинается в период полового созревания и формируется к 20–25 годам, иногда позже (в 35 лет). Основной симптом — нарушение физиологической смены длинных и толстых волос на тонкие, мягкие и короткие, а затем на пушковые волосы в лобной, теменной и височных областях. В патогенезе этой алопеции лежит укорочение анагенной фазы роста волос, что приводит к количественному уменьшению волос под влиянием гормональных дисфункций.

К этой группе относят пресенильную и сенильную алопеции, которые встречают у женщин старше 50 лет; волосы выпадают диффузно, поредение начинается с лобно-теменной области.

Сенильная (старческая) алопеция развивается после 65–70 лет, волосы становятся сухими, редкими, короткими, теряют свойственный им блеск, цвет их становится светло-желтым; количество седых волос резко увеличивается. Полного облысения даже при длительном течении не наступает.

Лечение

Симптоматическое: назначают режим питания (диета, богатая белками), режим мытья головы, применение лосьонов и средств, увеличивающих жирность кожи головы (касторовое масло, спирт, сок лимона, костный мозг в равных частях).

АЛОПЕЦИЯ РУБЦОВАЯ

Рубцовые алопеции сопровождают многие кожные заболевания, включая красную волчанку, склеродермию, подрывающий фолликулит головы, сикоз паразитарный, травмы, лучевые повреждения, фолликулярный муциноз, синдром Литтла–Лассюэра, ложное выпадение волос (псевдопелада) и др., в основе которых наблюдают развитие воспалительного процесса в зоне волосистой части головы.

При дискоидной красной волчанке на очагах поражения, если они локализуются на волосистой части головы, развиваются гиперемия, фолликулярный гиперкератоз, рубцовая атрофия.

При ограниченной склеродермии это линейно расположенные очаги, от теменной области до середины лба, в виде «сабельного удара», где рубцовая атрофия захватывает не только кожу, но и подлежащие ткани.

При глубоких подрывающих фолликулитах головы формируются рубцы неправильной формы, лишенные волос, располагающиеся на местах гнойных очагов; иногда они сгруппированы, в других случаях рассеяны в зоне затылочной области и на границе волосистой кожи головы.

При зоофильной трихофитии и фавусе (парша) гнойное расплавление и последующее рубцевание может носить локальный характер; при трихофитии в виде глубоких фолликулитов, располагающихся группами, и при наличии характерных элементов скутул-щитков при фавусе. Здесь необходимы лабораторные исследования для подтверждения диагноза.

РЕНТГЕНОВСКИЕ АЛОПЕЦИИ

Возникают под влиянием поверхностной рентгенотерапии волосистой части головы при эпиляциях по поводу микроспории в анамнезе, а в текущее время — у лиц при воздействии на кожу рентгеновских лучей для лечения онкологических заболеваний, при несчастных случаях, когда радиоактивные изотопы используют в террористических целях. Рентгеновские алопеции бывают ранними и поздними.

Выделяют раннюю рентгеновскую алопецию, развивающуюся вскоре после лучевого воздействия высокими дозами, и позднюю — формирующуюся в более отдаленные сроки после воздействия лучевого фактора. В зоне, подвергшейся облучению, появляется сухость, шелушение. Волосы теряют свойственный им блеск, становятся редкими, ломкими, раздваиваются на концах и начинают выпадать. Одновременно с выпадением развивается атрофия участков волосистой кожи головы, которые подверглись облучению. Кожа при рентгеновской алопеции имеет характерную пеструю картину: она истончена и имеет разнообразные оттенки от атрофических обесцвеченных до пигментированных и ярко-красных пятен. На измененной коже встречают изолированно расположенные короткие извитые волоски, которые при легком потягивании за свободные концы извлекаются из кожи.

При гистологическом исследовании отмечают атрофию эпидермиса, умеренный акантоз и очаговый гиперкератоз, наличие дистрофических изменений в клетках шиповатого и базального слоев. Наблюдают склерозирование сосудов, эластического и аргирофильного каркаса, грубую дистрофию коллагеновых и нервных волокон и рецепторов, набухание, разволокнение, гомогенизацию, пикринофилию и склероз соединительной ткани [Рахманов В.А. и др., 1964, 1969; Jablonska S. et al., 1963]. Диагноз рентгеновской алопеции не представляет трудностей, если в анамнезе есть указание на контакт с ионизирующим излучением. Иногда эту алопецию приходится дифференцировать с другими рубцовыми алопециями.

Лечение

Лечение рентгеновской алопеции — трудная задача, так как процесс атрофии кожи волосистой части головы неуклонно прогрессирует, в каждом случае следует уточнить дозировку и физико-технические условия облучения; эти данные позволят определить объем лечебных мероприятий и прогноз заболевания. При составлении индивидуального плана лечения имеют значение режим труда и отдыха, исключающие дополнительное ультрафиолетовое (солнечное) облучение; применение инъекций витаминов B_1, B_6, B_{12}, региональная местная терапия, направленные на смягчение местной симптоматики; кремы и мази с небольшим количеством (1–2%) серы и салициловой кислоты, экстракты алоэ. Наиболее эффективна мазь, предложенная А.Я. Прокопчуком: касторовое масло, 70% раствор этанола, сок лимона и костный мозг, добытый из трубчатых костей крупного рогатого скота. Свежий костный мозг растирают в ступке, затем добавляют равные части свежеприготовленного сока лимона, смесь этанола и касторового масла в равных частях; мазь хранят в холодильнике. Втирание мази проводят в корни волос ежедневно; моют голову один раз в 7–10 дней горячей водой с мылом. Если рентгеновская алопеция протекает на фоне себореи, мыть голову следует на 4-й день и втирать в кожу 2% серно-салициловую мазь на масле какао и касторовом масле; лечебные шампуни «*Friderm pH-balans*», «*Friderm-zink*», «Скин-кап» могут оказаться полезными, так как они содержат схожие лечебные препараты (серу, салициловую кислоту и перитион цинка).

Внимание к уходу за больной кожей, общее и рациональное местное лечение будут способствовать устранению субъективных ощущений, уменьшению шелушения и положительно влиять на физиологическую силу волос; приостанавливать атрофию и сохранять те волосяные фолликулы, которые мало пострадали после лучевой терапии [Романенко Г.Ф., 1974]. Все больные с рентгеновской алопецией подлежат наблюдению дерматолога, рентгенотерапевта и онколога, так как на фоне лучевой алопеции может развиться лучевая саркома или базалиома [Романенко Т.Ф., Коган М.Г., 1985].

ПСЕВДОПЕЛАДА

Синонимы: облысение рубцовое атрофическое, алопеция рубцующаяся, псевдопелада Брока. Редкое заболевание волосистой кожи головы, которое встречают у лиц среднего (30–40 лет) и пожилого возраста; чаще у мужчин. Этиология и патогенез неизвестны. Первые признаки заболевания появляются на лобной и теменной частях головы, они имеют неправильную форму, напоминают «языки» пламени, располагаются асимметрично, склонны к слиянию. В пределах очагов волосы выпадают не полностью; среди опустевших волосяных фолликулов имеются обычные волосы, но они растут на явно атрофичной коже, причем атрофия захватывает все слои; при появлении новых участков поражения можно заметить гиперемию и шелушение. Корки отсутствуют. Заболевание имеет длительное прогрессивное течение (рис. 16-6).



Рис. 16-6. Псевдопелада Брока.

Гистология: атрофия эпидермиса, в дерме резкая дистрофия аргирофильных волокон, разрушение сально-волосяных фолликулов, перифолликулярные лимфоцитарные инфильтраты, фолликулярный гиперкератоз, инфильтраты из плазматических и тучных клеток вокруг сосудов. Диагноз в типичных случаях не представляет трудностей. Дифференцировать заболевание следует с красной волчанкой, фолликулярным муцинозом, декальвирующим фолликулитом, синдромом Литтла–Лассюэра.

Фолликулярный муциноз протекает с выпадением волос, при этом на месте поражения образуются зудящие шелушащиеся бляшки, на которых расширены отверстия волосяных фолликулов.

Гистологически вокруг волосяных фолликулов развиваются воспалительные инфильтраты, муцинозные кисты на месте измененных сальных желез. Гистохимическая окраска тулоидиновым синим, реакция с мунакармином и реактивом Шиффа позволяют дифференцировать муцинозную фолликулярную алопецию от псевдопелады.

Декальвирующий фолликулит волосистой кожи головы характеризуется появлением пустулезных высыпаний вокруг волосяных фолликулов, которые в процессе эволюции разрушаются, что приводит к неравномерной алопеции, чаще располагающейся по краевой зоне роста волос в виде короны.

Стойкие рубцовые алопеции наблюдают у детей, подвергавшихся вакуум-экстракции во время родов [Бянов Б., 1970; Lukoudis E.G. et al., 2007]. В таких случаях вначале развивается кефалогематома в затылочной области, а затем выраженная атрофия только в местах воздействия вакуум-экстрактора. Алопеция полностью формируется через 1–2 года. В центре поражения сохраняются пушковые волосы; остальная часть представлена сплошным рубцом, фолликулы отсутствуют.

При синдроме Литтла–Лассюэра ведущими симптомами признаны рубцовая алопеция, выпадение волос в подмышечных впадинах и на лобке; фолликулярные высыпания красного плоского лишая на туловище типа шиповидного лишая; у отдельных пациентов сопровождается патологией ногтей. На волосистой коже головы отмечают наличие атрофических участков облысения, которые напоминают псевдопеладу. В подмышечных впадинах и на лобке облысение не сопровождается клинически выраженной атрофией кожи. На разгибательных поверхностях конечностей можно встретить очаговую атрофию, которая распространяется и на пушковые волосы (атрофический кератоз).

Лечение

Лечение рубцовых алопеций исключительно трудная задача. Показан щадящий режим мытья головы с последующим применением кремов, мазей и лосьонов, повышающих жирность кожи. При декальвирующем фолликулите целесообразно назначение антибиотиков широкого спектра действия, изотретиноина, стафилококкового антифагина, анатоксина, метилурацила, дезинфицирующих спиртовых растворов («молочко Видаля», серно-касторовый спирт и др.).

СЕБОРЕЙНАЯ АЛОПЕЦИЯ

Себорейная алопеция развивается у 25% людей, страдающих себореей, начинается она в пубертатный период, одинаково часто у девушек и юношей. Вначале выпадение волос сопровождается повышенным выделением кожного сала [Рубина В.В., 1984], которое прекращается полностью или частично через 2–5 лет. У части пациентов этот процесс не нормализуется и формируется картина стойкой себореи (жидкой, густой или смешанной), которая приводит к стойкому расширению сальных желез, окружающих волосяные фолликулы, изменению химического состава кожного сала, обеспечивая повышенное выпадение волос, трактуемое как себорейная алопеция (рис. 16-7) [Рубина В.В., 1984].

У ряда мужчин, больных себорейной алопецией, А.С. Гусарова [1974] отметила снижение половой функции, у женщин — снижение содержания эстрогенов при сохранении менструальных циклов, нерегулярные овуляторные циклы, болезненные менструации. При себорейном облысении наблюдают повышение экскреции суммарных 17-кетостероидов в суточной моче, а также снижение содержания фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона и соматотропина в крови [Рождественская О.С. и др., 1973]. Содержание тестостерона повышено, что указывает на понижение активности передней доли гипофиза и увеличение чувствительности инкреторного аппарата гонад к воздействию гонадотропинов [Мижуков М.Б., 1980]. Наиболее выражены указанные нарушения в возрасте 23–24 лет. Больные себорейной алопецией предъявляют жалобы на зуд, болезненность, неприятные ощущения и чувство стягивания кожи в области волосистой части головы. При жидкой себорее у мужчин выпадение волос начинается в пубертатном периоде: волосы в области висков и темени истончаются, постепенно выпадают, и к 26–30 годам в лобно-теменной области образуется зона разреженных волос, которые становятся сухими и тонкими. При тяжелом течении болезни вскоре образуется лысина, которая захватывает большую часть темени, в то же время по краям (виски и затылок) сохраняются разреженные волосы.

У женщин себорейная алопеция также может начаться в пубертатном возрасте и чаще представлена диффузным поредением волос в лобной области. На волосистой коже головы имеется выраженное шелушение (перхоть), чешуйки серо-желтого цвета, жирные, легко отделяются при поскабливании; часть из них находится на волосах. При жидкой себорее волосы выпадают по всей поверхности волосистой кожи головы, долгое время не истончаются, стойкая плешивость развивается



Рис. 16-7. Себорейная алопеция.

к 30–35 годам. При смешанной себорее выпадение волос наблюдают в пределах зон воспаления, где возникает гнойное расплавление волосяных фолликулов.

Гистологически отмечают поверхностный гиперкератоз, расширение мелких сосудов дермы, лимфоцитарную инфильтрацию вокруг сосудов, расширение устьев волосяных фолликулов, истончение их стенок. В устьях волосяных фолликулов скапливаются роговые массы, происходят дистрофические изменения внутреннего и наружного корневых влагалищ, сосочков и луковиц, что приводит к невозможности замены выпавших волос новыми. В связи с этим происходит неполное восстановление волосяного покрова, нарушается процесс физиологической смены волос.

Дифференциальную диагностику проводят с андрогенетической преждевременной алопецией. Андрогенетическая алопеция чаще развивается у женщин и связана с изменениями в эндокринной системе.

Лечение

Рекомендуют общеукрепляющее лечение, включающее занятия спортом, рациональное питания с ограничением в рационе животных жиров, углеводов, поваренной соли, экстрактивных веществ; контроль за работой кишечника — солевые слабительные, чернослив. Пища должна быть богата клетчаткой.

Необходимо санировать очаги хронической инфекции (хронический тонзиллит, кариес, хронический гастрит и т.д.). При неврозе, раздражительности, психической подавленности, вызванных косметическим недостатком, показаны препараты валерьяны, пустырника, транквилизаторы. Для коррекции психосоматических расстройств назначают по показаниям адаптогены (пантокрин*, настойка китайского лимонника, женьшеня, заманихи, экстракта левзеи, родиолы, элеутерококка).

К неспецифическим методам следует отнести санаторно-курортное лечение (Сочи, Мацеста, Минеральные Воды).

Важное место занимает витаминотерапия: «Аевит» — по 1 капсуле 2 раза в сут; витамины B_1 и B_6 — внутримышечно по 1–2 мг через день, по 15 инъекций каждого препарата; витамин B_{12} — по 200 мкг через день внутримышечно, на курс 15 инъекций; аскорбиновую кислоту — по 0,2 г 3 раза в сут после еды или аскорутин по 0,05 г 2 раза в сут.

В случаях сочетания жирной себореи и гнойной инфекции показано назначение оксациллина (по 0,25 г 4 раза в сут) и рифампицина (по 300 мг 2 раза в сут) [Щедрин В.А., 1986]. В амбулаторных условиях назначают метациклин® — по 300 мг 2 раза в сут, олететрин® — 0,25 г 4 раза в сут, фузидовую кислоту — по 0,5 г 3 раза в сут в течение 8–10 дней.

В.М. Ковалев [1983] для лечения тяжелых случаев себореи с абсцедированием рекомендовал применять тетрациклин в течение 21–26 дней одновременно с приемом нистатина (по 500 000 ЕД 3 раза в сут). При осложненных формах акне В.А. Вербенко и соавт. [1980] назначали тетрациклин циклами по 3–5–7–10 дней, начиная с 1 г, снижая по 0,2–0,1 г и доводя дозу до 0,1 г/сут; такой курс продолжался не менее 4–8 нед. Назначение небольших доз тетрациклина (500 000 ЕД) неоправданно, так как при этих дозах не происходит подавления роста бактерий.

У больных с тяжелым течением себореи лечение антибиотиками проводят одновременно с иммунотерапией: вакцина для профилактики стафилококковых инфекций в возрастающих дозах (от 0,1–0,2 до 1,0–2,0 мл подкожно или с аутогемотрансфузиями ежедневно или через день, на курс 8–10 инъекций); стафилококковый анатоксин (по 0,2–1,0 мл) подкожно (под лопатку) с интервалами 3–4 дня, в зависимости от выраженности реакции, на курс 8–10 инъекций.

Местное лечение себорейной алопеции проводят с помощью режима мытья кожи волосистой головы водой сменной температуры.

Широко используют лечебные шампуни «Прегейн», «Себорин», «Скин-кап» и др. Перед нанесением шампуня волосы смачивают теплой водой, взбивают обильную пену по всей волосистой части кожи головы, после чего волосы тщательно промывают. Допускается ежедневное мытье волос, так как шампуни обладают мягкими свойствами и не вызывают пересушивания волосистой части кожи головы. У всех пациентов после первых процедур исчезали неприятные ощущения (зуд, жжение), уменьшалась засаленность, количество истонченных и волос с разрывом стержня в среднем на 30%. При себорейной алопеции, как и при других выпадениях волос (андрогенетическая, обычная и др.), хорошо зарекомендовал себя «Прегейн» [Молочков В.А. и др., 1996]. Полезными оказались лечебные шампуни «*Friderm pH-balans*», «*Friderm-zink*» «*Friderm-tar*», действующими агентами которых служат известные средства: салициловая кислота, сера, перитион цинка, деготь и др. Некоторые рекомендации и наши наблюдения предлагают не назначать лечебный шампунь с дегтем на большие поверхности в летнее время [Романенко Г.Ф. и др., 1996].

При многосимптомных формах, когда у больного себорейной алопецией действует несколько патогенных факторов (себорея, перхоть, вызванная дрожжевыми грибами *Pityrosporum*, возбудителями отрубевидного лишая), можно использовать лечебный шампунь «Низорал» с содержанием 2% противогрибкового вещества широкого спектра действия кетоконазола, который хорошо себя зарекомендовал в лечении микозов. После нанесения достаточного количества шампуня следует выждать 3–5 мин, после чего волосы споласкивают большим количеством воды; обычно мытье этим шампунем рекомендуют проводить 2 раза в нед в течение 3–4 нед [Бутов Ю.С. и др., 1996].

ТРИХОДЕРМАТОСКОПИЯ

Существуют многочисленные методы, которые оценивают состояние волос [Barth J.H., Rushton D.H., 1995]: плотность, темп роста, анаген/телоген

отношение и диаметр волос. Эти методы могут быть агрессивными, например биопсия [Headington J.T., 1984; Whiting D.A. et al., 1999; Messenger A.G., Sinclair R., 2006], полуагрессивными — трихограмма [Maguire H.C. Jr., Kligman A.M., 1964; Rushton H. et al., 1983] или неинвазивными — глобальный счет волос [Canfield D., 1996] и фототрихограмма [Hayashi S. et al., 1991; Rushton D.H., de Brouwer B., 1993; D'Amico D. et al., 2001; Van Neste D., 2003; Sinclair R. et al., 2005; Tajima M., Hamada C., 2007].

Стандартная трихограмма — метод, используемый для определения общего количества и потери волос, контроля эффективности терапии и определения анаген/телоген индекса. Классическую трихограмму проводят путем эпиляции волос в двух зонах, это обычно очень болезненный метод. В случае андрогенетической алопеции эпиляцию проводят на лысеющей области — теменной и на затылочной области, которая не подвержена облысению. Микроскопический подсчет корней волос позволяет вычислить анаген/телоген индекс и, следовательно, можно определить серьезность потери волос. Для надежности и достоверности трихограммы необходимо эпилировать более 50 волос. Следует воздерживаться от мытья головы в течение нескольких дней перед процедурой. Кроме того, должен быть опыт получения образца неповрежденных волос. Все эти условия необходимы, чтобы получать достоверные результаты. Стандартная трихограмма может применяться для оценки потери волос, но, по сравнению с фототрихограммой, имеет несколько неудобств.

Фототрихограмма, или фотографическая трихограмма, — метод, предложенный Saitoh в 1970 г. [Saitoh M. et al., 1970], более прост и чувствителен, чем трихограмма. Он позволяет в естественных условиях исследовать циклы роста волос, найти норму роста волос для каждого пациента индивидуально, измерить диаметр волос, их плотность и частоту телогена. Было предложено несколько вариантов фототрихограммы, которые стали популярными для оценки состояния волос [Ekmekci T.R., 2006].

Saitoh и соавт. предложили метод для измерения отношения анагена, катагена и телогена к полному циклу роста волос на человеческом скальпе. Все волосы на участке 2 $см^2$ в двух зонах подрезают на 1 мм от поверхности кожи и фотографируют. Через неделю фотографируют ту же самую область и волосы вновь подрезают. Этот процесс повторяют несколько раз, пока не будет достаточно фотографий для сравнения. Сравнивая с первой фотографией, можно наблюдать отрастающие волосы — анагеновые и находящиеся в телогене. Определяют также норму роста волос (длина волос через 5 дней), плотность волос (число волос на фотографии). Можно произвести татуировку в зоне подбритых волос, для того чтобы в динамике через несколько месяцев произвести повторную диагностику в той же зоне.

Вначале фототрихограмму производили вручную, помещали рядом фотографии, сделанные в 1-й и 5-й дни. Измеряли длину и диаметр волос линейкой и вычисляли средний темп роста волос.

Эта техника была улучшена фотоанализом с использованием иммерсионной микроскопии [Van Neste D.J. et al., 1992] и последующим преобразованием аналогового изображения в цифровое [Van Neste D.J., 2001]. Фотографируют увеличенную иммерсионным микроскопом волосистую часть головы, что улучшает контрастность и четкость изображения. Перед процедурой окрашивают волосы в черный цвет [Van Neste D., 2006]; это делает метод более чувствительным для мало пигментированных и тонких волос.

Однако все эти методы утомительны и очень трудоемки, поэтому фототрихограмму обычно не используют в общей клинической дерматологии. Это привело к использованию компьютера и специализированной программы для создания фототрихограммы.

R. Hoffmann в 2001 г. изобрел полностью компьютеризированную фототрихограмму (программа *Trichoscan*) [Hoffmann R., 2001, 2005; Lacarrubba F. et al., 2004; Van Neste D., 2006; Tajima M., Hamada C. et al., 2007].

Зону обследования (при андрогенетической алопеции у мужчин это участок между зонами нормального роста и поредения волос, у женщин — теменная зона) диаметром 1,8 см² выбривают. Центральную часть выбранного участка татуируют. Волосы в пределах исследуемой зоны окрашивают и фотографируют после сбривания немедленно и через 2 или 3 дня после бритья, затем фотографируют крупным планом камерой с помощью эпилюминисцентного микроскопа. Эти фотографии далее анализируются специальной программой, которая в состоянии распознать каждый стержневой волос на фотографии. Сравнивая две фотографии, компьютер может определить, какие волосы растут, а какие — нет. *Trichoscan* можно использовать для контроля эффективности лечения в динамике. Преимущество этой методики состоит в возможности использования ее для клинических исследований или сравнения эффективности различных медикаментозных препаратов для ускорения роста волос. Фототрихограмму можно использовать для изучения андрогенетической алопеции или других форм диффузного поредения волос, а также оценить эффективность лекарственных препаратов и лазера при гипертрихозе и гирсутизме.

Одним из новых методов диагностирования и мониторинга заболеваний волос и кожи головы стала разновидность фотодерматоскопии — триходерматоскопия [Guarrera M., Rebora A., 2005].

Триходерматоскопия — набор оборудования и программного обеспечения, с помощью которого можно оценить плотность расположения, скорость роста волос и их функциональное состояние, провести дифференциальную диагностику хронического телогенового выпадения волос и андрогензависимой алопеции. Этого достигают с помощью компьютера, специализированной видеокамеры ARAMO SG и программного обеспечения *Trichoscience*.

На иллюстрациях волосистой части головы (увеличение ×200) представлены фототрихограммы: нормальная характеристика кожи и волосяного фолликула (рис. 16-8), жирная себорея (рис. 16-9), сухая себорея (рис. 16-10), смешанная себорея (рис. 16-11).

Исследование волосистой части головы проводят в двух зонах: андрогеннезависимой (теменной) и андрогензависимой (затылочной), в которых подсчитывают плотность волос и вариабельность их диаметра.

В норме плотность волос в теменной зоне выше, чем в затылочной. В теменной зоне она составляет 300±20/см² у брюнетов и 340±25/см² у блондинов, а в затылочной 195±13/см² и 210±12/см² соответственно, что на 25% меньше, чем в теменной области. Волос в стадии анагена — 80%, телогена — 20%. Количество диспластичных волос, диаметр которых меньше 0,04 мм, не превышает 10%.

Если плотность и диаметр волос по всей поверхности кожи головы снижается равномерно, но в теменной зоне количество волос все же остается превалирующим, можно говорить о диффузном телогеновом выпадении волос. Если отмечают значительное уменьшение плотности и среднего диаметра волос в теменной зоне, ставят диагноз андрогенетической алопеции.

В тех случаях, когда длительность заболевания непродолжительна и имеются незначительные изменения при компьютерной диагностике волос, необходимо проводить фототрихограмму.

Проведение фототрихограммы необходимо для точного подсчета количества волос на квадратном сантиметре, определения количества анагеновых и телогеновых волос на данном участке, подсчета количества диспластичных и нормальных волос. Полученные данные позволяют определить интенсивность



Рис. 16-8. Нормальный волосяной фолликул.



Рис. 16-9. Жирная себорея с признаками телогенового выпадения волос.



Рис. 16-10. Сухая себорея.



Рис. 16-11. Фототрихограмма затылочной области. Смешанная себорея.

выпадения волос, степень их истончения, провести дифференциальный диагноз между андрогенным и диффузным типом выпадения волос (для этого фототрихограмму выполняют в двух зонах — андрогензависимой и андрогеннезависимой). Важная функция фототрихограммы — возможность динамического наблюдения и быстрой оценки результатов проводимого лечения. С этой целью фототрихограмму целесообразно проводить 1 раз в 3–5 мес в одной и той же выбранной для оценки результатов зоне.

Для проведения фототрихограммы на волосистой части головы пациента в избранной зоне необходимо подбрить волосы на участке приблизительно 8×8 мм. Для дифференциальной диагностики андрогенной и диффузной алопеции подбривают 2 участка (в теменной и затылочной зоне). Волосы должны быть подбриты на одинаковую высоту. Спустя 3 дня проводят оценку полученных результатов. За это время на подбритом участке волосы в фазе анагена подрастут на 1 мм, волосы в фазе телогена останутся той длины, на которую были подбриты. Участки подкрашивают безаммиачным красителем и с помощью трихоскопа, подключенного к компьютеру (увеличение ×60), заносят данные в специализированную компьютерную программу (*Trichoscience*). Далее с помощью программы подсчитывают общее количество волос на квадратном сантиметре, долю диспластичных, анагеновых и телогеновых волос. Полученные в двух зонах данные сравнивают.

При андрогенетической алопеции I степени плотность волос в теменной зоне у женщин составляет 260±30/см² у брюнеток и 280±9/см² у блондинок, в затылочной зоне остается в пределах нормальных значений. Количество диспластичных волос в теменной зоне соответствует 20%±4, в то время как в затылочной зоне не более 10%±3,5/см². Увеличивается количество волос в стадии телогена в андрогензависимой зоне — 33%±5, при этом в андрогеннезависимой зоне остается в пределах нормальных значений — 15%±4 (табл. 16-1).

Таблица 16-1. Трихограмма затылочной и теменной зон

	Теменная зона		Затылочная зона, норма
	Андрогенетическая алопеция	Норма	
Плотность волос	260±30/см² брюнеты, 280±9/см² блондины	300±20/см² брюнеты 340±25/см² блондины	195±13/см² брюнеты, 210±12/см² блондины
Анагеновые волосы, %	67±5	85±4	80±4
Телогеновые волосы, %	33±5	15±4	15±4
Диспластичные волосы, %	20±4	10±3,5	10±3,5

На фототрихограмме (рис. 16-12) теменной зоны плотность волос составляет 268/см², количество телогеновых волос 38%, из них диспластичных — 20%; анагеновых волос 61%, из них диспластичных — 8%.

Наблюдают равномерное снижение плотности волос, как в затылочной, так и в теменной зонах. Одинаковое процентное содержание анагеновых и телогеновых волос, равномерное снижение диаметра волос в обеих зонах свидетельствует о диффузном телогеновом выпадении волос (рис. 16-12).

Плотность волос затылочной зоны составляет 229/см², количество телогеновых волос 23%, из них диспластичных — 30%; анагеновых волос 76%, из них диспластичных — 9% (рис. 16-13).

Выявленное снижение плотности волос, высокое процентное содержание телогеновых и диспластичных волос в теменной зоне, тогда как в затылочной зоне показатели остаются в пределах нормальных значений, что свидетельствует о развитии андрогенетической алопеции (рис. 16-13).

Триходермоскопия — не требующий времени неинвазивный метод, полезный для постановки диагноза и мониторинга андрогенной алопеции, проведения дифференциальной диагностики диффузного телогенового выпадения волос и андрогенетической алопеции у женщин и для оценки динамики лечения.



Рис. 16-12. Фототрихограмма теменной области.



Рис. 16-13. Фототрихограмма затылочной области. Андрогенетическая алопеция.

Себорейные дерматозы. Болезни сальных желез

СЕБОРЕЙНЫЙ ДЕРМАТИТ

Хроническое воспалительное заболевание кожи, сопровождающееся гиперпродукцией сальных желез, локализованных на поверхности волосистой части головы, лица, шеи и туловища а также наличием очагов гиперемии и шелушения [Carr M.M., 1987; Wessels M.W., Doekes G. et al., 1991].

Перхоть — шелушение кожи без воспаления — считают состоянием, предшествующим развитию себорейного дерматита [Leuden J.J., Kligman A.M., 1979].

Для себорейного дерматита свойственен сезонный характер клинических проявлений с обострениями в зимние месяцы, что подтверждается сообщениями об улучшении состояния больных под солнечными лучами [Berg M., 1989] и применения псоралена в сочетании с терапией псораленом ультрафиолетовым излучением зоны А [Yegner E., 1983]. Себорейный дерматит чаще встречают у лиц молодого возраста с последующим скачком заболевания у пациентов старше 50 лет. [Kligman A.M., 1979; Lynch Pj., 1982].

Патоморфологические изменения при себорейном дерматите сходны с псориазом волосистой части головы. Псориазу свойственны гиперкератоз с очаговым паракератозом, внутриклеточные включения, спонгиоформные пустулы и полиморфоядерные лейкоциты в эпидермисе. Для себорейного дерматита характерны неравномерный акантоз и относительно тонкий орто-паракератотический роговой слой, спонгиоз и спонгиотические пузырьки, а также экзоцитоз лимфоцитов [Braun-Falco O., 1979; Ackerman A.B., 1977; Givatte A., 1924).

Предрасполагающими факторами для развития десквамативных поражений кожи могут быть нарушения алиментарного компонента [Brenner S., 1988], загрязнение окружающей среды [Liden C., 1985] и низкий уровень жизни [Rosset M., 1971], сопровождающийся депрессией [Maietta G. et al., 1990], алкоголизмом [Shellow W.V., 1983] и несоблюдением правил личной гигиены.

В пользу грибковой теории свидетельствуют данные об использовании антимикотических средств, дающих положительный терапевтический эффект [Ford G.P., Ive F.A., 1984]. При применении пиритиона цинка и кетоконазола количество гриба *Malassezia* снижается, коррелируя с клиническим улучшением. И наоборот, по мере увеличения содержания дрожжеподобного микроорганизма происходит рецидив заболевания [Faergemann J., 1986].

Большинство сторонников грибковой этиологии себорейного дерматита к факторам риска относят нейро-эндокринные и генетические особенности организма. При этом подчеркивают, что у пациентов, страдающих вегетативным дисбалансом, выявляют повышенную экскрецию кожного сала, потливость, а для роста грибов рода *Malassezia* необходим как раз секрет сальных желез. Отмечено также, что у пациентов, страдающих неврологическими заболеваниями, такими как болезнь Паркинсона, клинические проявления себорейного дерматита могут характеризоваться более острым началом и вовлечением в патологический процесс большей площади поражения [Binder R.L., Jonelis F.J., 1983]. Выдвигалось предположение, что повышенное салообразование, обнаруженное у пациентов с болезнью Паркинсона, способствует развитию дрожжей *Malassezia* [Cowley N.C., Farr R.M., 1990].

Burtot и соавт. [1973] предположили, что у пациентов с односторонним паркинсонизмом механизм возникновения себорейного дерматита обусловлен, скорее всего, изменениями эндокринной системы.

Определенной предрасположенностью к развитию себорейного дерматита обладают пациенты с параличами черепных нервов и туловища. Высказано мнение, что распространенность поражений кожного покрова у данного контингента больных — результат чрезмерного скопления кожного сала на коже вследствие

значительного ограничения двигательной активности пациентов [Cowley N.C., Farr R.M., 1990].

В пользу гормональной концепции свидетельствуют данные о возникновении себорейного дерматита преимущественно в пубертатном и постпубертатном периодах. При этом дополнительные данные о гормональном влиянии подтверждают научные исследования, показывающие, что себоцит человека реагирует на андрогенную стимуляцию. Подтверждением этому служит тот факт, что у мужчин себорейный дерматит наблюдают чаще, чем у женщин, что согласуется с предположением о контролировании андрогенами деятельности сальных желез.

У грудных детей регистрируют клиническую картину себорейного дерматита, исчезающую к 8–9 мес [Leyden J.J., 1986], связанную, скорее всего, со стимуляцией организма материнскими гормонами [Henderson C.A. et al., 2000].

Обобщая данные литературы по вопросам этиологии заболевания, приходится все же констатировать, что большинство зарубежных авторов склоняются к инфекционной природе себорейного дерматита. При этом ведущую роль отводят грибам рода *Malassezia*, но не исключают и другие патогены — стафилококки, стрептококки и др.

Известно, что при дисбиозе нарушается одна из главных функций нормальной микрофлоры — ее антагонистическая активность в отношении условно-патогенных микроорганизмов.

В исследованиях И.В. Полеско и Ю.С. Бутова [2006] были получены данные, позволяющие рассматривать себорейный дерматит как своеобразную форму хронической инфекции, обусловленную ассоциацией различных условно-патогенных бактерий и грибов, приводящей к возникновению дисбиотических изменений микрофлоры кожи волосистой части головы и кишечника.

У больных себорейным дерматитом в зоне поражений неизменно возрастает число стафилококков, микрококков, актинетобактеров, тогда как в кишечнике отмечают резкое снижение бифидобактерий, лактобактерий и других микроорганизмов.

В других работах [Полеско И.В., Осипов Г.А., Бутов Ю.С., 2007] использовали молекулярный метод масс-спектрометрии микробных маркеров, дающий перспективу получения более полного и точного представления о составе и динамике изменения микробиоты и себума кожи за счет включения некультивируемых в условиях лабораторий клинической микробиологии микроорганизмов и широкого спектра липидных веществ кожного сала в норме, при патологии и в процессе лечения.

Метод масс-спектрометрии, в отличие от применяемого в обычной практике посева фекалий на культуральные среды, позволяет получить информацию о микробиоте кишечной стенки, с участием которой проходят реальные физиологические процессы, в том числе продукция химических веществ, имеющих мишенью клетки кожи. Для получения такой информации достаточно анализа микробных маркеров в крови пациентов, поскольку показано, что их состав в основном соответствует составу пристеночной микробиоты тощей кишки [Осипов Г.А., Парфенов А.И. и др., 2003].

Данные измерений состава микробиоты кишечника при себорейном дерматите показали увеличение численности главных анаэробов кишечника *Eubacterium*, клостридий группы *C. ramosum*, актинобактерий *Nocardia* и *Streptomyces* при дефиците *Lactobacillus*, *P. freudenreichii* и *Corynebacterium*.

Для выяснения участия дрожжеподобных грибов *Malassezia* в инфицировании кожи при себорейном дерматите была предпринята попытка поиска маркеров при культивировании на искусственной твердой среде с различными липидными добавками. При себорейном дерматите в капиллярной крови кожи головы, равно как и в кожном слое, получено устойчиво повышенное содержание маркеров

малассезии, что доказывает участие дрожжей *Malassezia* в качестве одного из инфекционных агентов.

Представления об инфекционной природе заболевания стимулировали проведение иммунологических исследований. Иммунные процессы, протекающие в коже, способны обеспечить локальную и системную защиту, направленную на удаление чужеродных антигенов. Однако эти процессы могут быть включены в патогенетические механизмы различных заболеваний, ведущих к разрушению структуры и функций кожи. Дисгармония в деятельности клеток иммунной системы приводит к повреждениям кожи, аллергическим реакциям и хроническим дерматозам.

Было показано, что распространенность себорейного дерматита у больных с иммунодефицитными состояниями достигает 30–55% [Smith K.J. et al., 1994]. В других исследованиях частота встречаемости себорейного дерматита у ВИЧ-пациентов варьирует от 34 до 83% [Marino C.T. et al., 1991]. Клиническая картина и течение заболевания этой группы больных протекают намного тяжелее, с развитием диссеминированных форм и присоединением вторичной инфекции [Mathes B.M., Douglass M.C., 1985].

В работах, посвященных изучению иммунологических параметров у больных себорейным дерматитом [Полеско И.В., Пичугин А.В., Атауллаханов Р.И., 2005], установлено наличие хронической иммунной реакции, в которой активно участвуют фагоциты, NK-клетки, $CD4^+$ Т-хелперы, $CD8^+$ Т-киллеры, а также антитела классов IgG и IgA. Изменения иммунограммы нарастали с увеличением степени выраженности клинических симптомов болезни. Так, при продолжительности заболевания более 10 лет возникают признаки недостаточности отдельных звеньев иммунитета (Т-киллеры), сопровождающиеся дополнительной компенсаторной активацией $CD8^+$ клеток и усилением продукции IgG и IgA.

Вполне возможно, что именно особенности иммунного ответа организма влияют на перерождение *M. furfur* из условно-патогенного возбудителя в патогенный микроорганизм, а возникающие при этом в коже патологические процессы связаны со сбоями в защитных механизмах.

Клиническая картина

С клинической точки зрения себорейный дерматит можно характеризовать как острое, подострое или хроническое заболевание, сопровождающееся шелушением, воспалением, зудом, с преимущественным поражением участков кожи с большим количеством сальных желез.

Шелушение представлено чешуйками серого или желтоватого цвета, что зависит от степени выраженности салоотделения. Десквамация может носить муковидный либо крупнопластинчатый характер.

Шелушению часто сопутствуют воспалительные изменения кожи от незначительно выраженной эритемы до эритродермии. Процесс нередко сопровождается зудом. По мере ухудшения состояния перифолликулярная эритема и шелушение постепенно распространяются, образуя очаги матово-красного цвета, покрытые сальными чешуйками. Очаги могут быть единичными или диффузными, при которых дерматит распространяется ниже лобной линии волос с образованием «себорейной короны». Расчесы и вторичное инфицирование могут приводить к развитию выраженной экземы со значительной экссудацией и образованием корок.

Все же основная локализация себорейного дерматита — кожа волосистой части головы. Нередко процесс может переходить на границу роста волос и лба, носогубные складки, щеки, брови, ресницы, область усов бороды и заушные области. Заушная складка может быть покрыта корками, от которых шелушение распространяется на волосистую часть головы и заднюю поверхность ушной раковины. Аналогичные изменения могут поражать ушную раковину и наружный слуховой проход (рис. 16-14).



Рис. 16-14. Себорейный дерматит кожи лица.

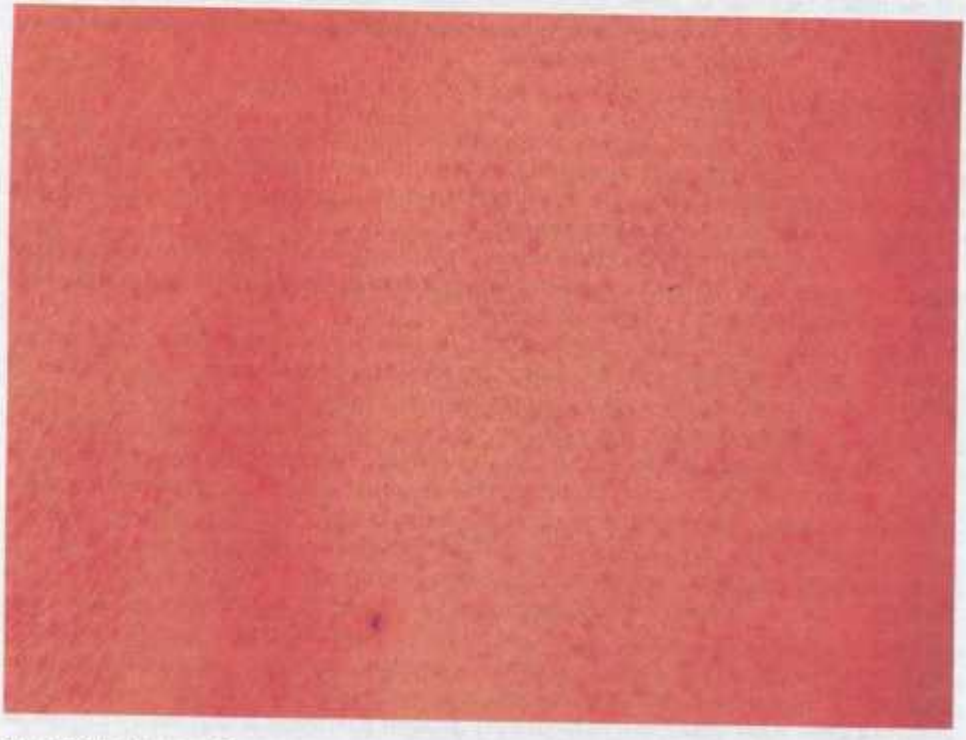


Рис. 16-15. Жирная себорея.

При диффузных поражениях может вовлекаться кожа туловища: область грудины, пупка, анагенитальной области, подмышечные и паховые складки с различной степенью выраженности жирной себореи (рис. 16-15).

Часто с себорейным дерматитом волосистой части головы сочетается блефарит. При этом вдоль краев век образуются небольшие корки, которые, отделяясь, оставляют после себя рубцовые изменения. Могут повреждаться и ресницы.

На волосистой части головы клинически различают следующие формы себорейного дерматита: папулезную, монетовидную, псориазиформную, эксфолиативную, питириазиформную, эритематозно-сквамозную (рис. 16-16), фолликулярную, диссеминированную и фигурную (рис. 16-17). В 1992 г. Бартон предложил разделять себорейный дерматит на детскую и взрослую формы с поражением у детей кожи головы, туловища, кожных складок и болезнью Лейнера. У взрослых клинические проявления подразделяют на поражение волосистой части головы воспалительного и невоспалительного характера с вовлечением в патологический процесс кожи туловища.



Рис. 16-16. Эритематозно-сквамозная форма себорейного дерматита.



Рис. 16-17. Фолликулярная форма себорейного дерматита.

Из осложнений, которые можно наблюдать при несвоевременном назначении лекарственных препаратов, в первую очередь следует отметить вторичные пиодермии: остиофолликулиты, фолликулиты, сикоз, стрептодермии волосистой части головы. Нередко наблюдают диффузную себорейную алопецию.

Заболевания, ассоциированные с *Malassezia*, как правило хронические, а их лечение направлено на устранение дрожжевой флоры. У здоровых людей при нормальном функционировании сальных желез присутствие *Malassezia* незаметно, однако при наличии предрасполагающих факторов роль этих микроорганизмов в развитии ряда дерматозов можно считать доказанной.

Лечение

В последние годы широкое распространение получила антимикотическая терапия. В литературе появилось большое количество сообщений о положительном эффекте антимикотических средств. Синтетические антигрибковые средства служат одними из лидирующих медикаментозных препаратов, применяемых для лечения десквамативных поражений кожи. На сегодняшний день наиболее эффективными считают вещества имидазольной группы, которые высоко специфичны к грибам *M. furfur*. К препаратам имидазольного ряда чувствительны не только грибы рода *Malassezia*, но и другие патогенные микроорганизмы: *Candida albicans*,

Trichosporon, *Torulopsis*. Наиболее традиционны и изучены *in vitro* кетоконазол (низорал*), интраконазол, флуконазол, клотримазол, миконазол и др. [Gupta A.K., Kohli Y. et al., 2000].

Первое сообщение о положительном эффекте кетоконазола при себорейном дерматите было опубликовано в 1982 г. В настоящее время кетоконазол в форме крема признан противогрибковым средством, применяемым для лечения себорейного дерматита различных участков тела, а для волосистой части головы используют шампунь «Низорал».

Соединение кетоконазола и его аналогов действует путем ингибирования синтеза эргостерола, триглицеридов и фосфолипидов, необходимых для образования клеточной мембраны грибка и, возможно, путем прямого повреждения цитоплазматической мембраны микроорганизма.

Пиритион цинка оказывает цитостатическое действие на клетки базального слоя эпидермиса и обладает выраженным антигрибковым действием. Минимальная концентрация пиритиона цинка, необходимая для подавления роста патогенного микроорганизма сравнима с показателем для кетоконазола и составляет 0,78–1,56 мкг/мл [Nenoff P., Haustein U.F., 1994]. Однако механизмы действия этих двух соединений различны. Пиритион цинка блокирует транспорт ионов через мембрану грибка, в результате чего происходит депорялизация мембраны и гибель клетки. Производные имидазола ингибируют синтез эргостерола в клеточной стенке микроорганизма.

По данным G. Stuttgena, противомикотические препараты должны соответствовать трем основным критериям:

- накапливаться именно в тех слоях кожи, где развивается грибковый процесс;
- не проникать в те слои кожи, где жизнедеятельность грибов невозможна;
- проявлять противогрибковую активность без влияния на эпидермис.

К природным веществам нерастительного происхождения, использующимся в лечении десквамативных поражений кожи, относят угольную смолу и ихтаммол (ихтиол, сульфонированный сланцевый деготь).

Угольная смола — смесь ароматических и алифатических углеводородов, среди которых индентифицировано более 10 000 компонентов. Угольная смола обладает выраженной антимикотической активностью [Olansky S., 1980]. Антидесквамативный механизм угольной смолы можно объяснить цитостатическим воздействием на клетки базального слоя эпидермиса в результате ингибирования синтеза ДНК. Блокируя фермент АТФазу на поверхности кожных макрофагов, угольная смола снижает гиперчувствительность кожи.

Ихтаммол — сланцевый деготь, получаемый из морских осадочных пород; его подвергают очистке, рафинированию и сульфонированию. Существуют 2 варианта ихтаммола — светлый и темный, они богаты органическими серосодержащими соединениями и ароматическими углеводородами. У темного ихтаммола противогрибковая активность несколько выше, чем у светлого, что объясняется его способностью ингибировать хемотаксис и миграцию клеток иммунной системы к месту воспаления.

К препаратам, используемым в терапии десквамативных поражений кожи, относят глюкокортикоиды, обладающие противовоспалительным, антиаллергическим и антипролиферативным действием. Эти желаемые эффекты связаны с ингибированием фосфолипазы A_2 и ферментов, необходимых для образования арахидоновой кислоты, что в свою очередь приводит к уменьшению формирования медиаторов воспаления, таких как простагландины, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов, и препятствует влиянию этих медиаторов на эффекторные клетки. При использовании местных глюкокортикоидов наблюдают сужение мелких сосудов, уменьшение экссудации. Под влиянием препаратов происходит снижение миграции нейтрофилов, сокращение их числа в очагах воспаления,

инактивация фагоцитоза [Фицпатрик Д.Е., Эллинг Д.Л., 1999]. При нанесении глюкокортикоидов на очаги поражения происходит накопление активного вещества в эпидермисе, в основном в зернистом слое, что обусловливает активное специфическое действие препаратов.

В настоящее время проводят ряд исследований по изучению и применению полиеновых макролидов — соединений, содержащих макроциклическое лактонное кольцо [Gupte T.E. et al., 1999].

Применение системных антибиотиков ведет к развитию таких побочных эффектов, как бактериальная резистентность, дисбактериоз кишечника, вагинальный кандидоз, аллергические реакции, фотосенсибилизация [Thiboutot D., 2000].

В связи с растущей частотой развития дисбиозов различной локализации, обусловленных приемом системных антибиотиков, пероральное применение этих препаратов должно быть клинически обосновано.

В лечении себорейного дерматита широко используют витамины группы В, аскорбиновую и фолиевую кислоту, витамины А, Е, РР.

Энтеросорбенты (активированный уголь, лигнин гидролизный, полиметилсилоксана полигидрат и др.) назначают с целью дезинтоксикации организма, особенно у больных с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта. Параллельно с использованием сорбента рекомендуют применение препаратов, облегчающих процесс пищеварения (ферменты, гепатопротекторы).

Ангиотрофические средств (ксантинола никотинат и др.) применяют с целью стимуляции микроциркуляторного русла в очагах поражения, а также для ускорения разрешения проблемных зон.

Сочетание себорейного дерматита с пищевой аллергией или атопическим состоянием, наличие зуда и жжения в очагах поражения служат показаниями к назначению антигистаминных препаратов.

Для коррекции состава кишечной микрофлоры применяют биологические препараты на основе бифидо- и лактобактерий. Данные средства активизируют работу клеток слизистой оболочки кишечника, восстанавливают их способность защищаться от аллергенных компонентов, улучшают обмен веществ, увеличивают защитные свойства организма.

УГРЕВАЯ БОЛЕЗНЬ

Угревая болезнь (син.: вульгарные угри, *acne vulgaris*) — хроническое заболевание сальных желез и волосяных фолликулов. По данным разных авторов, поражает до 93% лиц мужского и женского пола в возрасте 12–30 лет [Адаскевич В.П., 2005].

Установлено, что в семье, где больны 6ба родителя, частота возникновения акне у ребенка превышает 50%. Согласно современным представлениям, патогенез угревой болезни тесно связан с гиперсекрецией кожного сала и повышенной пролиферативной активностью в зоне волосяного фолликула, интенсивной и избыточной колонизацией кожи и придатков *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), вызывающих воспалительную реакцию [Корнева Л.В. и др., 2005; Borelli C. et al., 2005; Nestor M.S. et al., 2006].

Находит свое подтверждение и наличие генетической предрасположенности к наследованию повышенного синтеза андрогенов [Самгин М.А. и др., 2003] и увеличения активности андрогеновых рецепторов сальных желез, участвующих в продукции кожного сала [Pawini H. et al., 2004].

Известно, что гиперсекреция кожного сала находится в прямой зависимости от содержания андрогенов — как абсолютной гиперандрогении, связанной с непосредственной выработкой андрогенов, так и относительной, возрастающей в связи с повышенной функциональной активностью андрогеновых рецепторов по отношению к содержанию андрогенов в сыворотке крови. Известно, что

основными мишенями андрогенов в коже служат сально-волосяные фолликулы, эпидермис, фибробласты и меланоциты [Масюкова С.А. и др., 2002; Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С., 2003]. Показано, что гиперсекреция кожного сала и гиперплазия сальных желез обусловлены воздействием свободного тестостерона, синтезируемого половыми железами, дегидроэпиандростерона и андростендиона, продуцируемых сетчатой зоной коркового слоя надпочечников, а также прогестероном, обладающим андрогенной и антиэстрогенной активностью. Повышенное содержание андрогенов выявляют физиологически перед менструацией, оно может быть обусловлено патологическими состояниями: поликистозом яичников, адреногенитальным синдромом, опухолями гипофиза, надпочечников и яичников, приемом глюкокортикоидов, тестостерона, прогестерона, анаболических гормонов, дефицитом тиреоидных гормонов (абсолютная гиперандрогения). Под влиянием повышенной активности фермента 5-α-редуктазы I типа происходит превращение тестостерона в дегидротестостерон в себоцитах и повышается чувствительность рецепторов к дегидротестостерону, обусловливающие увеличение содержания свободной фракции тестостерона и снижение концентрации связывающих его глобулинов на фоне понижения синтеза в печени, что обеспечивает формирование относительной гиперандрогении.

В дальнейшем на фоне избыточной продукции сального секрета и пониженной концентрации линоленовой кислоты усиливается формирование патологического ороговения в верхней части протока сально-волосяного фолликула. Под влиянием повышенного содержания филлагрина в клетках зернистого слоя усиливается пролиферация фолликулярного гиперкератоза, которая приводит к обтурации нижней части протока сально-волосяного фолликула за счет накопления секрета и развития гиперплазии в сально-волосяном фолликуле, сопровождающиеся образованием открытых и закрытых комедонов [Кубанова А.А. и др., 2003; Потекаев Н.Н., 2007]. Закупорка выводного протока сально-волосяного фолликула создает благоприятные анаэробные условия для размножения граммположительных бактерий *P. acnes* в нижней части протока сально-волосяного фолликула, секретирующих липазы, которые расщепляют триглицериды кожного сала до жирных кислот, обладающих способностью повреждать стенки сально-волосяного фолликула. Проведенный клинико-микробиологический анализ выявил корреляции между количеством *P. acnes* и степенью тяжести акне. Было установлено, что максимальное количество *P. acnes* определяли при легкой степени, а минимальное — при тяжелой степени акне, при этом отмечена высокая обсемененность кожи *S. epidermidis*, *S. aureus*, дрожжеподобными грибами рода *Candida* [Анфимова Н.А., 2005]. Антигены клеточной стенки *P. acnes* активируют систему комплемента и обеспечивают миграцию свободных радикалов, нейтрофилов, макрофагов в зону сально-волосяного фолликула, в котором начинается продукция протеолитических ферментов, ИЛ-1α, -1β, -8, ФНО-α, вызывающих дальнейшее развитие воспаления. В ответ на *P. acnes* и продукты разрушения сально-волосяного фолликула развивается реакция гиперчувствительности замедленного типа. Высказано мнение, что феномен развития себореи на ранних стадиях воспаления поддерживают $CD4^+$ (Т-хелперы), которые инфильтрируют стенку сально-волосяного фолликула [Адаскевич В.П., 2005] и обеспечивают формирование папул. Показано, что воспалительная реакция при акне может развиваться на любом этапе, клинически проявляясь образованием папул, пустул, узлов, кист, разрешаясь стойкой дисхромией, обезображивающими рубцами [Масюкова С.А. и др., 2002; Gollnick H., 2003].

Клиническая картина

В настоящее время нет единого мнения о классификации клинических форм и степени тяжести угревой болезни.

При оценке клинических проявлений акне основываются на классификации G. Plewig и A. Kligman [1991].

- Угри детского возраста: неонатальные, младенческие, конглобатные угри младенцев.
- Юношеские (обыкновенные, вульгарные) угри: комедональные, папулопустулезные, узловато-кистозные, конглобатные, фульминантные, твердый персистирующий отек лица при акне, механические угри.
- Угри взрослых: поздние, инверсные, тропические, постъювенильные угри у женщин, постменструальные, синдром маскулинизации у женщин, поликистоз яичников, андролютеома беременных, избыток андрогенов у мужчин, XXY-ассоциированные конглобатные угри, допинговые, тестостерон-индуцированные молниеносные угри у высоких подростков.
- Контактные угри: косметические, акне на помаду, хлоракне.
- Комедональные угри при воздействии физических агентов: единичные комедоны (болезнь Фавра–Ракушо), солнечные комедоны, акне Майорка, акне в результате воздействия ионизирующей радиации.

По рекомендациям американской академии дерматологии [1991], оценку степени тяжести акне осуществляют по количеству и характеру высыпаний, подразделяя на легкую, среднюю, тяжелую и очень тяжелую степени, однако отсутствие точной количественной градации затрудняет ее практическое применение. Подчеркивают, что при формировании нодулокистозных элементов степень тяжести акне всегда оценивается как тяжелая. Дополнительно рекомендуют учитывать наличие болезненности, изъязвления, образование фистул.

Степень тяжести угревой болезни можно определять по методу, предложенному C.H. Cook и соавт. [1979] в модификации B.S. Allen и J.G. Smith [1982] с учетом площади поражения и количества высыпных элементов по шкале от 0 до 8, на основании которой невозможно четко охарактеризовать клинические проявления.

По классификации, принятой на XX Всемирном конгрессе по дерматологии [Париж, 2002], выделяют легкую, среднюю и тяжелую степени тяжести угревой болезни, а также предложен алгоритм лечения акне в зависимости от степени тяжести. При этом легкой степенью считают комедональную и папулопустулезную (до 10 элементов) формы акне, средней — папулопустулезную (более 10 папулопустул и до 5 узлов) и узловатую (более 5 узлов), абсцедирующей — конглобатную.

Клинические проявления акне многообразны.

Угри детского возраста (неонатальные, младенческие, конглобатные угри младенцев)

- Угри новорожденных (*Acne neonatorum*) возникают у новорожденных в первые 3–5 дней жизни под влиянием материнских андрогенов или вследствие гормонального криза, обусловленного снижением эстриола в сыворотке крови. Клинически проявляются изолированными комедонами и папулопустулами в области лба, щек, подбородка, спонтанно регрессируют через 2–3 нед.
- Младенческие угри (*Acne infantum*) развиваются у детей 3–6-месячного возраста в связи, как предполагается, с временной гиперпродукцией тестостерона половыми железами, а при длительно существующих формах — с врожденной гиперплазией надпочечников или опухолью в виде преимущественно воспалительных папулопустул, реже узловатокистозных элементов.
- Юношеские (обыкновенные, вульгарные) угри возникают в пубертатном возрасте и полностью регрессируют к 17–20 годам. Патологический кожный процесс носит полиморфный характер, проявляясь на фоне себореи множественными открытыми и закрытыми комедонами при легкой степени тяжести (комедональные акне, *acne comedonica*), с присоединением воспалительных милиарных папулопустул полушаровидной или конической формы при сред-



Рис. 16-18. Папулопустулезная форма акне.

ней степени тяжести (папулопустулезные акне, *acne papulopustulosa*) (рис. 16-18) и глубоких шаровидных узловато-кистозных элементов, разрешающихся с образованием рубцов, – при тяжелой (узловато-кистозные акне, *acne nodulocystica*) (рис. 16-19).

- При конглобатном акне (*Acne conglobata*) развиваются множественные глубокие багрово-синюшного цвета узлы и абсцессы, локализующиеся на коже лица и спины, сливающиеся в плотные инфильтрированные очаги, при вскрытии которых формируются фистулы, разрешающиеся образованием атрофичных рубцов застойно-синюшного цвета, пятен гипер- и гипопигментации. Эта форма характеризуется торпидным течением, нередко резистентным к проводимой терапии.
- Фульминантные акне (*Acne fulminans*) – тяжелая форма угревой болезни, поражающая молодых мужчин. Клинически характеризуется внезапным появлением болезненных плотных шаровидных узлов, локализующихся преимущественно на коже туловища, и явлениями общей интоксикации (слабость, головная боль, повышение температуры тела, артралгии и миалгии, лейкоцитоз и увеличение СОЭ), описано развитие узловатой эритемы.

Угри взрослых

- Поздние угри (*Acne tarda*) появляются в возрасте 20–22 лет и старше. Клинически характеризуются комедонами, папулопустулами, узлами, нередко в сочетании с андрогенетической алопецией, гирсутизмом, нарушениями менструального цикла, бесплодием. Описано развитие MARSH-синдрома –



Рис. 16-19. Конглобатная форма акне.

мелазма, акне, розацеа, себорея, гирсутизм. Показано, что поздние угри могут развиваться при патологии и опухолях яичников, надпочечников, гипофиза, а также быть симптомом генетических заболеваний, для исключения которых целесообразна консультация гинеколога-эндокринолога и исследование кариотипа (рис. 16-20).



Рис. 16-20. Постакне.

- Инверсные акне (*Acne inversa*) возникают вследствие сочетанного поражения сально-волосяного фолликула и апокриновых потовых желез. Проявляются плотными инфильтрированными узловатыми элементами, дренирующими синусами, фолликулитами волосистой части головы, рецидивирующим гидраденитом с формированием келоидных рубцов, свищей и рубцовой алопеции.
- Контактные угри (косметические, акне на помаду, хлоракне) развиваются под влиянием экзогенных факторов, обладающих комедоногенным действием (косметические средства, содержащие ланолин, вазелин, растительные масла, наружный контакт с соединениями хлора и др.), и характеризуются наличием комедонов, преимущественно в местах контакта с провоцирующим наружным средством.

Дифференциальный диагноз

Вульгарные угри следует дифференцировать от розацеа, периорального дерматита, ретенционных кист сальных желез, пустулезного сифилида, туберозного склероза, болезни Фавра–Ракушо.

Розацеа развивается преимущественно у женщин старше 35–40 лет и характеризуется персистирующей эритемой, нефолликулярными папулопустулами, телеангиэктазиями, отсутствием комедонов, нередко сопровождаясь поражением глаз (офтальморозацеа).

Периоральный дерматит развивается в результате применения фторированных паст и порошков, характеризуется формированием стойкой эритемы с милиарными папулопустулами в периоральной зоне с белой каймой непораженной кожи вокруг красной каймы губ.

Ретенционные кисты сальных желез (стеацитома множественная, себоцитоматоз Гунтера, стеатома) — редкое генетически детерминированное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, чаще поражает мужчин, проявляясь при рождении или в пубертатном возрасте множественными желтоватого цвета кистами мягко-эластической консистенции, локализованными на спине, груди, в подмышечных впадинах, реже лице. При вторичном инфицировании развивается гнойная стеацитома, которую дифференцируют с конглобатным акне.

Угревидный, или акнеиформный, сифилид, будучи клинической разновидностью пустулезного сифилида, развивается преимущественно у ослабленных больных, проявляется безболезненными милиарными коническими пустулами при отсутствии комедонов на инфильтрированном основании, желто-коричневыми корочками, при отторжении которых формируется рубец. Серологические реакции положительны.

Туберозный склероз (болезнь Бурневилля–Прингла) — наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Проявляется в детском возрасте, характеризуется ангиофибромами лица, гипопигментированными пятнами, околоногтевыми фибромами и шагреневыми бляшками в пояснично-крестцовой области в сочетании с умственной отсталостью, эпилепсией, опухолями почек и сердца.

Болезнь Фавра–Ракушо обусловлена развитием актинического эластоза кожи, поражает преимущественно мужчин пожилого возраста, характеризуясь множественными узлами, желтоватого цвета кистами и крупными комедонами на фоне серовато-желтого оттенка кожи лица и глубоких кожных борозд.

Лечение

В зависимости от степени выраженности процесса при угревой болезни применяют системную или наружную терапию с одновременным устранением этиопатогенетических факторов.

Важное место уделяют диете с ограничением потребления животных жиров и легкоусвояемых углеводов и повышенным содержанием растительных жиров, витаминов, микроэлементов, клетчатки. Рекомендуют деликатное очищение кожи специальными средствами (синдеты) в виде лосьона или мыла с нейтральным или кислым pH, избегая применения механических скрабов, повреждающих водно-липидную мантию и роговой слой эпидермиса, что приводит к усилению секреции кожного сала (табл. 16-2).

Таблица 16-2. Алгоритм лечения угревой болезни (XX Всемирный конгресс по дерматологии, Париж, 2002)

Терапия	Степень заболевания				
	легкая		средняя		тяжелая
	комедональная	папулопустулезная (до 10 элементов)	папулопустулезная (более 10 элементов)	узловатая (до 5 узлов)	узловатая (конглобатная)
Препараты первого выбора	Местные ретиноиды	Местные антибиотики + местные ретиноиды +/– бензоила пероксид	Системные антибиотики + местные ретиноиды +/– бензоила пероксид	Системные антибиотики + местные ретиноиды +/– бензоила пероксид	Системный ретиноид (изотретиноин)
Альтернативные препараты	Альтернативные ретиноиды или азелаиновая кислота (салициловая)	Альтернативные местные ретиноиды + альтернативные местные антибактериальные препараты + бензоила пероксид	Альтернативные системные антибиотики + местные ретиноиды +/– бензоила пероксид	Системный изотретиноин или альтернативные ретиноиды. Системный антибиотик + местный ретиноид +/– бензоила пероксид или местный антибиотик	Высокие дозы системных антибиотиков + местные ретиноиды +/– бензоила пероксид
Препараты для женщин	Препараты первого выбора	Препараты первого выбора	Оральные антиандрогены + местные ретиноиды +/– местные антибактериальные препараты (бензоила пероксид)	Оральные антиандрогены + местные ретиноиды +/– системные антибактериальные препараты +/– бензоила пероксид	Высокие дозы антиандрогенов внутрь + местные ретиноиды +/– бензоила пероксид или местные антибиотики

Окончание табл. 16-2

Поддерживающая терапия	Местные ретиноиды	Местные ретиноиды +/– местные антибиотики +/– бензоила пероксид			

При легких формах акне в качестве наружной монотерапии применяют местные синтетические ретиноиды в виде 0,1% геля и крема: адапален, ретинол, азелаиновую кислоту, бензоила пероксид, местные антибиотики (клиндамицин, зинерит*).

Определенный интерес в лечении акне представляют местные ретиноиды, которые по клинической эффективности практически не уступают изотретиноину, а в связи с низкой абсорбцией кожей не оказывают системных побочных эффектов [Аравийская Е.Р., 2003; Самгин М.А. и др., 2003; Белоусова Т.А. и др., 2005; Бутов Ю.С. и др., 2006; Dosik J.S. et al., 2005]. Из синтетических ретиноидов последнего поколения адапален обладает выраженным противовоспалительным, себостатическим и комедонолитическим эффектом [Забненкова О.В., 2003; Akdeniz N. et al., 2005; Phillips T.J., 2005; Blomhoff R. et al., 2006]. Препарат зарегистрирован в России под названием адапален («Galderma», Швейцария) и выпускается в форме геля на водной основе и крема с концентрацией нафтойной кислоты 0,1%. Молекула адапалена липофильна и содержится в препарате в виде микрокристаллов размером 3–10 мкм, что обеспечивает высокую концентрацию препарата в верхних слоях кожи. При этом, проникая в протоки сально-волосяных фолликулов, адапален избирательно связывается с RAR-γ (Retinoic acid receptor – RAR) кератиноцитов, что уменьшает их сцепление и обеспечивает комедонолитический эффект. Себостатическое действие обеспечивается связыванием молекулы адапалена с RXR-α (Retinoic receptor – RXR) себоцитов, что ведет к уменьшению размеров сальной железы и снижению продукции кожного сала. Противовоспалительный эффект адапалена обусловлен ингибированием ИЛ-1α, -1β, -8, ФНО-α, системы комплемента, а также инактивацией циклооксигеназы с последующим уменьшением синтеза лейкотриена В4, который обеспечивает взаимодействие между лимфоцитами, нейтрофилами, моноцитами и эозинофилами при воспалении. Кроме того, адапален конкурентно связывается с TLR2 (Toll-like рецепторы) моноцитов и блокирует взаимодействие с ними микроорганизмов и последующий выброс провоспалительных цитокинов. Минимальные побочные эффекты адапалена в виде сухости и шелушения кожи связаны с отсутствием взаимодействия с RAR-γ рецепторами кератиноцитов сально-волосяного фолликула [Масюкова С.А. и др., 2002; Аравийская Е.Р., 2003; Самгин М.А. и др., 2003]. Адапален наносят однократно на ночь на предварительно очищенную кожу очагов поражения. Терапевтический эффект наступает уже на 4–8-й день, а стойкий клинический результат – через 3–4 мес. Из побочных эффектов возможны легкое жжение, сухость и покраснение обрабатываемой области гелем, которые купируются самостоятельно через 1–2 дня перерыва и заменой его кремом [Масюкова С.А. и др., 2002; Забненкова О.В., 2003; Бутов Ю.С. и др., 2006; Brand B. et al., 2003; Leyden J. et al., 2004; Blomhoff R. et al., 2006]. Показана высокая эффективность монотерапии при эритематозно-папулезной форме розацеа адапаленом в сравнении с метрогелем [Altinyazar H.C. et al., 2005]. Адапален не взаимодействует с другими противоугревыми препаратами, поэтому при наличии пустулезных элементов возможно комбинированное применение адапалена с местными или системными антибиотиками. В качестве поддерживающей терапии адапален назначают до 6 мес и более. Не рекомендуют применять адапален во время беременности, грудного вскармливания и в сочетании с системными ретиноидами.

Азелаиновая кислота в виде 20% крема или 15% геля обладает комедолитическим, бактериостатическим и антитирозиназным эффектом и не влияет

на продукцию кожного сала. Комедолитический эффект азелаиновой кислоты обусловлен уменьшением продукции кератогиалиновых гранул в кератиноцитах сально-волосяного фолликула, а бактериостатический — уменьшением колонизации *P. acnes* на поверхности кожи и сально-волосяного фолликула. Для достижения терапевтического эффекта азелаиновую кислоту применяют 1–2 раза в сут в течение 1 мес, а для стойкого клинического результата — 3–4 мес. Азелаиновую кислоту применяют в качестве монотерапии при легких формах акне в сочетании с местными и/или системными антибиотиками при акне средней и тяжелой степени тяжести, а также с целью профилактики гиперпигментации. Из существенных преимуществ препарата отмечено отсутствие развития резистентности бактериальной флоры и минимальное раздражающее действие [Горланов И.А. и др., 2005; Katsambas A. et al., 2004].

Бензоила пероксид в концентрации от 2,5 до 10,0% в форме геля или крема, обладая выраженным бактериостатическим действием за счет окислительного эффекта, вызывает подавление роста *P. acnes*, *S. epidermidis*, *Pitirosporum ovale*, а комедолитический эффект обусловлен уменьшением синтеза свободных жирных кислот. Для уменьшения риска развития резистентности бактериальной флоры возможно сочетание местных и/или системных антибиотиков с бензоила пероксидом. «Базирон АС» в форме геля, содержащего 5% бензоила пероксида, хорошо переносится за счет увлажняющего эффекта глицерина и абсорбирующей способности акрилата кополимера и применяется 1–2 раза в сут на чистую сухую кожу в течение 1–3 мес. Из побочных эффектов возможны легкое шелушение, покраснение кожи, более выраженное при применении высоких концентраций бензоила пероксида, а при длительном использовании возможно развитие повышенной фоточувствительности кожи, обусловленной кератолитическим действием. Не рекомендовано дополнительное применение лекарственных препаратов и косметических средств, обладающих подсушивающим действием. Бензоила пероксид противопоказан детям до 12 лет, при беременности и лактации [Pawini H. et al., 2004].

Основными средствами противовоспалительной терапии признаны системные и наружные антибиотики. Известно, что местные антибиотики целесообразно применять при среднетяжелых воспалительных формах угревой болезни, а при тяжелых формах — в сочетании с системными антибиотиками и ретиноидами. Из наружных антибактериальных препаратов назначают 1–3% тетрациклин или 1–2% эритромицин в форме крема, геля или растворов, 1% раствор или гель клиндамицина и 2% крем фузидовой кислоты [Ахтямов С.Н. и др., 2003], однако к недостаткам использования местных антибиотиков относят развитие резистентности патогенной микрофлоры, включая перекрестную резистентность к другим антибиотикам. Для повышения эффективности местных антибиотиков и уменьшения развития резистентности микроорганизмов рекомендуют использование комбинированных наружных препаратов: зинерита (ацетат цинка + эритромицин), бензамицина (бензоила пероксид + эритромицин). Показана эффективность цинка гиалуроната в форме геля или раствора и регецина (цинка хлорид и гиалуронат натрия) в форме геля, оказывающих антибактериальный и противовоспалительный эффект, обусловленный цинком, и регенерирующий эффект за счет гиалуроновой кислоты.

Внутрь традиционно назначают тетрациклин по 50–100 мг/сут, доксициклин 50–100 мг/сут, миноциклин® 50–100 мг/сут, эритромицин 500–1500 мг/сут и триметоприм 100–200 мг/сут курсами 1–6 мес [Кубанова А.А. и др., 2003; Thevarajah S. et al., 2005; Ochsendorf F., 2006]. При конглобатно-индуративной и фульминантной формах угревой болезни назначают изотретиноин в течение 4–12 мес по 0,1–1,0 мг/кг массы тела в сутки в общей кумулятивной дозе 120 мг/кг. Показано, что изотретиноин вызывает снижение активности сальной железы на 90% и оказывает прямое антихемотаксическое действие, обеспечивая себо-

статический, комедонолитический и противовоспалительный эффект, приводя к длительной стойкой ремиссии. Учитывая возможность развития побочных эффектов при приеме изотретиноина, таких как тератогенность, хейлиты, сухость кожи, конъюнктивит, нарушение ночного зрения, повышенную светочувствительность, головные боли, артралгии и миалгии, симптоматическую алопецию, печеночную и почечную недостаточность, рекомендуют избегать длительной инсоляции, проводить контроль лабораторных показателей 1 раз в 1–3 мес (общий анализ крови, функции гепатобилиарной системы), а женщинам изотретиноин назначать на фоне эффективной контрацепции [Корнева Л.В. и др., 2005]. При фульминантных формах акне рекомендуют короткий курс антибиотиков внутрь (цефотаксим 1–2 г 2–3 раза в сутки 7–10 дней, цефтриаксон 1–2 г 1 раз в сутки 7–10 дней) в сочетании с преднизолоном (2,5–40 мг/сут с постепенным снижением дозы в течение 1 мес). Женщинам, больным акне с явлениями гирсутизма, алопеции, нарушениями менструального цикла, поздних акне, показана консультация гинеколога-эндокринолога с исследованием гормонального статуса: свободного тестостерона, дегидроэпиандростендиона сульфата, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, прогестерона, гормонов гипофиза и щитовидной железы с последующим назначением антиандрогенных препаратов (этинилэстрадиол + диеногест, этинилэстрадиол + дроспиренон) в виде монотерапии в течение 6–12 мес или в комбинации со спиронолактоном, ципротероном. Диане-35 назначают по 1 драже ежедневно с 1-го по 25-й день цикла курсом 4–6 мес. Спиронолактон рекомендуют женщинам старше 30 лет в суточной дозе 25–200 мг в течение 6 мес, ципротерон — в суточной дозе 50–100 мг с 5-го по 14-й день цикла [Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С., 2003; Потекаев Н.Н., 2007]. Побочные эффекты гормональной терапии: нарушение менструального цикла, головная боль, нагрубание молочных желез, развитие депрессии.

С целью коррекции послевоспалительной гиперпигментации рубцов используют криомассаж, химические пилинги, дермабразию.

К альтернативным методам терапии угревой болезни относят фотодинамическую терапию, основанную на локальной активации различных фотосенсибилизаторов светом определенной длины волны. Авторы сообщают обнадеживающие результаты фотодинамической терапии угревой болезни с аминолевулиновой кислотой [Nestor M.S. et al., 2006] курсом из 6 сеансов с интервалом в 2 нед [Katz B. et al., 2006]. Известно, что фотохимическая реакция при фотодинамической терапии акне кислородзависима и реализуется при поглощении светового излучения эндо- и/или экзогенными фотосенсибилизаторами с последующим образованием синглетного кислорода, оказывающего бактерицидный эффект. В качестве экзогенных фотосенсибилизаторов при фотодинамической терапии акне применяют производные порфиринов (10–20% аминолевулиновая кислота), хлорина е6 (0,1% радахлорин*), наносимые аппликационно на 15–60 мин с последующим облучением светом красного или ультрафиолетового диапазона соответственно. По данным клинических исследований, фотодинамическая терапия с наружным применением 0,1% геля радохлорина* и ультрафиолетового света (365 и 254 нм, плотность излучения не менее 2,5 Вт/м^2 на расстоянии 1,0 м) и изотретиноина клинический эффект был достигнут у 91,7% и 90,0% пациентов соответственно [Анфимова Н.А., 2005]. Полученные данные подтверждают высокую эффективность фотодинамической монотерапии в сравнении как с местной, так и с системной терапией, включая изотретиноин. Проведенные нами исследования [Бутов Ю.С. и др., 2005, 2007] эффективности фотодинамической терапии с активацией эндогенных и/или экзогенных порфиринов (10–20% аласенс аппликационно под окклюзионную повязку с экспозицией 1,5–2 ч) и последующим облучением светом длиной волны 630 нм в дозе 36 Дж/см^2 курсом 4–10 сеансов 1 раз в неделю приводило к регрессу клинических симптомов у 84,3% больных.

Болезни потовых желез

Потоотделение — одна из важных приспособительных функций человека. Как известно, различают эккринные и апокринные потовые железы (рис. 16-21).

Эккринные потовые железы участвуют в процессе терморегуляции. При перегреве резко увеличивается отдача тепла за счет усиления потоотделения. Продукция пота зависит от влажности воздуха, площади кожного покрова, числа функционирующих потовых желез и от движения воздушных масс [Фролов Е.П., 1982].

Потовые железы развиваются из эпидермиса, имеют трубчатое строение, заложены в толще дермы и подкожной клетчатки. Они состоят из секреторной трубки, свернутой в клубок, и выводного протока, который обвивает этот клубок, а затем проходит через толщу дермы и эпидермиса и открывается на его поверхности в виде поры.

Пот — гипотонический раствор хлорида натрия, содержит 98–99% воды и 0,5–1% неорганических и органических веществ. Из неорганических веществ в состав пота входят хлориды натрия и кальция, сульфаты, фосфаты, следы железа, цинка, кобальта, олова, магния, меди и прочего, а из органических — мочевина, аммиак, мочевая кислота, аминокислоты, креатинин и др. [Георгиева С.Л., 1984]. Химический состав пота меняется в зависимости от ряда факторов: интенсивности секреции, функционального состояния почек и др. Благодаря поту, выделяемому эккринными железами, поверхность кожи имеет кислую реакцию (pH 3,8–5,6).

В норме суточное количество пота колеблется в пределах 600–800 мл. Максимальная интенсивность потоотделения у человека в условиях жары может достигать 14 л/сут.

Активация экскреции пота происходит под действием ацетилхолина, эпинефрина и пилокарпина. Вегетативные центры потоотделения располагаются на уровне спинного, продолговатого и межуточного мозга.

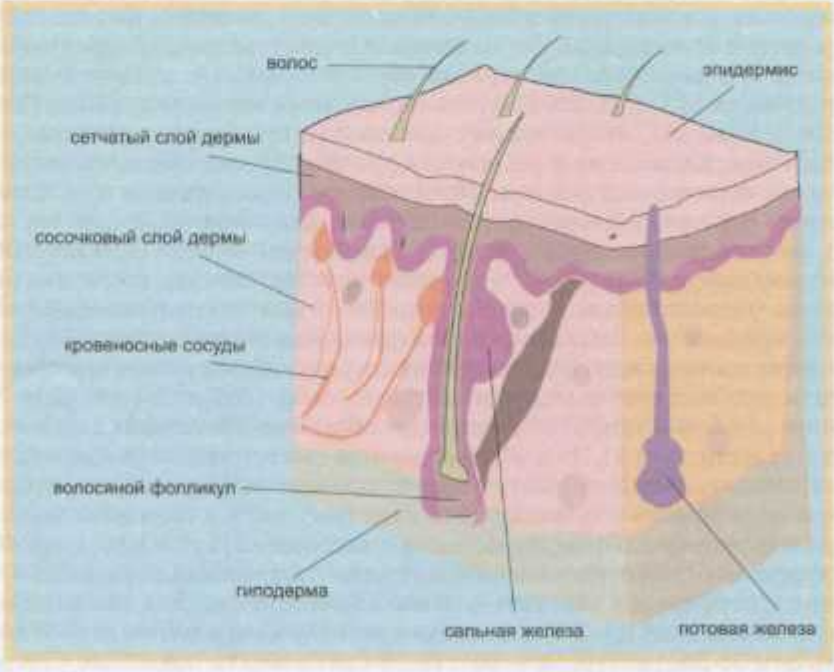


Рис. 16-21. Структура кожи.

Пот, секретируемый при симпатической стимуляции, вязкий, маслянистый, в небольшом количестве служит для смягчения кожного покрова. Пот, секретируемый при парасимпатической стимуляции, водянистый, обильный, служит для отвода тепла и регуляции водного обмена.

Интенсивность потоотделения на разных участках кожи может быть различной, что объясняется неравномерностью распределения потовых желез и их способностью изменять свою секреторную активность в зависимости от различных причин.

Интенсивное потоотделение в подмышечных впадинах и в области половых органов наблюдают только в половозрелом возрасте. Выделение пота на ладонях и подошвах почти не происходит при воздействии тепла, а возникает при эмоциональном возбуждении, боли и т.п. Этот процесс потообразования атропин не блокирует.

Апокринные потовые железы развиваются из волосяных фолликулов и дистальной части дивертикула сальных желез. Они имеют больший по длине и размеру железистый канал, чем эккринные железы, и расположены в преддверии полости и крыльях носа, в области век, наружного слухового прохода, подмышечных впадин, в окружности сосков и лобка, больших половых губ, входа во влагалище и в анальной области.

Апокринные железы крупнее эккринных; выводной проток их впадает в волосяной фолликул. Экскреторные клетки этих желез содержат осмиофильные гранулы, наполненные пигментом. Они выделяют тягучий секрет белесоватого, красноватого или желтоватого цвета. Секрет содержит в большом количестве холестерин и другие липиды. Отделение секрета происходит циклически и сопровождается частичной гибелью клеток. Секрет имеет нейтральную реакцию.

Деятельность апокринных желез тесно связана с эндокринной и нервной системами [Георгиева С.Л., 1984]. Железы начинают функционировать в пубертатном периоде, а с началом климакса их функция угасает.

Апокринные железы не принимают участия в терморегуляции, а реагируют прежде всего на раздражители, вызывающие стресс. Выделение ими пота контролируется циркулирующим в крови адреналином. Считается, что эти железы определяют запах тела.

Расстройство потоотделения может быть как качественным (хромогидроз, гемидроз и пр.), так и количественным (ангидроз, олигогидроз, гипергидроз).

Таблица 16-3. Качественные характеристики потоотделения

Тип	Клинические признаки
Хромгидроз	Изменение цвета пота из-за примесей солей металлов
Уридроз	Выделение мочевой кислоты при патологии почек
Стеаттидроз	Выделение с потом секрета сальных желез
Бромидроз	Зловонный пот
Гематидроз	Кровавый пот

Таблица 16-4. Количественные изменения потоотделения

Тип	Клинические признаки
Ангидроз	Отсутствие потоотделения
Олигогидроз	Недостаточное потоотделение
Гипергидроз: v генерализованный; v локальный; ® первичный; ® вторичный	Повышенное потоотделение (функциональное, патологическое)

ГИПЕРГИДРОЗ

Гипергидроз (повышенное потоотделение) — одна из социально-значимых медицинских проблем. Тяжелыми формами гипергидроза страдает от 1% до 5% населения, среди них большую часть составляют лица молодого возраста. Патологическое потоотделение нередко приводит к развитию ряда дерматологических заболеваний. Иногда нарушения интенсивности и характера потоотделения бывают сильно выраженными, что приводит к появлению эмоционально-поведенческих расстройств и нарушению социальной адаптации больных [Гордиенко А.Ф., 1982].

Гипергидроз проявляется усиленным потоотделением за счет гиперсекреции потовых желез. Он может быть генерализованным и локальным, первичным и вторичным.

Таблица 16-5. Клинические варианты гипергидроза

Тип	Клинические признаки
Генерализованный	Усиленное потоотделение на всей поверхности кожи
Локальный	Наиболее часто в подмышечной зоне и области ладоней и стоп
Первичный (эссенциальный)	Хронически протекающее идиопатическое состояние повышенного потоотделения
Вторичный	На фоне различных соматических, эндокринных и неврологических заболеваний

Повышенное потоотделение может быть патологическим и физиологическим. Физиологический гипергидроз — защитная функция организма, направлена на выделение через кожу воды из организма при высокой температуре окружающей среды, при физической нагрузке, эмоциональном стрессе, употреблении большого количества жидкости, горячей пищи и прочее. Физиологической считают повышенную потливость у людей при начальной стадии акклиматизации, у тучных женщин при гипертермии, в предменструальный период, во время климакса, а также в III триместре беременности. Патологический гипергидроз обусловлен нейроэндокринными нарушениями с преимущественным участием центральных и вегетативных отделов нервной системы.

Расстройства потоотделения часто становятся составной частью симптомокомплекса различных болезней нервной системы и внутренних органов.

Общий гипергидроз — один из симптомов таких заболеваний, как диабет, гипертиреоз, ожирение, а также характерен для ряда инфекционных заболеваний. Его часто наблюдают при сердечно-сосудистой патологии, у истощенных, ослабленных лиц. Известен симптом «ночного пота» у больных туберкулезом легких, суставным ревматизмом, хроническим тонзиллитом.

Гипергидроз ограниченный (локальный) — потливость какой-либо области тела, чаще подмышечных впадин, половых органов, лица, головы, ладоней и подошв. Возникает при психическом возбуждении, вегето-сосудистой дистонии. Ограниченный гипергидроз встречают также у больных с гемиплегией, сухоткой спинного мозга, сирингомиелией, тромбофлебитом нижних конечностей. При выраженном гипергидрозе подмышечной области гистологически определяют гиперплазию потовых желез с наличием кистеобразных расширений, причем особенно большие и многочисленные железы находятся в центре подмышечной ямки на площади до 1,5 см^2.

Гипергидроз в зоне молочных желез и паховых складок способствует развитию мацерации и экзематизации.

Гипергидроз кистей часто сопровождается акроцианозом, возникает преимущественно у женщин в молодом возрасте. Отмечают повышенную чувствительность рук к холоду. Кожа кистей при незначительном охлаждении покрывается холод-

ным потом. Кончики пальцев становятся красными и блестящими. Под влиянием пота меняется pH поверхности липидной мантии и создаются предпосылки к заражению вирусными, бактериальными и грибковыми инфекциями.

Гипергидроз стоп также может сопровождаться акроцианозом. Ухудшает состояние ношение обуви из непористых материалов, затрудняющих испарение пота, в результате чего происходит разложение его бактериями, приводящее к сдвигу кислотно-щелочного состояния кожи в щелочную сторону. Это способствует размягчению рогового слоя и мацерации. Лизис бактерий и кератиноцитов под влиянием пота ведет к образованию неприятного запаха. Особенно выражен этот процесс у лиц, страдающих плоскостопием.

Гипергидроз асимметричный наблюдают при органических поражениях нервной системы — сухотке спинного мозга, при аурикулотемпоральном синдроме, односторонней склеродермии.

Лечение

Гипергидроз — синдром многих заболеваний. Лечение его должно быть комплексным и включать воздействие как на этиопатогенетический фактор, так и непосредственно на потоотделение.

Общая терапия заключается в применении транквилизаторов и антихолинергических ганглиоблокаторов (пахикарпина гидройодид — по 0,1 г 2–3 раза в сут; панофин® — по 0,1 г 2–3 раза в сут; димеколония йодид — по 0,025 г 2–3 раза в сут). Хорошие результаты дает назначение атропина, хлорида кальция, рутозида. При гипергидрозах, возникающих на фоне эмоциональных расстройств, выраженный эффект наступает при внутривенном введении транквилизаторов (2–4 мл 0,5% раствора диазепама). Назначают косвенную диатермию области шейных симпатических узлов (ежедневно по 15–20 мин, на курс 20 процедур). Рекомендуют принимать внутрь в течение 4 нед настой шалфея и крапивы (15 г сухих листьев на 0,5 л воды) по $^1/_2$ стакана 2 раза в сут (курс лечения можно повторить через 3–4 мес). Целесообразен электрофорез холинолитиков. Эффективен прием 4-камерных ванн и морские купания.

Местное лечение потливости проводят вяжущими, высушивающими и дезинфицирующими средствами (растворы борной, салициловой, уксусной кислот, танин, квасцы, хлорид алюминия, уротропин, формалин, тальк и др.).

При повышенной потливости области складок кожи, осложненной опрелостью, отрубевидным лишаем, можно использовать пасту Теймурова:

Rp.: Ac. Borici
Boracis aa 5,0
Ac. Salicylici 1,0
Zinci oxydati
Talci veneti aa 20,0
Urotropini
Formalini aa 2,5
Plumbi acetici 0,2
Glycerini 8,0
Ol. Menthae V gtt.
M.D.S. Наружное

Для лечения гипергидроза стоп А.Н. Волков, А.А. Приходько рекомендуют следующую пропись:

Rp.: Aluminis 0,5
Urotropini 1,0
Formalini 30,0
Spir. Vini rect. 96% — 90 *ml*
M.D.S. Наружное

Вымытые с мылом ноги нужно протереть тампоном, смоченным этим раствором, через 2–3 ч надеть чистые носки. Процедуру повторяют 1 раз в течение 15–20 дней.

При гипергидрозе ладоней на фоне акроцианоза необходимо содержать руки в тепле, делать частые теплые ванночки для рук с дезодорирующими и дезинфицирующими компонентами, с раствором перманганата калия в разведении 1:10 000.

Большое значение при гипергидрозе имеет профилактический гигиенический уход за кожей. Людям, склонным к повышенной потливости, не следует носить изделия из синтетической ткани (особенно в жаркую погоду). Рекомендуют воздушные ванны, купания, контрастные обтирания. Необходимо ежедневно принимать душ утром и вечером с туалетным мылом, особенно тщательно обрабатывать складки кожи со сменой белья. После мытья желательно применять специальные дезодоранты, устраняющие запах пота. Рекомендуют обтирание тела слабым раствором уксуса (на 4 части воды 1 часть столового уксуса) или 10% отваром дубовой коры.

При повышенной потливости рук можно делать ванночки с нашатырным спиртом (1 чайная ложка на 1 л воды). Людям, страдающим потливостью рук и акроцианозом, нужно избегать работы, связанной с переохлаждением и влагой, при понижении температуре носить перчатки. Избегать выполнение работ, связанных с нагрузкой на кисти (машинопись, электротехника, точная механика, ювелирное дело).

При потливости стоп необходимо корректировать плоскостопие, избегать ношения обуви, чулок и носков из синтетических материалов. Ноги следует мыть ежедневно с мылом, тщательно вытирать мягким полотенцем и протирать средствами, уменьшающими потливость (лосьон «Гигиена», кремы «Турист», «Триви», «Эффект»).

Поскольку повышенная потливость приводит к мацерации, эрозиям и трещинам кожи, больные гипергидрозом должны консультироваться у дерматолога для раннего выявления грибковых заболеваний.

Лечение локального первичного гипергидроза

- Локальные антиперспиранты, дезодоранты, действие которых направлено на частичное подавление потоотделения за счет коагулирующего эффекта или отложения нерастворимых соединений на стенках потовых протоков и их сужения.
- Местно вяжущие препараты.
- Физиотерапевтические методы, ионофорез, радиотерапия.
- Медикаментозная терапия: антихолинэргические и седативные средства и β-адреноблокаторы.
- Хирургический метод лечения (иссечение кожного лоскута или симпатоэктомия) применяют только в тяжелых случаях гипергидроза, он обеспечивает состояние полного ангидроза в аксилярной и ладонной областях. Но при проведении хирургических методов лечения существует угроза серьезных осложнений, таких как пневмоторакс, кровотечение, присоединение вторичной инфекции, послеоперационные рубцы и т.д., также возможно появление компенсаторного гипергидроза кистей или их сухости.

Принципиально новый подход к лечению локального гипергидроза стал возможен после появления препаратов токсина ботулизма [Heckmann M., Breit S., Ceballos-Baumann A. et al., 1999; Орлова О.Р., Яхно Н.Н., 2001]. Механизм действия заключается в пресинаптической блокаде выброса ацетилхолина в нервно-мышечных и других холинергических синапсах. При внутрикожном введении в область гипергидроза препарата токсина ботулизма (Ботокс, Диспорт – МНН: ботулинический нейротоксин типа А-гемагглютинин комплекс) происходит блокада транспорта ацетилхолина, который служит медиатором симпатической ней-

ротрансмиссии потовых желез. В результате этого уменьшается или полностью прекращается потоотделение на срок от 6 до 12 мес. Данная методика позволяет добиться стойкого клинического эффекта без серьезных побочных явлений и осложнений.

Методику выполняют только врачи (дерматовенерологи, неврологи), прошедшие специальное обучение, имеющие опыт работы и соответствующее разрешение на применение данной методики. Учреждение должно иметь лицензию на медицинскую деятельность.

Описание методики. В соответствии с приказом МЗ РФ № 346 «Об организации выдачи разрешений на применение медицинских технологий» от 31 декабря 2004 г. разработана и зарегистрирована медицинская технология «Препарат ДИСПОРТ (ботулинический токсин ботулизма типа А) в лечении гипергидроза».

Показания к использованию медицинской технологии: повышенное потоотделение (локальный гипергидроз) аксиллярной области, ладоней, стоп.

При использовании медицинской технологии выделяют:

- абсолютные противопоказания: нервно-мышечные нарушения, беременность, лактация, гемофилия, локальный воспалительный процесс, повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- относительные противопоказания: прием антикоагулянтов, соматические заболевания в стадии обострения, прием антибиотиков.

Для выполнения методики необходим препарат Диспорт, содержащий 500 ЕД токсина ботулизма типа А, который разводят непосредственно перед проведением процедуры 2,5 мл 0,9% раствором натрия хлорида. Пациент во время процедуры находится в положении лежа. Перед введением препарата рекомендуют проведение предварительного теста в зоне инъекции для определения области и интенсивности потоотделения (проба Минора, или гидрометрия). После проведенного лечения тесты на потоотделение повторяют в динамике. Выбор оптимальных дозировок препарата зависит от области введения препарата и интенсивности потоотделения. Действие препарата начинается через 2–3 дня. Максимальный эффект наблюдают через 2 нед, длительность действия от 3 до 12 мес. В течение срока действия препарата наблюдают полный ангидроз или значительное снижение потоотделения [Кубанова А.А., Панова О.С., Санчес Е.А. и др., 2007].

БРОМГИДРОЗ

Запах пота — важный компонент индивидуального запаха тела. Различают нейтрально пахнущий пот — номидроз, запах которого едва ощутим; пот с резким запахом — осмидроз и вонючий пот — бромгидроз. При номидрозе и бромгидрозе превалирует функция эккринных желез, при осмидрозе — апокринных. Запах тела людей носит специфический характер при некоторых заболеваниях, особенно кожных, например при пемфигусе, активных формах сифилиса.

Эфирные масла (из валерианы, чеснока, эвкалипта), поступившие алиментарным путем или при ингаляции, могут выделяться с потом. Хорошо пахнущие эфирные масла поэтому можно применять как средства, улучшающие запах тела.

Неприятный запах тела, преимущественно у молодых людей, в большинстве случаев становится следствием недостаточного ухода за кожей.

Гипергидроз в сочетании с плохим уходом за кожей создает условия для бромгидроза в подмышечных впадинах и на подошвах.

Бромгидроз может быть связан также с нарушениями менструальной функции у молодых девушек. При бромгидрозе необходимо строго соблюдать правила личной гигиены: ежедневное мытье с мылом, обтирание 1–2% раствором уксусной кислоты. Внутрь назначают папаверин, седативные средства.

При подмышечном бромгидрозе, если применение консервативных методов не дает результатов, иссекают участки кожи в подмышечных впадинах с последующей пластикой кожным лоскутом.

ХРОМГИДРОЗ

Хромгидроз — выделение окрашенного пота. Встречают редко. Может быть следствием перкутанной резорбции или ингаляции красящих веществ, а также одним из симптомов интоксикации. Окраска пота может быть фиолетовой, голубой, что связано с наружным применением фуксинсодержащих растворов или обусловлено повышенным содержанием в крови индикана либо оксида железа. Красный пот можно наблюдать при приеме йодида калия.

Псевдохромгидроз объясняют включением в пот красящих частиц, попавших в потовые железы. Заболевание встречают у рабочих, соприкасающихся с медью, кобальтом и др. Окрашенный пот чаще регионарный, цвет его красный, синий, черный, желтый, зеленый. Пот приобретает зеленоватую окраску при работе с медью и латунью, голубоватую — при обращении с метиленовым синим; красноватую — при работе с перманганатом калия.

При золотисто-красноватой или черной окраске пота в подмышечных впадинах необходимо провести дифференциальную диагностику с трихомикозом, который вызывается *Corynebacterium tenuis*. В этом случае волосы в подмышечных ямках выглядят как будто посыпанные желтовато-коричневой пудрой.

ГЕМАТИДРОЗ

Гематидроз — кровавый пот, относят к псевдохромгидрозу. Образуется при смешивании крови с потом при просачивании эритроцитов из капилляров в потовые железы. Кровавый пот наблюдают у женщин с дисменореей в предменструальном периоде.

Необходимо, прежде всего, устранить причину гематидроза. Рекомендуют обильное питье теплой воды, протирание пораженных участков кожи 2% спиртовым раствором формальдегида.

УРИДРОЗ

Уридроз — избыточное выделение потовыми железами (более 50% от общего состава) мочевины и мочевой кислоты при некоторых заболеваниях почек (хронический нефрит, злокачественный нефросклероз, уремия) и других болезнях. При испарении пота мочевина осаждается на коже в виде мельчайших кристаллов красновато-оранжевого цвета, которые разлагаются с образованием аммиака. Пот приобретает запах мочевины. Раздражая кожу, мочевина вызывает появление упорного зуда, расчесы. Иногда можно наблюдать пузырьковые, пустулезные и папулезные высыпания.

Лечение сводится к терапии основного заболевания. Показана диета с ограничением белка и соли. Рекомендуют гигиенический уход за кожей, протирание противозудными, дезодорирующими и дезинфицирующими средствами.

ГИПОГИДРОЗ

Гипогидроз — сниженное потоотделение. Различают общий и местный гипогидроз и ангидроз. Последний становится следствием снижения функции, атрофии или полного отсутствия потовых желез. Общий ангидроз врожденного характера наблюдают при эктодермальной дисплазии, при которой он сочетается с гипотрихозом и гиподонтией. Гистологически обнаруживают аплазию потовых желез, гипоплазию волос и сальных желез.

Снижение функции потовых желез отмечают при ряде дерматозов, таких как ихтиоз, атопический дерматит, красный волосяной лишай и прочих, а также при некоторых инфекционных заболеваниях.

Например, при малярии может наступить снижение потоотделения в результате гиперкератоза выводных протоков потовых желез, а также отрицательного воздействия противомалярийных препаратов на секреторные клетки потовых желез. Экскреция пота уменьшается при диабете, микседеме, болезни Аддисона, СКВ, ретикулезах, органических поражениях головного мозга, сирингомиелии, проказе, синдроме Шегрена, Криста–Сименса и др.

При ангидрозе часто поражаются не только потовые, но и сальные железы, что ведет к выраженной сухости и шелушению кожи, появлению на ней трещин. Кроме того, у больных наблюдают тяжелые расстройства терморегуляции.

Местный гипогидроз наблюдают при сирингомиелии. Потоотделение снижается в областях, соответствующих поражению иннервации кожи.

Больным ан- или гипогидрозом при затруднении тепловой адаптации показано пребывание в комфортных температурных условиях. Им противопоказана физическая работа. Назначают в умеренных дозах пилокарпин и хлорохин внутрь или с помощью электрофореза, поливитамины, ретинол.

При гипогидрозе кожи следует применять жирные кремы, масляные компрессы и т.д.

ПОТНИЦА

Потница — часто встречающееся заболевание потовых желез у детей, связанное с гипергидрозом. Обычно его наблюдают в жаркие дни, когда высокая температура воздуха сочетается с повышенной влажностью. Усиленное выделение пота и замедленное его испарение вызывает появление на туловище и шее, реже на конечностях, большое количество мельчайших просвечивающихся пузырьков диаметром 1–2 мм, наполненных прозрачной жидкостью. Появление пузырьков сопровождается жжением и зудом. Высыпания могут быть изолированными или сгруппированными. Подсыхая, пузырьки оставляют после себя незначительное шелушение кожи.

У детей грудного и младшего возраста встречают разновидности потницы: кристаллическая, красная, белая, желтая.

При кристаллической потнице мельчайшие пузырьки с прозрачным содержимым располагаются в роговом слое эпидермиса на коже туловища и конечностей. Пот задерживается в выводных протоках потовых желез. Кожа в окружности пузырьков не изменена. Высыпания появляются одновременно. Просуществовав несколько дней, покрышки пузырьков высыхают с образованием чешуек и корочек.

Красная потница сопровождается появлением красных узелков, окруженных воспалительными венчиками. Возникает в связи с перегревом ребенка из-за высокой температуры окружающей среды или в период лихорадки при детских инфекциях. В центре воспалительных узелков появляются небольшие пузырьки с мутным (гнойным) содержимым. Излюбленная локализация — туловище, шея, складки кожи.

При белой потнице окраска пузырьков молочно-белая, что обусловлено вторичным инфицированием кокковой флорой.

Желтая потница характеризуется образованием истинных интраэпителиальных пузырьков с гнойным содержимым желтого цвета.

Диагноз потницы не вызывает затруднений. Сезонное течение, начало после перегревания, наличие характерных пузырьков — все это дает основание быстро поставить диагноз.

Потницу, особенно желтую, следует дифференцировать от экзантем при скарлатине, которые возникают на фоне инфекционного заболевания, сопровождающегося повышением температуры тела, слабостью, недомоганием, наличием розеолезных высыпаний. Отличие потницы от экземы очевидно, так как при потнице высыпания мономорфные, а при экземе — полиморфные.

Рекомендуют теплые ванны без мыла, протирание кожи 1% раствором борной кислоты, припудривание цинк-тальковой присыпкой. Хорошие результаты дает цинковое масло (*Zinci oxydati* 30–40; *Ol. Persicorum ad* 100) или взбалтываемая смесь:

Rp.: Zinci oxydati
Talci veneti aa 25,0
Glycerini
Ag. Calcis aa 30 *ml*
M.D.S. Наружное

Рекомендуют применение аэрозоли пантенола, бипантен, пантенол ратефарм мазь. Пустулезные элементы смазывают 2–3% спиртовым раствором метиленового синего или бриллиантового зеленого.

Внутрь назначают антигистаминные препараты и препараты красавки (*Tinctura Belladonnae*) по 5–8 капель 3–4 раза в день.

ЗЕРНИСТОСТЬ НОСА КРАСНАЯ

Этиология и патогенез болезни неизвестны. Частые семейные случаи этого дерматоза допускают возможность генетической предрасположенности. Определенное значение придают туберкулезной интоксикации, хроническим заболеваниям верхних дыхательных путей, нейроэндокринным дисфункциям, вазомоторным нарушениям.

Заболевание характеризуется появлением мелких остроконечных узелков от светло-розового до темно-красного цвета с признаками гипергидроза преимущественно в хрящевой части носа; на поверхности некоторых из них иногда обнаруживают пузырьки. Отличительным признаком служит наличие капелек пота («росинки»). Иногда аналогичные изменения кожи могут быть на верхней губе и прилегающих к носу участках щек. Субъективные ощущения отсутствуют. Заболевание можно расценивать как косметический недостаток. Болеют, как правило, дети (чаще мальчики) в возрасте до 10–12 лет пониженной упитанности, ослабленные.

Прогноз благоприятен. К периоду полового созревания высыпания в большинстве случаев регрессируют.

Гистологически обнаруживают расширение выводных протоков потовых желез и сосудов. Имеются небольшие инфильтраты (преимущественно из лимфоцитов) вокруг сосудов и потовых желез. Диагноз не вызывает затруднений.

В ряде случаев красную зернистость носа необходимо дифференцировать от мелкоузелкового саркоидоза, розовых, бромистых или йодистых угрей.

Мелкоузелковый саркоидоз, в отличие от красной зернистости носа, развивается преимущественно у взрослых. Высыпания имеют склонность располагаться не на кончике носа, а рассеянно на коже лба, щек, подбородка. Элементы при этом имеют полушаровидную форму, а не остроконечную, как при красной зернистости носа, и отчетливую буроватую окраску, сохраняющуюся при диаскопии (феномен запыленности). После их исчезновения остаются атрофические рубчики. При саркоидозе нет гипергидроза и акроцианоза в очагах поражения, процесс носит системный характер.

В сомнительных случаях вопрос о диагнозе может быть решен при помощи гистологического исследования.

Розовые (красные) угри, в отличие от красной зернистости носа, развиваются у взрослых, характеризуются более яркой окраской, распространенностью высыпаний на коже лба, щек, иногда шеи, сопровождаются пустулизацией, телеангиэктазиями. Гипергидроз отсутствует.

Бромистые (йодистые) угри, как правило, отличаются более распространенным характером сыпи: локализуются не только на лице, но и на спине, груди; сопрово-

ждаются пустулизацией, не встречающейся при красной зернистости носа. Отмена препаратов брома (йода), как правило, способствует исчезновению высыпаний.

Рекомендуют общеукрепляющую терапию: пиридоксин, цианокобаламин, фовлеровский раствор, фосфрен® и др. Для воздействия на вегетативную нервную систему можно назначать беллоид®. Местно применяют мази с ихтаммолом и глюкокортикоидами (2–3%), криотерапию жидким азотом, электрокоагуляцию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Адаскевич В.П., Козин В.М. Кожные и венерические болезни: Руководство. — М.: Медицинская литература, 2006. — 672 с.

Акне и розацеа / Под ред. Н.Н. Потекаева. — М.: Бином, 2007. — 216 с.

Анфимова Н.А. Патогенетическое обоснование фотодинамической терапии в комплексном лечении вульгарных угрей: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005. — 135 с.

Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С. Практическая дерматокосметология: Учеб. пособ. — М.: Медицина, 2003. — 400 с.

Бутов Ю.С., Демина О.М., Васенова В.Ю., Школьников М.М.. К вопросу о патогенезе, клинике и терапии розацеа // Клин. дерматол. и венерол. — 2006. — № 2. — С. 95–97.

Жигульцова Т.И., Парнаева Л.В. Дермабразия и коррекция косметических дефектов // Рос. журн. кож. и венер. бол. — 2000. — № 1. — С. 63–69.

Елкин В.Д., Митрюковский Л.С., Седова Т.Г. Избранная дерматология. Редкие дерматозы и дерматологические синдромы. — Пермь, 2004. —946 с.

Кубанова А.А. (ред.). Дерматовенерология. Клинические рекомендации. — М.: ГЭОТАР–Медиа, 2006. — С. 92–116.

Кубанова А.А., Панова О.С., Санчес Е.А., Забненкова О.В. Препарат ДИСПОРТ (ботулинический токсин типа А) в лечении гипергидроза. — М.: Медицинская технология, 2007. — С. 16.

Кубанова А.А., Самсонов В.А., Забненкова О.В. Современные особенности патогенеза и терапии акне // Вестн. дерматол. и венерол. — 2003. — № 1. — С. 9–15.

Масюкова С.А., Ахтямов С.Н. Акне: проблема и решение // Consilium Medicum. — 2002. — Vol. 4(5). — P. 217–223.

Молочков В.А., Шабалин В.Н., Кряжева С.С., Романенко Г.Ф. Руководство по геронтологической дерматологии. — М.: МОНИКИ, 2004. — 360 с.

Молочков В.А., Романенко Г.Ф., Кряжева С.С. и др. Роаккутан в комплексном лечении флегманозных и конглобатных угрей // Рос. журн. кож. и венер. бол. — 2000. — № 1. — С. 51–53.

Мордовцев В.Н., Алиева П.М., Сергеев А.С. Заболевания кожи с наследственным предрасположением. — Махачкала, 2002. — 214 с.

Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В. Болезни волос, потовых и сальных желез. Кожные и венерические болезни и инфекции, передающиеся половым путем: Руков. для врачей / Под ред. Ю.С. Бутова. — М.: Медицина, 2002. — С. 208–231.

Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В., Мордовцева В.В. Наследственные болезни и пороки развития: Атлас. — М.: Наука, 2004. —174 с.

Мяделец О.Д., Адаскевич В.П. Морфологическая дерматология. — М., 2006. — 752 с.

Орлова О.Р., Яхно Н.Н. Применение токсина ботулизма в клинической практике. — М., 2001. — С. 163–169.

Осипов Г.А., Парфенов А.И., Верховцева Н.В. и др. Клиническое значение исследования микроорганизмов слизистой оболочки кишечника культурально-биохимическим и хромато-масс-спектрометрическим методами // Экспер. клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 4. — С. 59–67.

Пол К. Баксон. Дерматология / Пер. с англ. под ред. Н.Н. Потекаева. — М.: Бином, 2005. —175 с.

Полеско И.В., Бутов Ю.С., Малиновская В.В. Значение дисбиотических изменений микрофлоры кожи и кишечника у больных при десквамативных процессах // Рос. журн. кож. и венер. бол. — 2006. — № 2. — С. 16–20.

Полеско И.В., Бутов Ю.С., Осипов Г.А. и др. Состав кожного сала, микроэкология кожи и кишечника у больных себорейным дерматитом и акне (исследование методом газовой хроматографии масс-спектрометрии) // Рос. журн. кож. и венер. бол. — 2007. — № 2. — С. 43–50.

Полеско И.В., Пичугин А.В., Атауллаханов Р.И. Иммунологические параметры у больных себорейным дерматитом // Рос. журн. кож. и венер. бол. — 2005. — № 2. — С. 26–30.

Потекаев Н.Н. Розацеа. Этиология, клиника, терапия. — СПб., 2000. — 143 с.

Романенко Г.Ф., Кряжева С.С., Сухова Т.Е. и др. Отдаленные результаты лечения дерматозов системными энзимами. Вобэнзим и Флогэнзим // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы дерматологии. Новые лекарственные препараты в практике дерматовенеролога» / Под ред. В.А. Молочкова. — 2002. — 26–27 ноября. — С. 102–103.

Самгин М.А., Львов А.Н., Потекаев Н.С. и др. Новые возможности терапии розацеа и заболеваний сальных желез // Рос. журн. кож. и венер. бол. — 2002. — № 3. — С. 60–64.

Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). — М., 2001. — Вып. II. — С. 478–479.

Ahmed I., Nasreen S., Bhatti R. Alopecia areata in children // J. Coll. Phys. Surg. Pak. — 2007. — Vol. 17(10). — P. 587–590.

Al-Mutairi N. 308-nm excimer laser for the treatment of alopecia areata // Dermatol. Surg. — 2007. — Dec. — Vol. 33(12). — P. 1483–1487.

Avgerinou G., Gregoriou S., Rigopoulos D. et al. Alopecia areata: topical immunotherapy treatment with diphencyprone // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. — 2007. — Nov 12 (Epub ahead of print).

Borelli C., Merk K., Plewig G., Degitz K. Light, laser and PDT therapy for acne // Hautarzt. — 2005. — Nov. — Vol. 56(11). — P. 1027–1032.

Butterwick K.L., Butterwick L.S., Han A. Laser and light therapies for acne rosacea // J. Drugs Dermatol. — 2006. — Jan. — Vol. 5(1). — P. 35–39.

Chrysos G., Mikros S., Kokkoris S. et al. Alopecia induced by lopinavir plus ritonavir therapy in an HIV patient // J. Drugs Dermatol. — 2007. — Jul. — Vol. 6(7). — P. 742–743.

Chowdhury M.M., Rahman M.N., Wahab M.A. Efficacy of combination therapy for the management regime of Alopecia areata // Mymensingh Med. J. — 2007. — Jul. — Vol. 16(2 Suppl). — P. 19–22.

D'Amico D., Vaccaro M., Guarneri F., et al. Phototrichogram using videomicroscopy: A useful technique in the evaluation of scalp hair // Eur. J. Dermatol. — 2001. — Vol. 11. — P. 17–20.

Daneshpazhooh M., Nazemi T.M., Bigdeloo L., Yoosefi M. Mucocutaneous findings in 100 children with Down syndrome // Pediatr. Dermatol. — 2007. - May-Jun. — Vol. 24(3). — P. 317–320.

Ekmekci T.R., Koslu A. Phototrichogram findings in women with androgenetic alopecia // Skin. Res. Technol. — 2006. — Nov. — Vol. 12(4). — P. 309–312.

Fessatou S., Kostaki M., Karpathios T. Coeliac disease and alopecia areata in childhood // J. Paediatr. Child. Health. — 2003. — Mar. — Vol. 39(2). — P. 152–154.

Foitzik K., Spexard T., Nakamura M. et al. Towards dissecting the pathogenesis of retinoid-induced hair loss: all-trans retinoic acid induces premature hair follicle

regression (Catagen) by upregulation of transforming growth factor-beta2 in the dermal papilla // J. Invest. Dermatol. – 2005. – Jun. – Vol. 124(6). – P. 1119–1126.

Gandhi V., Baruah M.C., Bhattacharaya S.N. Nail changes in alopecia areata: incidence and pattern // Indian. J. Dermatol. Venereol. Leprol. – 2003. – Mar-Apr. – Vol. 69(2). – P. 114–115.

Gilhar A., Paus R., Kalish R.S. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata // J. Clin. Invest. – 2007. – Aug. – Vol. 117(8). – P. 2019–2027.

Gollnick H. Current concepts of the pathogenesis of acne: implications for drug treatment // Drugs. – 2003. – Vol. 63. – P. 1579–1596.

Guarrera M., Rebora A. Kenogen in female androgenetic alopecia. A longitudinal study // Dermatology. – 2005. – Vol. 210(1). – P. 18–20.

Henderson C.A., Taylor J., Cunliffe W.J. Sebum excretion rates in mothers and neonates // Br. J. Dermatol. – 2000. – Vol. 142. – P. 110–111.

Hoffmann R. TrichoScan: Combining epiluminescence microscopy with digital image analysis for the measurement of hair growth in vivo // Eur. J. Dermatol. – 2001. – Vol. 11. – P. 362–368.

Hoffmann R. Trichoscan: what is new? // Dermatology. – 2005. – Vol. 211(1). – P. 54–62.

Itami S. Pathomechanism of androgenetic alopecia and new treatment // Nippon Ronen Igakkai Zasshi. – 2004. – Nov. – Vol. 41(6). – P. 598–600.

Kakourou T., Karachistou K., Chrousos G. A case series of alopecia areata in children: impact of personal and family history of stress and autoimmunity// J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2007. – Mar. – Vol. 21(3). – P. 356–359.

Katz B., Patel V. Photodynamic therapy for the treatment of erythema, papules, pustules, and severe flushing consistent with rosacea // J. Drugs Dermatol. – 2006. – Feb. – Vol. 5(2 Suppl). – P. 6–8.

Kosaka S., Kawana S., Zouboulis C.C. et al. Targeting of Sebocytes by Aminolevulinic Acid-dependent Photosensitization // Photochem. Photobiol. – 2006. – Mar-Apr. – Vol. 82(2). – P. 453–457.

Kurosawa M., Nakagawa S., Mizuashi M. et al. A comparison of the efficacy, relapse rate and side effects among three modalities of systemic corticosteroid therapy for alopecia areata // Dermatology. – 2006. – Vol. 212(4). – P. 361–365.

Lacarrubba F., Dall'Oglio F., Rita Nasca M., Micali G. Videodermatoscopy enhances diagnostic capability in some forms of hair loss // Am. J. Clin. Dermatol. – 2004. – Vol. 5(3). – P. 205–208.

Lee A.T., Zane L.T. Dermatologic manifestations of polycystic ovary syndrome // Am. J. Clin. Dermatol. – 2007. – Vol. 8(4). – P. 201–219.

Lee P., Zhu C.C., Sadick N.S. et al. Expression of androgen receptor coactivator ARA70/ELE1 in androgenic alopecia // J. Cutan. Pathol. – 2005. – Sep. – Vol. 32(8). – P. 567–571.

Lukoudis E.G., Spyropoulou G.A., Lavasidis L.G. et al. Alopecia associated with birth injury // Obstet. Gynecol. – 2007. – Aug. – Vol. 110(2 Pt 2). – P.487–490.

Messenger A.G., Sinclair R. Follicular miniaturization in female pattern hair loss: clinicopathological correlations // Br. J. Dermatol. – 2006. – Nov. – Vol. 155(5). – P. 926–930.

Paterson H., Clifton J., Miller D. et al. Hair loss with use of the levonorgestrel intrauterine device // Contraception. – 2007. – Oct. – Vol. 76(4). – P. 306–309.

Price V.H., Menefee E., Sanchez M. et al. Changes in hair weight and hair count in men with androgenetic alopecia after treatment with finasteride, 1 mg, daily // J. Am. Acad. Dermatol. – 2002. – Apr. – Vol. 46(4). – P. 517–523.

Sinclair R., Chapman A., Magee J. The lack of significant changes in scalp hair follicle density with advancing age // Br. J. Dermatol. – 2005. – Apr. – Vol. 152(4). – P. 646–649.

Sinclair R., Wewerinke M., Jolley D. Treatment of female pattern hair loss with oral antiandrogens // Br. J. Dermatol. – 2005. – Mar. – Vol. 152(3). – P. 466–473.

Stough D., Stenn K., Haber R. et al. Psychological effect, pathophysiology, and management of androgenetic alopecia in men // Mayo Clin. Proc. – 2005. – Oct. – Vol. 80(10). – P. 1316–1322.

Thiboutot D. New treatments and therapeutic strategies for acne // Arch. Fam. Med. – 2000. – Vol. 9. – P. 179–187.

Tosti A., Piraccini B.M., van Neste D.J. Telogen effluvium after allergic contact dermatitis of the scalp // Arch. Dermatol. – 2001. – Feb. – Vol. 137(2). – P. 187–190.

Tosti A., Iorizzo M., Botta G.L., Milani M. Efficacy and safety of a new clobetasol propionate 0.05% foam in alopecia areata: a randomized, double-blind placebo-controlled trial // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2006. – Nov. – Vol. 20(10). – P. 1243–1247.

Tsuboi R., Tanaka T., Nishikawa T. et al. A randomized, placebo-controlled trial of 1% topical minoxidil solution in the treatment of androgenetic alopecia in Japanese women // Eur. J. Dermatol. – 2007. – Jan-Feb. – Vol. 17(1). – P. 37–44.

Van Neste D., Leroy T., Sandraps E. Validation and clinical relevance of a novel scalp coverage scoring method // Skin Res. Technol. – 2003. – Feb. – Vol. 9(1). – P. 64–72.

Van Neste D., Trüeb R.M. Critical study of hair growth analysis with computer-assisted methods // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2006. – May. – Vol. 20(5). – P. 578–583.

Van Neste D. Female patients complaining about hair loss: documentation of defective scalp hair dynamics with contrast-enhanced phototrichogram // Skin Res. Technol. – 2006. – May. – Vol. 12(2). – P. 83–88.

Van Neste D. Contrast enhanced phototrichogram (CE-PTG): An improved non-invasive technique for measurement of scalp hair dynamics in androgenetic alopecia – validation study with histology after transverse sectioning of scalp biopsies // Eur. J. Dermatol. – 2001. – Vol. 11. – P. 326–331.

Waiz M., Saleh A.Z., Hayani R., Jubory S.O. Use of the pulsed infrared diode laser (904 nm) in the treatment of alopecia areata // J. Cosmetic Laser Ther. – 2006. – Apr. – Vol. 8(1). – P. 27–30.

Yun S.J., Kim S.J. Hair loss pattern due to chemotherapy-induced anagen effluvium: a cross-sectional observation // Dermatology. – 2007. – Vol. 215(1). – P. 36–40.

Zhao J., Liu L.Q., Wang Y.J. et al. Treatment of alopecia by transplantation of hair follicle stem cells and dermal papilla cells encapsulated in alginate gels // Med. Hypotheses. – 2007. – Oct. 11 (Epub ahead of print).

Глава 17

Розацеа

Розацеа — хроническое воспалительное заболевание кожи лица, в основе которого лежит ангионевроз. Название заболевания происходит от латинского «*rosaceus*», что означает «розовый». Синонимы — розовые угри, красные угри, *acne rosacea, gutta rosacea, kupferrose, cuperose*, но правильнее называть заболевание «розацеа».

Для розацеа характерно прогредиентное течение и рефрактерность к проводимому лечению. Патогномоничная особенность заболевания — начальное поражение центральной зоны лица, что связано с максимальной подверженностью этой области различным внешним воздействиям, интенсивной васкуляризацией, высокой чувствительностью рецепторов, неактивной мускулатурой и функциональными нарушениями венозного оттока. Клинически заболевание представлено эритемой центральной зоны лица (поначалу преходящей, а позднее персистирующей), телеангиэктазиями, папулами, пустулами, узлами, а также очагами гиперплазии сальных желез и соединительной ткани.

Распространенность розацеа, по данным разных авторов, колеблется от 0,5 до 52%, включая офтальморозацеа без кожных проявлений. Заболевание встречают у всех рас, но преимущественно у светлокожих северян. Англичане, например, образно называют розацеа «приливы кельтов». Заболевание начинается в большинстве случаев на третьем десятилетии жизни и достигает расцвета между 40 и 50 годами. Женщины страдают чаще, чем мужчины. Этот факт можно объяснить большей обеспокоенностью женщин состоянием кожи лица и более частой обращаемостью за медицинской помощью, причем на более ранних стадиях заболевания. Высокую частоту заболеваемости розацеа (до 52%) регистрируют и у мужчин.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Масса отечественных и зарубежных работ посвящена изучению этиологии и патогенеза розацеа, однако многие исследования фрагментарны, результаты их противоречивы, нередко исследования основаны лишь на отдельных наблюдениях. Большинство авторов ведущую роль в патогенезе розацеа отводят патологии желудочно-кишечного тракта, дисфункциям эндокринной системы, психосоматическим и иммунным нарушениям, а также ряду экзогенных факторов. Обсуждают роль генетической предрасположенности. При обследовании детей от 6 до 13 лет, в семье которых близкие родственники страдали этим дерматозом, только у 20% детей констатирована розацеа.

Ряд алиментарных факторов (алкоголь, горячие напитки и пряности) стимулирует слизистую оболочку желудка и за счет рефлекторного действия вызывает расширение кровеносных сосудов лица.

Приливы крови к коже лица вызывает обыкновенная вода температурой выше 60 °С. Нет достоверной связи между развитием розацеа и употреблением в пищу мяса, кофе, чая, колы, а также большого количества глютамата натрия, применяемого в качестве вкусовых добавок в мясные продукты. Провоцируемые алкоголем реакции приливов связаны с его недостаточным ферментативным разрушением, особенно у лиц восточных национальностей.

Приливу крови к лицу способствуют некоторые физические упражнения (поднятие тяжестей, положение вниз головой). Провоцируют розацеа высокая (баня, сауна) и низкая температуры, сильный ветер и солнечное излучение, ионизирующая радиация.

К медикаментам, провоцирующим розацеа, относят в первую очередь сосудорасширяющие средства и глюкокортикоиды, включая препараты для местного применения, нитроглицерин, метилксантины, галогены, раздражающие косметические средства. Реже появление или обострение розацеа вызывают интерфероны, простагландин Е, антибиотики (рифампицин, ванкомицин).

Инфекционная теория розацеа основана на наличии пустулезных элементов и эффективности антибактериальных препаратов, однако при многочисленных бактериологических исследованиях этиологическая роль бактерий не была доказана — содержимое пустул в большинстве случаев стерильно. Грамотрицательные микроорганизмы свидетельствуют лишь о тяжести заболевания (грамнегативная розацеа). Спорно утверждение о роли клещей рода *Demodex folliculorum* как одной из наиболее частых причин заболевания. По данным разных авторов, частота обнаружения этого клеща у больных розацеа варьирует от 40 до 95%. При этом максимальное количество клещей находят при папуло-пустулезной форме заболевания и значительно меньше при эритематозной и инфильтративной. Обнаружение клещей при гистологическом исследовании в отдельных инфильтратах и эффективность акарицидных препаратов (гексахлорциклогексан, бензилбензоат), метронидазола и серы подтверждают это предположение. Противоречат ему следующие факты — локализация высыпных элементов, преимущественно не связанная с фолликулярным аппаратом, а также обнаружение клеща у здоровых лиц и далеко не у всех больных.

Согласно традиционным представлениям, развитие розацеа тесно связано с патологией желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, причем патогенетическое значение придают чаще гипо-, реже — гиперацидному состоянию. У больных розацеа диагностировали рефлюкс-эзофагит, поверхностный антральный гастрит и гастродуоденит, атрофический гастрит, хронический холецисто-ангиохолит, желчнокаменную болезнь, хронический энтероколит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит. Различия в частоте этих заболеваний по отношению к контрольной группе больных статистически недостоверны. Высокая распространенность патологии желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы у лиц, не страдающих розацеа, делает сомнительной универсальность их роли в патогенезе розацеа.

В настоящее время изучают зависимость развития розацеа от излишнего заселения гастроинтестинального тракта больных бактериями *Helycobacter pylori*, которые известны как этиологический фактор хронического активного гастрита типа В и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Показана корреляция между тяжестью клинического течения заболевания и титрами *H. pylori*. Вместе с тем эрадикация хеликобактерной инфекции у больных розацеа не приводит к снижению интенсивности эритемы и количества папулопустул, которые наблюдают у 50% больных язвенной болезнью желудка. Вероятно, это обусловлено нейрососудистой реакцией.

Овариальная и гипофизарная недостаточность, заболевания щитовидной железы и другие гормональные нарушения не рассматривают как единственные при-

чины розацеа, поскольку этим дерматозом страдают и мужчины, и женщины разных возрастных групп. У женщин возникновение и обострение розацеа может наступить во время беременности, климакса, перед менструацией. При исследовании эстрогеновой и тестостероновой рецепции в очагах поражения и за их пределами существенных различий не выявлено. Гормональные нарушения, выявляемые у больных женщин с розацеа в предклимактерическом и климактерическом периоде, свидетельствуют о наличии функциональных нарушений в системе гипофиз–гонады–надпочечники. Показан положительный эффект перорального применения спиронолактона при розацеа у женщин, что подтверждает участие стероидных половых гормонов в патогенезе этого дерматоза.

Роль нервной системы в патогенезе розацеа подтверждают тем, что иннервация центральной зоны лица следует через средние ядра *Nucleus terminalis tractus spinalis* тройничного нерва в *Medulla oblongata*, а расположенные рядом с ними дорсальные ядра блуждающего нерва опосредованно по вегетативным волокнам приводят к приливам крови к коже лица при раздражении слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

К.И. Разнатовский и соавт. [2005] при обследовании 87 больных розацеа выявили снижение β-эндорфина — опиатного нейропептида, подтверждая дисфункцию центральных отделов нервной системы, приводящей к микроциркуляторным нарушениям в области лица. Высокую частоту неврастении и депрессии, патологический тест Роршаха и эмоциональные нарушения у части пациентов в настоящее время считают скорее следствием влияния обезображивающего косметического дефекта на психику больного, нежели причиной заболевания.

Основная локализация высыпаний при розацеа — над неактивной мускулатурой лица, поэтому отек не дренируется сокращениями мышц (в отличие от век и губ). Кожа из-за отека не собирается в тонкие складки. При электронной микроскопии обнаруживают аномалии эндотелия капилляров. Предполагают, что кровеносные и лимфатические сосуды первично не вовлечены в воспалительный процесс, а дилатация сосудов происходит опосредованно и обусловлена актиническим эластозом. Объективно снижен кровоток в области лицевой артерии, что обусловленно ангионевpозом в зоне иннервации тройничного нерва. Это подтверждают ультразвуковой доплерографией.

Особое патогенетическое значение отводят нарушениям регуляции мозгового влияния на кровеносные сосуды кожи лица. Вследствие этого замедляется перераспределение кровотока и развивается венозный стаз в области оттока *Venae facialis sive angularis*, соответствующей наиболее частой топографии розацеа. В область оттока лицевой вены включается также конъюнктива, что объясняет частое вовлечение глаз при этом заболевании.

Способность вызывать приливы приписывают вазоактивным пептидам желудочно-кишечного тракта (вазоактивный интестинальный пептид, пентагастрин), а также ряду медиаторных веществ, таких как эндорфины, брадикинин и субстанция Р. Более чем у половины больных зарегистрирована активация калликреин-кининовой системы и усиление кининогенеза. Вазоактивная направленность действия кининов, их способность в чрезвычайно малых концентрациях изменять тонус сосудов и повышать проницаемость капилляров вызывают характерные для розацеа сосудистые изменения. Преимущественную локализацию их на лице объясняют повышенной чувствительностью расположенных здесь брадикининовых рецепторов, что подтверждает теорию о брадикинине как эффекторе розацеа.

В настоящее время достоверно установлено, что у больных розацеа, в отличие от больных периоральным дерматитом, обнаружено увеличение всех трех классов иммуноглобулинов. При этом нет корреляции между уровнем иммуноглобулинов и длительностью и стадией заболевания. У 70% больных розацеа содер-

жание в крови циркулирующих иммунных комплексов повышено в 2,7–2,9 раза. Выявляемые с помощью реакции иммунофлюоресценции отложения на базалъных мембранах иммуноглобулинов, реже С3 фракции комплемента, считают неспецифическими. Обнаружение единичных, экстрагируемых от лимфоцитов антинуклеарных антител и антител к коллагену IV типа расценивают как иммунные нарушения, развившиеся вследствие хронического повреждения солнечным излучением соединительной ткани. В пользу этих предположений свидетельствуют данные гистологических исследований об имеющихся преимущественно лимфогистиоцитарных инфильтратах, расположенных периваскулярно, а также приуроченных к придаткам кожи, с частичным повреждением коллагена и эластических волокон. Подобные изменения обнаруживают при актиническом эластозе. Об изменениях клеточного иммунитета свидетельствует достоверное увеличение абсолютного числа «тотальных» и «активных» розеткообразующих клеток (ТТ-РОК и АТ-РОК) и снижение количества Т-супрессоров.

У больных с карциноидным синдромом, характеризующимся частыми приливами, развивается розацеа с многочисленными телеангиэктазиями, а порой и ринофимоподобной гиперплазией. При мастоцитозе также можно наблюдать спектр изменений, типичных для розацеа. Существует явная ассоциация розацеа с мигренью, которую расценивают как патологическую вазомоторную реакцию.

Нередко розацеа ассоциируют с заболеваниями себорейной природы, болезнями фолликулов и сальных желез. Значение себореи как элемента патогенеза розацеа поддерживается за счет преимущественной локализации заболевания в себорейных местах и эффективности изотретиноина и антиандрогенов. Однако степень тяжести розацеа не коррелирует с себореей, розацеа не излечивается только при ослаблении физиологической продукции кожного сала.

Таким образом, ни один из этиологических факторов не является универсальным для всех больных розацеа. Большинство авторов объясняют лишь возможность возникновения «приливной» гиперемии, но не воспалительных изменений кожи и развития ринофимы. Вероятнее всего, розацеа — определенный образец реакции на разнообразные факторы, при которой формируется полиэтиологическая клиническая картина, причем основное значение принадлежит патологической реакции сосудов, развивающейся под влиянием вазоактивных пептидов, антител, циркулирующих иммунных комплексов и других эндо- и экзогенных ирритантов.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Согласно принятой в России клинико-морфологической классификации, предложенной Е.И. Рыжковой в 1976 г., различают четыре стадии заболевания — эритематозную, папулезную, пустулезную, инфильтративно-продуктивную. Своеобразным вариантом пустулезной розацеа считают кистозную форму.

В Европе и Америке широко распространена классификация, которая подразделяет течение розацеа на три последовательные стадии — эритематозно-телеангиэктатическую, папуло-пустулезную и пустулезно-узловатую. Выделяют также особые формы розацеа — стероидную, люпоидную (гранулематозную), конглобатную, грамнегативную, фульминантную и розацеа с солидным персистирующим отеком. Также выделяют ринофиму и фимы других локализаций — гнатофиму (подбородок), отофиму (ухо), метафиму (лоб) и блефарофиму (веки).

Кроме того, за рубежом широко распространена классификация, в которой выделяют презозацеа, сосудистую, воспалительную и позднюю розацеа. Выделяют особую форму — офтальморозацеа.

Таким образом, все классификации розацеа, по существу, отличны друг от друга лишь выделением особых вариантов заболевания.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Презозацеа (розацеа-диатез)

- Дебютом розацеа, как правило, служит приливная эритема, причиной возникновения которой может быть механическое раздражение кожи, инсоляция, температурные колебания, употребление горячих напитков, острой пищи, алкоголя и т.д. Поначалу продолжительность эритемы колеблется от нескольких минут до нескольких часов, сопровождается ощущением жара или тепла и затем бесследно исчезает, но вскоре под влиянием провоцирующих факторов появляется вновь. Ее локализация чаще ограничивается областью носогубного треугольника. В состоянии подобных частых рецидивов, сменяющихся ремиссиями, процесс может продолжаться многие месяцы и годы.



Рис. 17-1. Сосудистая розацеа.

Сосудистая розацеа

- Возникают телеангиэктазии (рис. 17-1, 17-2). Эритема становится более стойкой, насыщенной, с синюшным оттенком, нередко переходит на медиальные части щек, лоб и подбородок. При гистологическом исследовании на этой стадии преобладают лишь расширенные кровеносные и лимфатические сосуды. Возможен неспецифический периваскулярный воспалительный (лимфоцитарный) инфильтрат. Первичных аномалий фолликулов нет.



Рис. 17-2. Телеангиэктазии при сосудистой розацеа.

Воспалительная розацеа

- На фоне диффузного утолщения пораженной кожи возникают изолированные или сгруппированные воспалительные розово-красные папулы, зачастую покрытые нежными чешуйками. Папулы способны к персистенции в течение многих дней или недель (рис. 17-3). Наиболее крупные элементы инфильтрированы в основании. При отсутствии лечения большинство узелков подвергается нагноению, образуя папуло-пустулы и пустулы со стерильным содержимым. Поражение распространяется с центральной области лица на кожу лба (до границы роста волос), заушных областей, передней поверхности шеи и даже предгрудинной области. Гистологически выявляют плеоморфный воспалительный инфильтрат вокруг сальных желез и волосяных фолликулов, состоящий из лимфоцитов, гистиоцитов, плазмоцитов, полиморфонуклеарных лейкоцитов.



Рис. 17-3. Воспалительная розацеа.

При наличии пустул в гистологической картине наблюдают спонгиоз фолликулярной воронки, атрофические изменения фолликулярного аппарата, а также деструкцию коллагеновых волокон.

Поздняя розацеа

• Со временем вследствие хронического прогредиентного течения патологический процесс приводит к образованию воспалительных узлов, инфильтратов и опухолевидных разрастаний за счет прогрессирующей гиперплазии соединительной ткани и сальных желез и стойкому расширению сосудов. Эти изменения затрагивают в первую очередь нос (ринофима) и щеки, реже подбородок (гнатофима), лоб (метафима), ушные раковины (отофима), веки (блефарофима), создавая выраженный обезображивающий эффект. Иногда другие симптомы розацеа могут отсутствовать. Некоторые авторы рассматривают эту стадию заболевания как самостоятельную форму. Ринофима встречается практически исключительно у мужчин. Форма носа становится асимметричной, на фоне застойно-синюшной эритемы расположены многочисленные крупные телеангиэктазии (рис. 17-4). Функциональная активность сальных желез резко увеличена. При надавливании из устьев фолликулов освобождается беловатый пастообразный секрет. Аналогичные изменения встречают и при перечисленной выше локализации розацеа. Гистологически различают гландулярную, или железистую, фиброзную, фиброангиоматозную и актиническую формы ринофимы.



Рис. 17-4. Поздняя розацеа. Ринофима.

При всех клинических формах розацеа в устьях фолликулов и выводных протоках сальных желез могут быть обнаружены клещи *Demodex folliculorum* и их личинки. Наибольшую плотность расположения возбудителя отмечают при папуло-пустулезной стадии, что свидетельствует об особой роли клеща в патогенезе этой фазы заболевания.

Описанные выше классические формы розацеа — последовательные стадии развития дерматоза. Кроме них выделяют обособленные и атипичные варианты заболевания, которые характеризуются своеобразными клиническими проявлениями.

Офтальморозацеа

- Нередко в патологический процесс вовлекаются глаза. Примерно в 20% случаев их поражение предшествует кожным проявлениям, в 27% наступает одновременно с ними и в 57% случаев кожные проявления предшествуют поражению глаз. Только 5% больных, имевших симптомы поражения глаз, вначале обращались к дерматологу, остальные проходили обследование у офтальмологов по поводу блефарита, конъюнктивита, ирита, иридоциклита, кератита. Субъективно поражение глаз при розацеа характеризуют чувством жжения, болезненностью, светобоязнью и ощущением инородного тела. Неблагоприятен прогноз при розацеа-кератите — из-за стойкого помутнения роговицы возможно значительное снижение зрения.

Стероидная розацеа

- Развивается у больных, длительное время использовавших кортикостероидные мази, особенно фторированные. В результате возникает феномен «стероидной кожи» с легкой субатрофией и обширной темно-красной эритемой, на поверхности которой расположены телеангиэктазии и папуло-пустулезные элементы. После отмены местных глюкокортикоидов отмечают временное обострение.

Люпоидная или гранулематозная розацеа

- На фоне эритемы густо расположены диссеминированные буровато-красные папулы или небольшие узлы, при диаскопии которых выявляют желто-бурые пятна. Плотно прилегая друг к другу, папулы образуют неровную, бугристую поверхность. Подобная клиническая картина чрезвычайно похожа на розацеаподобный туберкулид Левандовского. Вопрос о том, являются ли эти два заболевания разными или одной и той же нозологией, пока остается открытым.

Конглобатная розацеа

- На месте уже существующей розацеа образуются крупные шаровидные абсцедирующие узлы и индурированные фистулы. Подобные изменения нередко наступает после приема препаратов, в состав которых входят галогены (йод, бром). *Rosacea fulminans* — наиболее тяжелый вариант конглобатной розацеа. Заболевают только молодые женщины. У некоторых больных началу заболевания предшествуют периодические внезапные приливы к голове, сопровождающиеся резким покраснением лица. Воспалительные узлы быстро сливаются в мощные конгломераты, появляется флюктуация, образуются синусы и фистулы. Синус представляет собой продолговатое (длиной 2–5 см), возвышающееся над уровнем окружающих тканей образование, спорадически выделяющее гной и персистирующее без тенденции к спонтанному регрессу. Наиболее частая его локализация — щеки и носощечные складки. Общее состояние, как правило, страдает незначительно. Отклонений в лабораторных показателях крови нет.

Грамотрицательная розацеа

- Осложнение длительного, нерационального лечения антибиотиками, преимущественно тетрациклинового ряда. Отличительная особенность этой формы — образование многочисленных фолликулитов, при исследовании

содержимого которых обнаруживают грамотрицательные бактерии (энтеробактерии, синегнойная палочка, протей).

Розацеа с солидным персистирующим отеком (болезнь Морбигана).

- Редкая, не всегда диагностируемая форма. На фоне типичных морфологических элементов наблюдают плотный, не сохраняющий ямки при надавливании отек на верхней половине лица (лбу, веках, носу и/или щеках). Речь идет не о собственно отеке, а о разрастании соединительной ткани, возникающем на фоне хронического воспаления и лимфостаза.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Розацеа следует дифференцировать с вульгарными угрями, периоральным дерматитом, розацеаподобным туберкулидом Левандовского, дискоидной красной волчанкой, красной зернистостью носа, карциноидным синдромом, полиморфным фотодерматозом, себорейным дерматитом, синдромом Рандю–Ослера–Вебера.

Вульгарные угри развиваются преимущественно в пубертатном периоде, нередко с поражением кожи спины и груди, характеризуясь закрытыми и открытыми комедонами, фолликулярными папуло-пустулами, узлами на фоне себореи. Разрешаются атрофичными рубцами.

Розацеаподобный туберкулид Левандовского характеризуется розовато-коричневыми узелками, иногда с центрально расположенными пустулезными элементами, ссыхающимися в корочку с формированием рубчиков на фоне эритемы и телеангиэктазий с резко положительной реакцией на туберкулин.

При дискоидной красной волчанке в центральной зоне лица появляются небольшие розовато-красные пятна с четкими границами, сливающиеся между собой с образованием очагов в форме бабочки («феномен бабочки»), с последующей инфильтрацией и образованием плотных серовато-белых чешуек со скоплением роговых масс в устьях волосяных фолликулов (фолликулярный гиперкератоз). При снятии чешуек отмечают болезненность (симптом Бенье–Мещерского), а на их нижней поверхности определяют шипики (феномен «дамского каблучка»). Процесс разрешается формированием рубцовой атрофии.

Красная зернистость носа — редкое генетически детерминированное заболевание, возникающее в детском возрасте, проявляется эритемой носа, носощечных складок, периоральной области (на поверхности которой отмечают обилие капелек пота), сопровождается нарушением периферического кровообращения и гипергидрозом ладоней и подошв.

Карциноидный синдром наблюдают у больных с опухолями желудочно-кишечного тракта и органов дыхания. Характерны периодические приливы, формирование эритематозно-телеангиэктатических очагов и симптомы общей интоксикации.

Фотодерматоз полиморфный — рецидивирующее заболевание с сезонными обострениями, отличающееся полиморфными высыпаниями, преимущественно на открытых участках лица, шеи, груди, рук в виде эритемы, везикул, везикуло-папул, сопровождающихся зудом.

Себорейный дерматит проявляется участками эритемы с четкими границами, миллиарными папулами и бляшками, покрытыми жирными беловато-желтыми чешуйками, локализуется в зонах максимальной концентрации сальных желез (на границе волосистой части головы, центральной части лица, заушных складок, области груди).

Синдром Рандю–Ослера–Вебера (ангиоматоз наследственный семейный геморрагический) — генетически обусловленное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, развивается в детском возрасте, характеризуется множественными телеангиэктазиями кожи лица, шеи, груди, ладоней и слизистых обо-

лочек полости носа и желудочно-кишечного тракта, сопровождается рецидивирующими кровотечениями.

ЛЕЧЕНИЕ

Многочисленные способы лечения розацеа определяются многообразием этиологических и патогенетических факторов дерматоза, его стадией и клинической формой. Терапевтическое действие одних средств направлено на редукцию воспалительных явлений, других — на коррекцию различных нарушений функций внутренних органов (желудочно-кишечного тракта, ЦНС и др.). Существуют лекарственные вещества, бесспорно эффективные при розацеа, однако механизм их действия не вполне ясен.

Большое значение в лечении розацеа играет исключение из рациона алкоголя, острой, пряной пищи, копченостей и других провоцирующих факторов.

Сосудистая розацеа

На начальной эритематозной стадии предпочтение отдают холодным или ледяным примочкам: растительным (настои чая, ромашки, череды, шалфея, зверобоя, корня алтея), 1–2% раствором борной кислоты, 1–2% раствором резорцинола. Холодные примочки способствуют сужению сосудов кожи, устраняют субъективное ощущение жжения и жара. Они оказывают противозудное, противовоспалительное и антимикробное действие.

На ранней стадии розацеа у пациентов, не нуждающихся в примочках, возможно использование водных лосьонов с сосудосуживающими средствами, например с эпинефрином.

Всем пациентам показан ротационный массаж для усиления лимфодренажа и устранения отека. Методика заключается в ежедневном двукратном (утром и вечером) кругообразном поглаживании области носа, лба и щек в течение нескольких минут. Массаж можно выполнять кубиками льда, приготовленного из тех же растворов, что и примочки, а также жидким азотом или снегом угольной кислоты.

Пациенты, которые связывают развитие розацеа с психоэмоциональными факторами, нуждаются в препаратах, применяемых в терапии астенических и астенодепрессивных состояний, а также соматических расстройств нейрогенной природы. К ним относят сульпирид по 50–100 мг 2 раза в день, глицин по 1–2 таблетки под язык 3 раза в день, ново-пассит* по 2,5–5 мл 3 раза в день во время еды.

При сосудистой розацеа больным показан плазмаферез. Наиболее удобен прерывистый или дискретный плазмаферез, основные моменты которого — поэтапная эксфузия крови у больного, разделение ее на плазму и эритроцитарную массу при помощи центрифугирования, удаление плазмы и реинфузия аутоэритроцитов и плазмозамещающих растворов больному. Как правило, для достижения убедительных результатов необходимо от 5 до 10 процедур, проводимых 2 раза в неделю. При каждой процедуре удаляют 600–700 мл плазмы, возмещаемой солевыми растворами в адекватном объеме. Белковые плазмозаменители нежелательны из-за возможности аллергической реакции на них. При необходимости курс повторяют через полгода.

Воспалительная розацеа

При лечении воспалительной розацеа легкой степени (эритема, 5–10 папул, пустулы единичные или отсутствуют) рекомендуют применение наружной терапии в сочетании с метронидазолом, а также плазмаферез.

В острой стадии показаны примочки и водные лосьоны, в подострой — полуспиртовые лосьоны с метронидазолом или серой, 0,75 или 1% гель или 3–5% метронидазоловая паста или крем, скинорен*-гель. Сера и метронидазол оказывают противовоспалительное, антибактериальное и акарицидное действие.

Известно, что топические ретиноиды по клинической эффективности практически не уступают изотретиноину и в связи с низкой абсорбцией кожей не оказывают системных побочных эффектов. Из синтетических ретиноидов последнего поколения адапален обладает выраженным противовоспалительным, себостатическим и комедонолитическим эффектом. Препарат зарегистрирован в России под названием дифферин* (Galderma, Швейцария) и выпускается в форме геля на водной основе и крема с концентрацией нафтойной кислоты 0,1%. Дифферин* наносят на предварительно очищенную кожу очагов поражения однократно на ночь. Терапевтический эффект наступает уже на 4–8-й день, а стойкий клинический результат — через 3–4 мес. Показана высокая эффективность монотерапии при эритематозно-папулезной форме розацеа дифферином* в сравнении с метрогелем*: дифферин* не взаимодействует с другими наружными средствами, поэтому при наличии пустулезных элементов возможно комбинированное применение адапалена с топическими или системными антибиотиками. В качестве поддерживающей терапии дифферин* назначают до 6 мес и более. Не рекомендуют применять во время беременности, грудного вскармливания и в сочетании с системными ретиноидами. При осложнении пиодермией назначают гель «Изотрексин».

В настоящее время глюкокортикоиды не рекомендуют для использования в местной терапии розацеа, поскольку длительное применение мазей, особенно фторированных, приводит к трансформации дерматоза в стероидную форму. Наружное применение фторсодержащих стероидов обусловливает торпидность заболевания, извращает его клиническую картину и морфологию. Однако при острой воспалительной розацеа допустимо применение нефторированных наружных кортикостероидных средств предпочтительно в форме эмульсии или нежирного крема не более 7–10 дней.

В хронической стадии с целью рассасывания воспалительного инфильтрата и противодемодикозного воздействия можно использовать скиноren-крем*, 2–5% препараты серы в виде лосьонов и кремов, 10% суспензию бензилбензоата, мазь Вилькинсона, мазь «Ям», метод Демьяновича (смазывают кожу сначала 60% раствором тиосульфата натрия, а спустя 15–20 мин — 6% раствором соляной кислоты), спрегаль*, кетоконазол в виде 2% крема.

Метронидазол давно зарекомендовал себя как эффективное средство в терапии розацеа. До сих пор не ясно, какое из его фармакодинамических свойств играет ведущую роль в достижении клинического эффекта при лечении розацеа. Установлено, что метронидазол влияет на клеточно-опосредованный иммунитет, подавляет функциональную активность нейтрофилов, снижает продукцию медиаторов воспаления, усиливает защитные и регенераторные функции кожи. Препарат оказывает бактериостатический эффект в отношении грамотрицательных анаэробных палочек, а также антипаразитарный в отношении *Demodex folliculorum*. Продолжительность лечения таблетками составляет 4–6 нед, у отдельных больных до 8 нед, по 0,25 г 3–4 раза в день. В целом препарат переносят хорошо, однако в процессе терапии возможны побочные явления — головная боль, тошнота, рвота, сухость во рту, крапивница, кожный зуд. Применяют также орнидазол в суточной дозе 0,5 г в течение 9–10 дней.

При розацеа средней степени тяжести (эритема, 10–30 папул, 5–20 пустул) или тяжелой (эритема, свыше 30 папул и 20 пустул) наружное лечение проводят по вышеизложенным правилам, а в качестве общей терапии наиболее часто применяют метронидазол, антибиотики и изотретиноин.

Среди антибактериальных препаратов широко используют тетрациклин и окситетрациклин, а также обладающий менее выраженными фототоксическими свойствами доксициклин. Начальная доза тетрациклина и окситетрациклина в среднем составляет 1,0–1,5 г в сутки в 3–4 приема. При отчетливом клиническом улучшении дозу медленно снижают до поддерживающей — 250–500 мг в сутки. Начальная

суточная доза доксициклина составляет 200 мг/сут в 2 приема, поддерживающая — 100 мг. Длительность лечения тетрациклинами не должна превышать 2 недель. Терапевтический эффект системных антибактериальных препаратов связывают с санацией кишечной флоры. Сообщают о положительном влиянии антибиотиков тетрациклиновой группы в терапии *Demodex folliculorum*. К побочным действиям относят нарушение деятельности желудочно-кишечного тракта, аллергические реакции, фотосенсибилизацию. В настоящее время доказан эффект перорального приема антибиотиков из группы макролидов — эритромицина (0,5–1,5 г/сут), рокситромицина (150 мг 2 раза в сутки) и кларитромицина (150 мг 2 раза в сутки). Механизм терапевтического действия антибиотиков при розацеа окончательно не известен. Имеются сообщения о выраженном клиническом эффекте при местном лечении антибиотиками. Местно применяемый клиндамицин в виде лосьона не уступает по эффективности пероральному приему тетрациклина. Хороший эффект был достигнут назначением тетрациклинов в сочетании с орнидазолом в течение 10 дней по 250 мг 2 раза в сутки. Клиническое выздоровление и значительное улучшение было достигнуто у 94% больных с папулезной и у 90% больных с пустулезной формами заболевания.

Среди системных препаратов наиболее эффективен при лечении папулезной и инфильтративной розацеа изотретиноин — синтетический аналог природного витамина А, широко используемый также в терапии акне. Высокая терапевтическая эффективность препарата связана с влиянием на процессы дифференцировки и кератинизации клеток эпидермиса и сальных желез, обусловливающим выраженное себостатическое действие. Помимо этого, изотретиноин оказывает противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект за счет ингибирования медиаторов воспаления. Лечение начинают с суточной дозы 1,0 мг/кг с последующим снижением в течение 4–6 мес (до достижения суммарной дозы 120 мг/кг). Улучшение в клинической картине наступает обычно через 1 мес после начала лечения и продолжается после отмены препарата. Что касается других схем приема изотретиноина, то суточная доза 0,1 мг/кг неэффективна. Возможно лечение изотретиноином в начальной дозе 0,5 мг/кг в сутки, но оно должно быть более длительным для достижения суммарной дозы 120 мг/кг. При сочетании *acne vulgaris* с розацеа показано применение изотретиноина в малых дозах (по 10–20 мг в сутки). К основным побочным эффектам лечения со стороны кожных покровов относят проявления гипервитаминоза А — сухость кожи и слизистых оболочек, развивающаяся в той или иной степени в начале лечения у 90–95% больных и устраняемая смягчающими и увлажняющими наружными средствами. Запрещается одновременный прием изотретиноина и тетрациклина. В связи с тератогенностью изотретиноина женщинам детородного возраста необходимо исключить беременность перед лечением. Следует рекомендовать им применение надежных средств контрацепции во время приема препарата и в течение месяца после окончания лечения.

Исторический интерес имеет лечение розацеа антималярийными препаратами, ингибиторами протеолитических ферментов (ε-аминокапроновой и мефенаминовой кислотами), левамизолом, дапсоном, спиронолактоном, аутогемотерапией.

Поздняя розацеа

Лечение ринофимы, как правило, заключено в хирургическм иссечении гипертрофированных тканей.

Различные способы операций могут быть сведены к следующим основным вариантам:

- клиновидное иссечение пораженных тканей с последующим наложением швов;
- подкожное иссечение разрастаний соединительной ткани;
- глубокая декортикация вплоть до хрящевого остова.

Часто прибегают к использованию хирургических лазеров (аргонового и углекислого), при помощи которых осуществляют эффективную бескровную реконструкцию мягких тканей носа, не оставляющую послеоперационных рубцовых изменений.

К методам оперативной дерматологии относят также дермабразию, суть которой сводится к удалению эпидермиса и сосочкового слоя дермы. В местах локализации высыпных элементов создают гладкую ровную раневую поверхность с расчетом на такую же ровную эпителизацию. Дермабразия показана больным папуло-пустулезной, кистозной и узловатой формами розацеа. К послеоперационным осложнениям дермабразии относят вторичную инфекцию и посттравматические рубцы, лейкодерму, формирование эпидермальных кист.

Фульминантная розацеа

Наилучших результатов при лечении фульминантной розацеа достигают проведением терапии по схеме преднизолон 1 мг/кг 5–7 дней с последующим снижением дозы и отменой на 10–14 день + изотретиноин с 7-го дня приема преднизолона по 1,0 мг/кг с последующим снижением на протяжении 2–6 мес.

ФИЗИОТЕРАПИЯ

Криотерапия оказывает противовоспалительное, сосудосуживающее и антидемодикозное действие и показана больным независимо от стадии заболевания. Аппликации жидкого азота проводят через день или ежедневно до глубокого отшелушивания кожи. При этом в дерме уменьшается инфильтрация вокруг сосудов и фолликулов.

Электрокоагуляцию применяют для разрушения телеангиэктазий, папулезных и папуло-пустулезных элементов. Количество процедур колеблется от 20 до 100 в зависимости от стадии и распространенности процесса.

Для деструкции телеангиэктазий применяют также длинноволновые (577 и 585 нм) лазеры. Световой пучок, генерируя тепловой эффект внутри поверхностного кровеносного сосуда, вызывает разрушение последнего, не затрагивая прилегающие ткани. В последнее время для деструкции телеангиэктазий с успехом используют IPL-терапию. В сравнительном клиническом исследовании эффективности фототерапии у 148 больных розацеа с применением интенсивного импульсного света в диапазоне 550–1100 нм курсом 5–6 процедур с интервалом 21±3 дня были достигнуты клиническая ремиссия и значительное улучшение у 96,4% больных с эритематозно-телеангиэктатической формой заболевания, у 94,1% с папулезной, у 87,1% с пустулезной и у 75,0% с инфильтративно-пролиферативной, подтверждая высокую эффективность метода. В проведенных исследованиях эффективности фотодинамической терапии с активацией эндогенных и/или экзогенных порфиринов (10–20% аласенс* аппликационно под окклюзионную повязку с экспозицией 1,5–2 ч) и последующее облучениее светом длиной волны 630 нм в дозе 36 Дж/см^2 курсом 4–10 сеансов 1 раз в 7–14 дней приводило к регрессу клинических симптомов у 83,8% больных.

ПРОФИЛАКТИКА

Больным розацеа необходимо соблюдать соответствующую диету и образ жизни. Для профилактики приливов крови к лицу следует воздержаться от алкоголя, очень горячих напитков и пищи, острых и пряных блюд. По той же причине нежелательны посещения бани и сауны, работа на открытом воздухе или в условиях повышенной температуры. Домохозяйкам полезно сократить время пребывания у плиты, особенно выпечки на открытом огне или в духовке. При выполнении физических упражнений следует избегать положений с опущенной головой и поднятия тяжестей. Летом в жару желательно закрывать лицо широкополой шляпой

и использовать фотозащитные кремы, зимой защищать лицо от мороза и сильного ветра.

В связи с хроническим рецидивирующим упорным течением розацеа больным рекомендуют последовательное комплексное применение терапевтических и профилактических мероприятий, включая диетотерапию, ограничение спиртосодержащих продуктов, прием слегка охлажденной пищи, исключение раздражающих косметических средств, использование холодных протираний, влажновысыхающих компрессов с дезинфицирующими растворами, фотопротекторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Адаскевич В.П. Акне вульгарные и розовые. — М.: Медицинская книга; Н. Новгород: НГМА, 2005. — 160 с.

Акне и розацеа / Под ред. Н.Н. Потекаева. — М.: БИНОМ, 2007. — 216 с.

Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С. Практическая дерматокосметология: Учеб. пособие. — М.: Медицина, 2003. — С. 270–277.

Бутов Ю.С., Акилов О.Е. Клинические особенности и вопросы классификации демодикоза кожи // Рос. журн. кож. и венер. бол. — 2003. — № 2. — С. 53–58.

Бутов Ю.С., Демина О.М., Васенова В.Ю., Школьников М.М. К вопросу о патогенезе, клинике и терапии розацеа // Клин. дерматолог. и венерол. — 2006. — № 2. — С. 95–97.

Бутов Ю.С., Демина О.М. К вопросу лазерной терапии телеангиэктазий. // Рос. журн. кож. и венер. бол. — 2006. — № 2. — С. 53–57.

Галкина О.А. Применение широкополосного импульсного светового излучения при лечении пациентов с розацеа: Дис. ... канд. мед. наук. — М.,2007. — 135 с.

Им И.С. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем / Под ред. Кубановой А.А., Кисиной В.И. — М.: Литтерра, 2005. — С. 387–390.

Карлова В.В., Котельникова И.В., Чеботарев В.В., Попов С.П. Пилобакт в лечении розацеа // Вопросы дерматологии, косметологии, клинической микологии и ЗППП: Сборник трудов юбилейной конференции / Под ред. проф. Ю.С. Бутова. — М.: РГМУ, 2005. — С. 89–91.

Курдина М.И., Потекаев Н.Н., Потекаев С.Н., Львов А.Н. Современные представления о патогенезе розацеа // Вестн. дерматол. и венерол. — 1998. — № 2. — С. 16–21.

Молочков А.В., Синькевич Е.Р., Цодиков Г.В., Матевосов Д.Ю. Роль Helicobacter pylori в этиопатогенезе розацеа // Тезисы материалов V Научно-практической конференции «Терапия социально значимых заболеваний в дерматовенерологии. Новые лекарственные препараты и средства в дерматологии и косметологии». — М., 2005. — С. 94–95.

Потекаев Н.Н. Плазмаферез в терапии розацеа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999. — 18 с.

Разнатовский К.И., Алиев Ф.А. Дезинтеграция центральных представительств вегетативной нервной системы у больных розацеа // Тезисы материалов V Научно-практической конференции «Терапия социально значимых заболеваний в дерматовенерологии. Новые лекарственные препараты и средства в дерматологии и косметологии». — М., 2005. — С. 130–131.

Русак Ю.Э., Черняк А.Я., Солоница Л.П., Бергер В.В., Шепилова И.В., Князева Г.П. Helicobacter pylori у больных розацеа // Вестн. дерматол. и венерол. — 2002. — № 1. — С. 34–35.

Рыжкова Е.И. Клинико-морфологические особенности, патогенез и лечение розацеа: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., — 1976.

Самгин М.А., Монахов С.А. Новое в патогенезе и терапии угревой болезни // Вестн. дерматол. и венерол. — 2003. — № 2. — С. 31–38.

Сергеев Ю.В., Черкасова М.В. Клинический опыт и отдаленные результаты лечения больных розацеа орнидазолом (тиберал) // Тезисы материалов V Научно-практической конференции «Терапия социально значимых заболеваний в дерматовенерологии. Новые лекарственные препараты и средства в дерматологии и косметологии». — М., 2004. — С. 167–168.

Синькевич Е.Р., Молочков А.В., Цодиков Г.В., Матевосов Д.Ю. Роль Helicobacter pylori в этиопатогенезе розацеа и использование нового метода терапии данной патологии // Тезисы материалов IX Всероссийского съезда дерматовенерологов. — М., 2005. — Т. 1. — С. 97.

Ситникова Т.А., Платонова Е.Г., Никипелова Е.Л. Розацеа — профилактика и лечение с использованием метода криотерапии // Новые технологии в дерматовенерологии: Сборник научных трудов, посвященный 55-летию дерматовенерологической службы Челябинской области. — Челябинск, 2001. — С. 145–146.

Черняк А.Я. Особенности клиники и лечения розацеа, ассоциированной с хеликобактерной инфекцией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Тюмень, 2002.

Шугинина Е.А., Потекаев Н.Н., Озерова Р.В. Вильпрафен в терапии розацеа // Вести. дерматол. и венерол. — 2001. — № 2. — С. 52–53.

Altinyazar H.C., Koca R., Tekin N.S., Esturk E. Adapalene vs. metronidazole gel for the treatment of rosacea // Int J. Dermatol. — 2005. — Mar. — Vol. 44(3). — P. 252–255.

Buechner S.A. Rosacea // Dermatology. — 2005. — Vol. 210(2). — P. 100–108.

Butterwick K.L., Butterwick L.S., Han A. Laser and light therapies for acne rosacea // J. Drugs Dermatol. — 2006. — Jan. — Vol. 5(1). — P.35–39.

Diamantis S., Waldorf H.A. Rosacea — clinical presentation and pathophysiology // J. Drugs Dermatol. — 2006. — Jan. — Vol. 5(1) — P.8–12.

Georgala S., Katoulis A.C., Kylafis G.D. et al. Increased density of Demodex folliculorum and evidence of delayed hypersensitivity reaction in subjects with papulopustular rosacea // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. — 2001. — Sep. — Vol. 15(5). — P. 441–444.

Herr H., You C.H. Relationship between Helicobacter pylori and rosacea: it may be a myth // J. Korean Med. Sci. — 2000. — Oct. — Vol. 15(5). — P. 551–554.

Forton F., Germaux M.A., Brasseur T. et al. Demodicosis and rosacea: epidemiology and significance in daily dermatologic practice // J. Am. Acad. Dermatol. — 2005. — Jan. — Vol. 52(1). — P. 74–87.

Lonne-Rahm S., Nordlind K., Edstrom D.W., Ros A.M., Berg M. Laser treatment of rosacea: a pathoetiological study // Arch. Dermatol. — 2004. — Nov. — Vol. 140(11). — P. 1345–1349.

Nazir S.A., Murphy S., Siatkowski R.M., Chodosh J., Siatkowski R.L. Ocular rosacea in childhood // Am. J. Ophthalmol. — 2004. — Jan. — Vol. 137(1). — P. 138–144.

Phillips T.J. An update on the safety and efficacy of topical retinoids // Cutis. — 2005. — Feb. — Vol. 75(2 Suppl). — P. 14–22, 24; discussion 22–23.

Romanowicz M., Stephenson J.J., Del Rosso J.Q., Lenhart G. Healthcare utilization and costs of patients with rosacea in an insured population // J. Drugs Dermatol. — 2008 Jan. — Vol. 7(1). — P.41–9.

Weston W.L., Morelli J.G. Steroid rosacea in prepubertal children // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. — 2000. — Jan. — Vol. 154(1). — P. 62–64.

Zandi S., Shamsadini S., Zahedi M.J., Hyatbaksh M. Helicobacter pylori and rosacea // East Mediterr. Health J. — 2003. — Jan–Mar. — Vol. 9(1–2). — P. 167–171.

Глава 18

Липоидный некробиоз

Липоидный некробиоз (дислипоидоз кожный, некробиоз липоидный диабетический, болезнь Урбаха–Оппенгейма, псевдосклеродермиформный симметричный хронический гранулематоз Готтрона) – хронический дерматоз с упорным течением, связанный с микроциркуляторными и метаболическими нарушениями [Петрова У.Н., 2000; Самсонов В.А., 2002], приводящими к деструкции соединительной ткани и отложению липидов в местах дегенерации коллагена [Жунусова Г.А., 1991; Бутов Ю.С. и др., 2003].

В 1929 г. M. Oppenheim и в 1932 г. H. Urbach описали клиническую и гистологическую картины генетически обусловленного заболевания у двух больных с нарушением метаболизма углеводов. Заболевание назвали «*dermatitis atrophicans maculosa lipoides diabetica*», а позже – «*necrobiosis lipoidica*», «*seu diabetica*». В настоящее время термин «*necrobiosis lipoidica*» («липоидный некробиоз») общепризнан, так как точно отражает сущность морфологических изменений, происходящих в очагах поражения.

Липоидный некробиоз может развиться в любом возрасте. Описаны случаи проявления этого дерматоза как у новорожденных, так и у лиц преклонного возраста [Лезвинская Е.М., 2000; Кривошеев А.Б., 2006; Петрова У.Н., 2000; Chorasak T. et al., 1967; Marchetti F et al., 2006].

Заболевание встречается у лиц обоего пола, но есть данные о преимущественном поражении липоидным некробиозом лиц женского пола [Сидельникова М.В., Златкина А.Р., 1977; Абрамова Е.А., 1985; Findlay C.H., 1981]. Сообщают о родственных случаях липоидного некробиоза, что предполагает генетический характер наследования заболевания.

Этиология и патогенез

Этиология заболевания не выяснена. Патогенез, по мнению большинства исследователей, связан с микроциркуляторными и метаболическими нарушениями, в том числе гормонального, углеводного и липидного обмена, с формированием микроциркуляторных расстройств [Абрамова Е.А., 1985; Шапошников О.К., Хазизов И.Е., 1985].

Сочетание липоидного некробиоза с сахарным диабетом, по данным разных авторов, отмечают у 26–67% больных. Липоидный некробиоз без сахарного диабета, как самостоятельное заболевание, отмечают в 10–50% случаев [Каламкарян А.А., Сыч Л.И., 1963; Абрамова Е.А., 1985; Hatsis J. et al., 1983; Самсонов В.А., 2002]. Есть предложение для липоидного некробиоза с нарушением углеводного обмена применять термин «диабетический липоидный некробиоз», а без диабета – «гранулематозный липоидный некробиоз» [Gotz H., 1983].

С увеличением числа больных сахарным диабетом возросло и число пациентов с липоидным некробиозом, у которых в ряде случаев в очагах поражения диагностировали перерождение тканей в злокачественный процесс [Santos-Juanes J. et al., 2004; Vanhooteghem O. et al., 2005; McIntosh B.C. et al., 2005; Lim C et al., 2006]. Эти данные заставляют пересмотреть точку зрения клиницистов на липоидный некробиоз как на дерматоз с доброкачественным течением и включить его в группу заболеваний, требующих тщательного диспансерного контроля.

На важную роль гиперлипидемии в развитии липоидного некробиоза одним из первых указал A. Boldt (1939). В последующие годы было установлено, что при липоидном некробиозе повышается содержание различных компонентов (включая триглицериды, общие липиды, холестерин, свободные жирные кислоты и β-липопротеиды, лизофосфатидилхолин, липопротеины низкой и очень низкой плотности) и снижается концентрация фосфатидилхолина и липопротеинов высокой плотности [Жунусова Г.А., 1981; Лезвинская Е.М., 2000; Самсонов В.А., 2002; Ильина Т.А., 2004]. Известно, что возможность развития патологического процесса в сосудистой стенке во многом определяется функциональными особенностями сосудистого эндотелия, которые, в свою очередь, зависят от физико-химических свойств клеточных мембран, в состав которых входят фосфолипиды, жирные кислоты и триглицериды.

Важное патогенетическое значение при развитии диабетических ангиопатий имеют дислипидемии [Добров Д.Г., 1983; Спесивцева В.Г. и др., 1983]. Диабетические ангиопатии рассматривают как полипатогенетическое нарушение и как проявление, а не осложнение сахарного диабета. Липоидный некробиоз понимают как дерматопатологический признак нарушений углеводного обмена диабетического генеза в форме микроангиопатий даже при отсутствии клинических и микроморфологических признаков [Бабаянц Р.С., 1973; Шапошников О.К., Хазизов И.Е., 1985; Bandona P. et al., 1981]. Причиной возникновения сосудистой патологии может быть активация свободнорадикальных процессов в липидах клеточных мембран, усугубляемая гипоксией.

При анализе показателей хемилюминесценции липопротеидов низкой и очень низкой плотности (апо-В-липопротеидов) в сыворотке крови и спектрофлюорометрии оснований Шиффа в сыворотке и коже больных липоидным некробиозом впервые была обнаружена активация процессов перекисного окисления липидов [Акимов В.Г. и др., 1991]. Об этом свидетельствовало выраженное повышение (в 2,4 раза) способности липидов к перекисному окислению (у больных липоидным некробиозом — 310±56,79 фотонов в секунду, а у здоровых — 134±18,8), скорости окисления липидов (1,9±0,26 и 0,8±0,17 ЕД соответственно), количества боковых радикалов ненасыщенных жирных кислот (29,2±8,97 и 10,26–2,79 см^2 соответственно). Антиоксидантная активность, напротив, снижена и составляет у больных 0,46±0,41 ЕД, у здоровых — 0,62±0,1 ЕД.

Активация процессов перекисного окисления липидов у больных липоидным некробиозом до лечения подтверждена результатами исследований флюоресцирующих конечных продуктов — оснований Шиффа. В сыворотке крови больных этот показатель составил 45,78±7,45 ЕД и был в 1,8 раза выше, чем у здоровых (26,67±1,16 ЕД). Наиболее выраженное повышение (в 4,2 раза) содержания оснований Шиффа обнаружено в пораженной коже: у больных — 682±8,08 ЕД, у здоровых — 161±3,68 ЕД.

Максимальные изменения показателей перекисного окисления липидов обнаружили у больных с длительно существующим липоидным некробиозом, протекающим с изъязвлением, при значительной распространенности патологического процесса. Минимальные изменения наблюдали при небольшой давности заболевания и малом количестве высыпаний. Среди параметров, характеризующих состояние перекисного окисления липидов, тяжесть течения дерматоза была

связана со способностью липидов к перекисному окислению (высота медленной вспышки), отражающей глубину нарушений этих процессов в большей степени, чем другие показатели хемилюминесценции [Акимов В.Г. и др., 1991].

При исследовании состояния липидного обмена у больных до лечения было обнаружено выраженное повышение концентрации триглицеридов в сыворотке крови (2,5±0,27 ммоль/л, тогда как у здоровых — 0,75±0,25 ммоль/л), общих липидов (соответственно 7,4±0,54 г/л и 4,3±0,31 г/л), холестерина (5,2±0,16 ммоль/л и 5,0±0,2 ммоль/л) и β-липопротеидов (4,4±0,33 г/л и 4,0±0,21 г/л) [Акимов В.Г. и др., 1991].

Эти результаты предполагают однонаправленность нарушений липидного обмена и перекисного окисления.

Определенный интерес представляет изучение структурно-функционального состояния клеточных мембран, проведенное Т.А. Ильиной [2004] на мембранах эритроцитов, так как они отражают общие принципы структуры мембран клеток организма, а также постоянно находятся в биохимическом взаимодействии со всеми органами и тканями организма.

Распределение больных по клиническим проявлениям было следующим:

- классическая форма липоидного некробиоза — 54%;
- пятнисто-бляшечная — 30%;
- ксантомоподобная — 6%;
- кольцевидная — 10%.

Площадь поражения у 92% больных не превышала 9%, а у больных ксантомоподобной формой (8%) варьировала от 20 до 50%.

По сопутствующей патологии больные были разделены на две группы: в первой группе (69,6%) диагностирована патология пищеварительного тракта и гепатобилиарной системы, во второй группе (30,4%) — без соматической отягощенности.

В ходе исследования обнаружили, что у пациентов с липоидным некробиозом и патологией печени или поджелудочной железы достоверно повышена концентрация общего холестерина 8,4±0,6 ммоль/л, триглицеридов 4,13±0,3 ммоль/л (у здоровых — 7,85±0,16) и активность трансаминаз (аланинаминотрансферазы — 46,7±2,1 ЕД/л и аспартат аминотрансферазы — 44,7±3,1 ЕД/л), что можно объяснить нарушением функционального состояния гепатоцитов и деструктивными процессами в клетках кожи. У больных с сахарным диабетом 2-го типа отмечали более упорное течение дерматоза, чем у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Эти данные подтверждают наличие корреляционных связей между биохимическими параметрами, активностью кожного процесса и соматической отягощенностью. Повышенная концентрация общего холестерина в обеих группах свидетельствует о различной степени нарушения функционального состояния гепатоцитов.

При исследовании спектра липидов в сыворотке крови и мембранах эритроцитов до лечения у больных I и II групп установлено достоверное увеличение концентрации фосфолипидов, свободного холестерина, неэстерифицированных жирных кислот, триглицеридов, эфиров холестерина в сыворотке крови, что свидетельствует о гиперлипидемии в активной фазе и общности биохимических процессов. Во II группе обнаружен выраженный дисбаланс в системе липолиз–липосинтез, приводящий к частой диссеминации кожного процесса.

Высокое содержание всех фракций липидов в сыворотке отражает гиперлипосинтетическую направленность метаболизма липидов и, вероятно, связано с неполноценной утилизацией липидов и углеводов.

При анализе показателей липидов мембран эритроцитов было обнаружено в обеих группах снижение концентрации фосфолипидов и свободного холестерина, увеличение содержания эфиров холестерина. Этот процесс, по-видимому, связан с высокой текучестью и деформацией мембран, что ведет к повышению

этих фракций в сыворотке и дальнейшему накоплению их в тканях, обусловливая формирование патологического процесса.

При анализе содержания фосфолипидов в сыворотке крови у больных I и II группы исследователи отметили увеличение концентрации лизофосфатидилхолина и сфингомиелина. В I группе наблюдались увеличенное содержание сфингомиелина и фосфатидилэтаноламина и низкая концентрация фосфатидилхолина по отношению ко II группе. При оценке фосфалипидов мембран эритроцитов до лечения в обеих группах исследователи отметили снижение концентрации фосфатидилэтаноламина и увеличение концентрации сфингомиелина, фосфотидилхолина. Увеличение в сыворотке концентрации лизофосфатидилхолина и сфингомиелина указывает на накопление цитотоксических продуктов и нарушение микроциркуляторных процессов в коже, создавая условия для формирования некробиотических реакций коллагеновой ткани.

Клиническая картина

Липоидный некробиоз начинает развиваться чаще на голенях или лодыжках, но в процесс могут вовлекаться различные участки кожного покрова на голове, кистях, предплечьях, плечах, бедрах, туловище. Тем не менее у большинства пациентов липоидным некробиозом поражены нижние конечности (рис. 18-1). Это можно объяснить, вероятно, тем, что при диабете патологические изменения первоначально происходят в мелких сосудах именно нижних конечностей. На коже появляются узелковые или пятнистые элементы величиной, как правило, с чечевицу или крупнее. Цвет их самый различный: от цвета нормальной кожи до желтовато-красноватого, красновато-коричневого, красновато-фиолетового, сиреневого и красного. Границы элементов относительно четкие, очертания варьируют от округлых до неправильных, на поверхности может быть легкое



Рис. 18-1. Липоидный некробиоз, классическая форма (наблюдение проф. Ю.С. Бутова).

шелушение, а в основании при пальпации определяют небольшую инфильтрацию. Исход процесса завершается деструктивными изменениями в виде эрозий или язв с последующим рубцеванием (рис. 18-2) [Каламкарян А.А., Сыч Л.И., 1963; Degos R. et al., 1949; Muller S.A., Winkelmann R.K., 1966].

Пятнистые, узелковые элементы в результате периферического роста постепенно сливаются, образуя бляшки, возвышающиеся над поверхностью кожи. Бляшки округлые, овальные, полициклических очертаний, диаметром 2–5–10 см и более. Периферическая часть бляшек окрашена в красновато-буроватый, красновато-сиреневый цвет; центральная, несколько западающая, обычно желтая, желтовато-буроватая, желтовато-коричневатая, иногда — неравномерно пестрая с зонами синюшно-фиолетового и буровато-коричневатого цвета. Нередко на поверхности бляшек отмечают многочисленные древовидно ветвящиеся телеангиэктазии, различные по ширине и, как правило, отсутствующие в начальных стадиях заболевания. По мере прогрессирования болезни центральная часть бляшек все более западает, кожный рисунок сглаживается, инфильтрация, определяемая в начальной стадии, заметно уменьшается, при пальпации определяют склеродермоподобное уплотнение. Кожа сморщивается, появляются характерный блеск и изменения, напоминающие таковые при склеродермии. Постепенно формируется атрофия, иногда рубцовая. В некоторых случаях в центральных участках бляшек образуются изъязвления, чаще в результате травматизации. Язвы, как правило, поверхностные, содержат скудное серозное или серозно-геморрагическое отделяемое, имеют полициклические очертания и фестончатые края. В исключительных случаях язвы могут достигать значительных размеров. Приведенная клиническая картина дерматоза соответствует клинической картине липоидного некробиоза классической формы, описанной Oppenheim (1929). Заболевание развивается на фоне существующего сахарного диабета (чаще инсулинозависимого) средней



Рис. 18-2. Липоидный некробиоз, рубцовая атрофия (наблюдение проф. Ю.С. Бутова).

и тяжелой степени [Добронравов В.Н., 1964; Сидельникова М.В., Златкина А.Ф., 1977; Абрамова Е.А., 1985].

Липоидный некробиоз может проявляться и в виде очагов поражения, напоминающих кольцевидную гранулему. Эту форму липоидного некробиоза впервые описали R. Degos и соавт. (1949). Высыпания чаще локализованы в дистальных отделах верхних конечностей, в области кистей, лучезапястных суставов, реже — на лице, шее, туловище. Очаги кольцевидные или в виде незамкнутых колец диаметром 2–5 см. Они возвышаются над поверхностью кожи, имеют розоватый цвет (рис. 18-3).

Нередко поражения при липоидном некробиозе носят склеродермоподобный характер. Очаги локализованы преимущественно на нижних конечностях. Высыпания чаще единичные, расположенные симметрично, округлые или овальные, размером от 1×2 см до 7×9 см, с четкими границами, цвета слоновой кости или желтоватые. Поверхность очагов гладкая, кожный рисунок сглажен, волосы отсутствуют (рис. 18-4). Кожа над очагами поражения в складки не собирается, при пальпации плотная на ощупь, по периферии очагов нередко определяется фиолетовое кольцо [Абрамова Е.А., 1985].

Приблизительно у $^1/_4$ больных регистрируют клиническую картину поверхностно-бляшечной разновидности липоидного некробиоза. Эта форма характеризуется наличием на коже множественных (реже одиночных) бляшек, расположенных, как правило, симметрично на обеих голенях, реже — на предплечьях, плечах. Бляшки округлые, овальные или неправильной формы, с фестончатыми краями, диаметром от 1–2 до 7 см и более. В зависимости от давности дерматоза цвет очагов поражения варьирует от синюшно-розового до синюшно-красного с желтоватым оттенком. Кожа в очагах поражения несколько инфильтрирована, плотная при пальпации, в ряде случаев элементы выступают над уровнем здоровой кожи. У некоторых больных на очагах поражения бывает мелкопластинчатое шелушение [Абрамова Е.А., 1985; Puchol R.J., 1955].



Рис. 18-3. Липоидный некробиоз по типу кольцевидной гранулемы (наблюдение проф. Ю.С. Бутова).



Рис. 18-4. Липоидный некробиоз, склеродермоподобный (наблюдение проф. Ю.С. Бутова).

В литературе приводят описания редких форм липоидного некробиоза. К ним относят мелкопапулезную форму заболевания [Машкиллейсон Н.А., Зайцева С.Ю., 1980], папулонекротический вариант дерматоза [Findlag G.H. et al., 1989], пятнистый тип, типа стойкой возвышающейся эритемы [Абрамова Е.А., 1985]. Выделяют форму саркоидоподобного типа [Владимиров В.В., 1971; Бабаянц Р.С. и др., 1973]. Встречают высыпания липоидного некробиоза типа узловатой эритемы [Thiers H., Colomb D., 1953], панникулита [Cordero A.A., Corti R.N., 1957], пурпурозный пигментный ангиодерматит Фавра–Ше [Торсуев Н.А., 1967; Degos R. et al., 1962].

Возможен переход одной формы липоидного некробиоза в другую, например, отмечали переход поверхностнобляшечного дерматоза в склеродермоподобный, а папулезного — в поверхностнобляшечный и кольцевидный. Встречают сочетания разных клинических вариантов липоидного некробиоза у одного и того же больного. Поверхностнобляшечный дерматоз может сочетаться с высыпаниями типа кольцевидной гранулемы и с пятнистой формой заболевания. Нередко поражения кожи, сходные со склеродермией, и очаги типа кольцевидной гранулемы могут одновременно быть у одних и тех же пациентов. Эти наблюдения подтверждают, что клинические разновидности липоидного некробиоза — варианты одного процесса [Владимиров В.В., 1971; Абрамова Е.А., 1985].

Обнаружена своеобразная закономерность локализации, числа и размера высыпаний в зависимости от наличия сопутствующего сахарного диабета [Абрамова Е.А., 1985]. Так, при сахарном диабете средней тяжести и тяжелой форме заболевания наблюдают чаще крупные единичные очаги поражения, локализованные, как правило, на голенях, стопах, реже — на бедрах. У лиц, не больных диабетом, высыпания мелкие, множественные, расположенные не только на нижних конечностях, но и на туловище, верхних конечностях, лице.

Обнаружена некоторая взаимосвязь характера клинических проявлений липоидного некробиоза с изменениями углеводного обмена. Склеродермоподобный, поверхностнобляшечный дерматозы, а также дерматоз типа кольцевидной

гранулемы могут развиваться как на фоне сахарного диабета различной степени тяжести, сопровождающегося нарушением толерантности к глюкозе, так и при отсутствии нарушений углеводного обмена. Редко встречающиеся формы липоидного некробиоза, например папулезная, пятнистая, папулонекротическая, саркоидоподобная, протекают в основном без каких-либо нарушений углеводного обмена [Абрамова Е.А., 1985].

Клиническая картина липоидного некробиоза многообразна, что затрудняет его классификацию. Наличие или отсутствие сахарного диабета не предопределяет клинического течения липоидного некробиоза. Однако установлено преобладание определенных изменений (на голенях в виде одиночных очагов с атрофией и нередко с изъязвлением) при сочетании с инсулинозависимым и инсулинонезависимым сахарным диабетом в виде множественных элементов на верхней половине туловища [Самсонов В.А., Авраменко В.А., 1991].

Предложено выделять 2 формы липоидного некробиоза — часто встречающуюся и редко встречающуюся, с 10 вариантами клинического течения [Самсонов В.А., Авраменко В.А., 1991].

- Часто встречающийся липоидный некробиоз.
  - ◊ Классический вариант.
  - ◊ Склеродермоподобный вариант.
  - ◊ Типа кольцевидной гранулемы.
  - ◊ Пятнисто-папулезно-бляшечный вариант.
- Редко встречающийся липоидный некробиоз.
  - ◊ Ксантоматозный вариант.
  - ◊ Типа возвышающейся стойкой эритемы.
  - ◊ Типа СКВ.
  - ◊ Типа злокачественного атрофического папулеза (болезнь Дегоса).
  - ◊ Саркоидоподобный вариант.
  - ◊ Папулонекротический вариант.

Патогистологически принято выделять два типа изменений: некробиотический и гранулематозный.

При некробиотическом типе в глубоких отделах дермы выражены очаги некробиоза коллагеновых волокон с локализованным вокруг них воспалительным инфильтратом, состоящим из лимфоцитов, гистиоцитов и фибробластов (рис. 18-5). Кроме того, можно наблюдать эпителиоидные и гигантские многоядерные клетки, скопления плазматических клеток, цитоплазма которых богата РНК. В кровеносных сосудах отмечают характерные признаки микроангиопатии: фиброз и гиалиноз стенок, частичную или полную облитерацию просветов сосудов [Жунусова Г.А., 1991; Самсонов В.А., 1999].

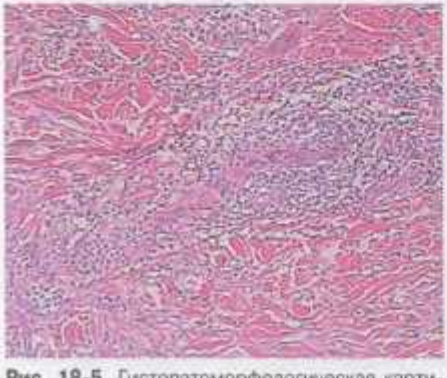


Рис. 18-5. Гистопатоморфологическая картина при некробиотической форме липоидного некробиоза (наблюдение проф. Ю.С. Бутова).

При гранулематозном типе очаги некробиоза выражены слабо, видны гранулемы, состоящие из гистиоцитов, эпителиоидных и гигантских клеток. Эпидермис обычно не изменен (рис. 18-6) [Самсонов В.А., 1999].

Рядом авторов выявлены гистологические особенности при типично- и атипично расположенных очагах, заключающиеся в меньшей выраженности альтерации сосудов и некробиотических изменений, меньшей тенденции к отложению липидов в атипично расположенных очагах поражения, но в большей сте-

пени выраженности реакции гигантских многоядерных клеток и в преобладании гранулематозной организации воспалительного инфильтрата [Самсонов В.А., 2002]. С помощью гистоморфологического исследования было установлено, что для типичного течения дерматоза характерны умеренный гиперкератоз, выраженный некробиоз коллагеновых волокон со значительным скоплением гистиоцитов, лимфоцитов, переходящие в периваскулярные инфильтраты, наличие признаков васкулита.

При атипичном течении обнаружены признаки дистрофии коллагеновых волокон с различной выраженностью периваскулярной лимфогистиоцитарной инфильтрации.

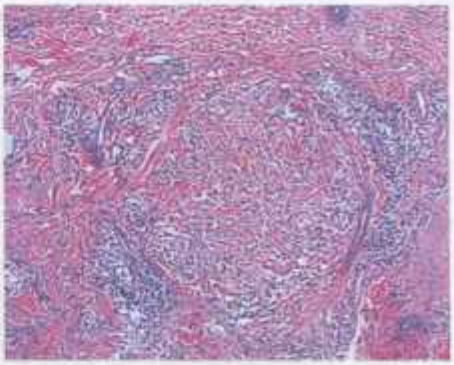


Рис. 18-6. Гистопатоморфологическая картина при гранулематозном типе липоидного некробиоза: очаги дистрофии коллагеновых волокон, скопления эпителиоидных клеток и лимфоцитов (увеличено в 100 раз) (наблюдение проф. Ю.С. Бутова).

Диагностика и дифференциальная диагностика

Диагноз основывают на клинических особенностях и результатах гистологического исследования. Заболевание следует дифференцировать от хронического прогрессирующего дискообразного гранулематоза Мишера–Ледера. Поражения кожи при этих заболеваниях почти идентичны. Диагностика зависит только от результатов гистологического исследования: при гранулематозе Мишера–Ледера не наблюдают характерных для липоидного некробиоза липоидных отложений в очагах фибриноидной дегенерации коллагена. По мнению У. Левера [1958], гранулематоз Мишера–Ледера представляет собой липоидный некробиоз, не сопровождающийся образованием липоидных отложений.

Следует отметить большое клиническое сходство склеродермоподобного липоидного некробиоза с бляшечной склеродермией на определенных стадиях развития процесса. При свежих очагах склеродермии коллагеновые пучки отечны и гомогенны. Воспалительный инфильтрат вызывает дегенерацию жировых клеток. Эластические волокна преждевременно изношенные, могут разрушаться. В старых очагах дерма значительно утолщена, коллагеновые пучки гипертрофированы, склерозированы и расположены компактно, воспалительный инфильтрат исчезает. В отличие от липоидного некробиоза, коллагеновые пучки не разрываются, очагов некробиоза коллагена не наблюдают. При окраске Суданом III или IV не выявляют липоидные зерна или их скопления.

Дифференцировать липоидный некробиоз от индуративной эритемы (болезнь Базена) не представляет затруднений. Помимо большого своеобразия клинических проявлений, внеклеточное расположение липоидных отложений в очагах фибриноидной дегенерации коллагена совершенно несвойственно выявляемым гистологически в дерме типичным туберкулоидным структурам при индуративном туберкулезе кожи. Заболевание следует дифференцировать от кольцевидной гранулемы. При кольцевидной гранулеме не наблюдают сосудистых изменений, отложения липидов отсутствуют, не обнаруживают гигантских клеток (или они единичны), наблюдают атрофию, изъязвления эпидермиса. Несмотря на эти отличия, некоторые авторы считают, что заболевания сходны [Самсонов В.А., 1999].

Лечение

Лечение больных представляется сложной задачей из-за тяжелого течения липоидного некробиоза, системности поражения, сочетания с сахарным диабетом, поздней диагностики и отсутствия четко отработанных схем лечения.

При использовании бензафлавина* в качестве монолечения положительный клинический эффект был достигнут у 84% больных липоидным некробиозом [Самсонов В.А., 2002].

Разработанный О.К. Шапошниковым комплексный метод лечения включал диету с ограничением углеводов, бигуаниды как регуляторы утилизации глюкозы, теофиллин, улучшающий микроциркуляцию, витамин Е в течение 2–3 мес непрерывно; местно — втирание глюкокортикоидной мази под повязку. Комплексное лечение, разработанное Г.А. Петровой, включает пентоксифиллин (трентал*), эссенциале® в виде капельниц, наружно — террилин® [Петрова У.Н., 2000]. Л.М. Хачукова и соавт. [2002] наиболее значимый положительный эффект у 85% больных получили при сочетании лазеротерапии с тиклидом®, пиявок порошком (пиявит*), инозином (рибоксин*), полиеном, делая упор на коррекции реологических и коагулопатических нарушений.

Длительное лечение диизопропиламином (дипромоний*) в течение 6 мес привело к положительному эффекту у 92,8% пациентов [Самсонов В.А., 2002].

Успешное внутриочаговое введение глюкокортикоидов на ранних стадиях болезни проводили многие авторы [Лезвинская Е.М., 2000; Самсонов В.А., 2002; Головченко Д.Я., 2004].

Некоторые исследователи [Stanway A. et al., 2004; Basaria S. et al., 2003] отмечают быстрое заживление некробиотических язвенных дефектов на фоне лечения циклоспорином А, пентоксифиллином у больных липоидным некробиозом на фоне сахарного диабета.

Положительные результаты дает применение гипербарический оксигенации и воздействия магнитным инфракрасным лазером с частотой 5 Гц по 10 мин на очаги поражения или на сосудистый пучок (курс 10–15 сеансов) [Полякова Л.В., 1997].

Появились данные о применении псоралена в сочетании с ультрафиолетом спектра А, воздействия псорален ультрафиолетовым излучением зоны А с положительным эффектом [Marchetti F. et al., 2006; Beattie P.E. et al., 2006].

В комплексе лечения нами использованы фосфолипиды + глицирризиновая кислота (фосфоглив*), тиоктовая кислота (липамид*) и препараты с ангиопротективным действием (доксиум® и его аналоги, пентоксифиллин, компламин®, ксантинола никотинат и др.). Фосфоглив* назначали по 2 капсулы 3 раза в сут в течение 2 мес, тиоктовую кислоту — по 50 мг 3 раза в сутки — 1 мес. В качестве препаратов с ангиопротективным действием назначали доксиум® (по 500 мг 2 раза в сутки) или пентоксифиллин (по 400 мг 2 раза в сутки). Наружно на эритематозно-бляшечные элементы применяли мометазон (элоком*), метилпреднизолона ацепонат (адвантан*); на эрозивно-язвенные дефекты — актовегин*, солкосерил* [Бутов Ю.С., 2008].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Бутов Ю.С., Ильина Т.А., Вавилов А.М. Клинико-гистологические характеристики липоидного некробиоза // Рос. журн. кож. и венер. болезней. — 2003. — № 4. — С. 38–40.

Головченко Д.Я., Киселевский В.М. Липоидный некробиоз Урбаха // Український журнал дерматології венерології, косметології. — 2004. — № 1. — С. 34–35.

Жунусова Г.А. Значение патогистологических исследований в диагностике липидного некробиоза. Тезисы докладов девятого Всесоюзного съезда дерматовенерологов. — Алма-Ата, 1991. — С. 201–202.

Иванов О.Л. Диссеминированный перфорирующий липоидный некробиоз, пульс-терапия метипредом // Рос. журн. кож. и венер. болезней. — 2001. — № 6. — С. 27–29.

Кривошеев А.Б., Кривошеев Б.Н. Диссеминированная форма липоидного некробиоза // Рос. журн. кож. и венер. болезней. — 2006. — № 2. — С. 10–13.

Лезвинская Е.М. Клинические и диагностические особенности липоидного некробиоза // Рос. журн. кож. и венер. болезней. — 2000. — № 4. — С. 22–27.

Петрова У.Н. Случай липоидного некробиоза в детской практике // Рос. педиатр. журн. — 2000. — № 6. — С. 47–49.

Полякова Л.В. Применение гипербарической оксигенации при липоидном некробиозе // Бюл. гипербар. биологии и медицины. — 1997. — № 3. — С. 68–71.

Самсонов В.А. Липоидный некробиоз. Патогенез, клиника, лечение // Вестн. дерматологии и венерологии. — 2002. — № 1. — С. 13–19.

Хачукова Л.М., Самсонов В.А. Результаты лечения больных липоидным некробиозом с учетом выявленных нарушений системы гемостаза и реологии крови // Вестн. дерматологии и венерологии. — 2002. — № 2. — С. 4–6.

Basaria S., Braga-Basaria M. Necrobiosis lipoidica diabeticorum: response to pentoxiphylline // J. Endocrinol. Invest. — 2003. — Vol. 26. — P. 1037–1040.

Beattie P.E., Dawe R.S. Ibbotson S.H., Ferguson J. UVA1 phototherapy for treatment of necrobiosis lipoidica // Clin. Exp. Dermatol. — 2006. — Vol. 31. — P. 235–238.

Cioc A.M., Frambach G.E., Magro C.M. Light-chain-restricted plasmacellular infiltrates in necrobiosis lipoidica — a clue to an underlying monoclonal gammopathy // J. Cutan. Pathol. — 2005. — Vol. 32. — P. 263–267.

Kreuter A. et al. Fumaric acid esters in necrobiosis lipoidica: results of a prospective noncontrolled study // Br. J. Dermatol. — 2005. — Vol. 153. — P. 802–807.

Lim C., Tschuchnigg M., Lim J. Squamous cell carcinoma arising in an area of long-standing necrobiosis lipoidica // J. Cutan. Pathol. — 2006. — Vol. 33. — P. 581–583.

Macaron N.C., Cohen C., Chen S.C., Arbiser J.L. Oncogene is highly expressed in granulomatous skin disorders, including sarcoidosis, granuloma annulare, and necrobiosis lipoidica diabeticorum // Arch. Dermatol. — 2005. — Vol. 141. — P. 259–262.

Marchetti F., Gerarduzzi T., Longo F. et al. Maturity-onset diabetes of the young with necrobiosis lipoidica and granuloma annulare // Pediatr. Dermatol. — 2006. — Vol. 23. — P. 247–250.

McIntosh B.C., Lahinjani S., Narayan D. Necrobiosis lipoidica resulting in squamous cell carcinoma // Conn. Med. — 2005. — Vol. 69. — P. 401–403.

Narbutt J., Torzecka J.D., Sysa-Jedrzejowska A., Zalewska A. Long-term results of topical PUVA in necrobiosis lipoidica // Clin. Exp. Dermatol. — 2006. — Vol. 31. — P. 65–67.

Santos-Juanes J., Galache C., Curto J.R. et al. Squamous cell carcinoma arising in long-standing necrobiosis lipoidica // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2004. — Vol. 18. — P. 199–200.

Stanway A., Rademaker M., Newman P. Healing of severe ulcerative necrobiosis lipoidica with cyclosporin // Australas J. Dermatol. — 2004. — Vol. 45. — P. 119–122.

Tokura Y., Mizushima Y., Hata M., Takigawa M. Necrobiosis lipoidica of the glans penis // J. Am. Acad. Dermatol. — 2003. — Vol. 49. — P. 921–924.

Vanhooteghem O., André J., de la Brassinne M. Epidermoid carcinoma and perforating necrobiosis lipoidica: a rare association // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2005. — Vol. 19. — P. 756–758.

Глава 19

Расстройства пигментации приобретенного генеза

Цвет кожи человека определяется многими факторами — количеством и распределением пигментов, толщиной эпидермиса, состоянием рогового слоя, количеством и расположением кровеносных сосудов — и зависит от количества и размеров меланосом, содержания в них меланина, а также от скорости его деградации в кератиноцитах. Показано, что соотношение между кератиноцитами базального слоя и меланоцитами для всех рас постоянно и составляет 10:1. В состав пигментов, определяющих окраску кожи, входит гемоглобин, каротиноиды и меланин. Для клинической практики наибольшее значение имеют расстройства пигментации, связанные преимущественно с меланином. Последний играет роль солнечного фильтра, защищая кожу от ультрафиолетовых лучей. К наиболее важным меланиновым пигментам относят: эумеланин, придающий коже коричневый и даже черный цвет, и феомеланин, обеспечивающий более светлые тона от желтого до светло-коричневого. Меланин формируется при участии двух типов тирозиназы — TPRI-1 и TPRI-2 [Tyrozine Related Protein-1; -2). Активность тирозиназы определяет количество синтезированного пигмента.

Синтез меланина представляет собой сложный многоступенчатый процесс, который происходит в меланоцитах — клетках базального слоя эпидермиса. Меланоциты представляют собой крупные отросчатые клетки, залегающие на базальной мембране. В коже функционируют эпидермальные, фолликулярные и не содержащие пигмент (светлые) биполярные меланоциты. Пигменты накапливаются в меланосомах и синтезируются из аминокислоты тирозина путем серии последовательных окислительных реакций при участии ультрафиолетового облучения. По дендритным отросткам меланоцитов меланосомы постепенно мигрируют в соседние кератиноциты и, таким образом, распределяются в эпидермисе, определяя цвет кожи. В ходе естественной десквамации пигментсодержащие клетки поверхностного рогового слоя постепенно отшелушиваются. Полный жизненный цикл пигментсодержащей клетки составляет около 28 дней.

Общепринятой классификации нарушений пигментации кожи нет. По одной их условно подразделяют на факультативные (физиологические) и приобретенные (патологические), а также генетически обусловленные, не зависящие от воздействующих факторов. Приобретенные пигментации могут носить временный характер, возникая в зонах дерматоза и усиливаясь под воздействием различных факторов либо достаточно продолжительное время высту-

пая симптомом системного заболевания. По другой классификации различные изменения окраски кожи рассматривают как «дисхромии» или «меланодермии», классифицируя их на приобретенные и наследственные, первичные и вторичные, локализованные и генерализованные с различной степенью выраженности окраски (гипер-, гипо-, ахромии).

Патологическая окраска кожи, связанная с умеренным нарушением синтеза меланина, определяется термином «меланоз», принятым в международной практике и ВОЗ. В случае усиленного меланообразования, завершающегося выраженным изменением окраски кожи, патологический процесс называют гипермеланозом. Основными причинами возникновения гипермеланозов считают ультрафиолетовое облучение (52–63%); гормональные нарушения, воспалительные процессы (25–32%) и, наконец, беременность (18–24%).

Ультрафиолетовое облучение повышает активность меланоцитов, обеспечивая развитие гиперпигментации, которая напрямую зависит от времени воздействия и типа кожи. Локальное увеличение количества меланина в эпидермисе и дерме (гипермеланоз) приводит к появлению пигментных пятен наиболее часто на лице (у 95% пациентов) реже (37%) на кистях рук, у 10% в области декольте.

Под влиянием механических, химических или биологических повреждений развивается воспаление, обусловленное поступлением туда различных медиаторов, свободных радикалов, также стимулирующих активность меланоцитов и формирование поствоспалительной гиперпигментации.

Гиперпигментация кожи может быть вызвана длительным применением барбитуратов, псораленов, эстрогенов, амиодарона, фторурацила, препаратов хинолиновой группы и хронической алкогольной интоксикацией. Она может быть и результатом продолжительного контакта с одеждой из синтетических тканей и резиновыми изделиями, лазерного воздействия большой мощности. Между тем действие рентгеновских лучей вариабельно: в невысоких дозах они стимулируют пигментацию, в больших вызывают обратный эффект. Вслед за кратковременной меланостимуляцией наступает деструкция и распад меланоцитов.

Как уже было отмечено, гормональные изменения во время беременности тоже могут приводить к нарушениям пигментации. Так, как правило, во второй половине беременности формируется хлоазма и обширный гипермеланоз лица. С изменениями уровня прогестерона и эстрогенов также связывают возникновение обширных гиперпигментаций, но обычно это доброкачественное явление. Колебания уровня половых гормонов у женщин наблюдают также при приеме контрацептивов, в период менопаузы. Имеются сведения, что около 30% женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы, страдают меланозом. Между тем прекращение приема гормональных препаратов не всегда приводит к исчезновению гиперпигментации. С гистологической точки зрения это нарушение обусловлено накоплением меланина как в эпидермисе, так и в дерме. Количество активных меланоцитов остается в норме, однако их функциональная активность усиливается в результате стимулирующего эффекта гормонов. На синтез меланинов оказывают влияние и другие гормоны, включая адренокортикотропный, меланостимулирующий, соматотропный, тиреотропный, кортизол. В настоящее время активно изучают роль фермента нейтральной эндопептидазы в расстройствах пигментации. [Abedram E., Auberger P., Ortonne J.P. et al., 2000]. Не менее важное значение в синтезе меланина играют витамины B_1, B_2, С, пантотеновая кислота, медь, цинк, железо.

Возникающие под действием различных факторов в сложной системе ферментативно-гормональной регуляции нарушения ведут к развитию патологических состояний, один из признаков которых — гиперпигментация кожи (болезнь Аддисона, гемохроматоз, пеллагра, порфирии и др.). Существуют данные о том, что избыточное содержание пигментов может быть индуцировано гиста-

мином, хемотаксическими пептидами, производными фосфолипидов и другими биологически активными веществами. Специфическое аутоиммунное воспаление, которое возникает под их действием, приводит к атрофии эпидермиса и накоплению меланина в дерме. Показано также, что накопление пигментов в коже возможно при вирусных инфекциях, длительном контакте с различными аллергенами и токсическими веществами. Гибели клеток в генетически детерминированные сроки не происходит, что ведет к их накоплению, в том числе к повышенному содержанию меланоцитов в коже [Kowahara H. et al., 1996].

Необходимо обратить внимание врачей общей практики на то, что гиперпигментация кожи нередко может быть одним из первых симптомов патологического процесса внутренних органов и длительное время может доминировать в клинической картине болезни. Так, гиперпигментацию кожи можно наблюдать при заболеваниях сердечно-сосудистой системы (включая пороки, миксому сердца, сахарный диабет), патологии желудочно-кишечного тракта, печени, а также при нарушениях в ЦНС. При заболеваниях печени нарушения пигментации проявляются в виде серо-коричневых «грязных» пятен вокруг глаз и на скулах (наподобие крыльев бабочки). При изменении функции щитовидной железы нарушение пигментации кожи носит вариабельный характер от невыраженных участков гиперпигментации в области лица и шеи до депигментированных участков кожи; протекает по типу витилиго. Одна из особенностей нарушения пигментации при гипертиреозе – отсутствие пигментации слизистых оболочек. Дисхромия при почечной недостаточности – результат увеличения количества меланина в меланоцитах и кератиноцитах, а также в верхних слоях дермы. Хроническая почечная недостаточность способствует появлению грязно-серых и темно-коричневых пятен на коже век (особенно нижних), кистей рук и туловища.

Вместе с тем при патологии меланоцитарной системы изменения могут быть как количественными (уменьшение или увеличение количества меланоцитов или пигмента), так и качественными (клеточный и структурный атипизм, миграция меланоцитов в супрабазальные слои эпидермиса и/или в дерму). В первом случае, при избыточном синтезе меланина, клиническая картина соответствует гиперпигментации кожи, во втором случае имеют место доброкачественные или злокачественные новообразования кожи. В связи с этим очень важное значение придают качественной диагностике гиперпигментаций кожи и прежде всего исключению злокачественных пигментных новообразований кожи, среди которых особое внимание следует обращать на меланому. По данным исследователей, точность диагностики меланомы при визуальном осмотре пигментных новообразований составляет около 65% [Панова О.С. и др., 2004]. В современной практике дерматолога с целью диагностики более приемлемыми считают неинвазивные методы: ультразвуковое исследование, оптическую когерентную томографию, магнитно-резонансную томографию, многоспектральная томография, фотографирование всей поверхности кожи, дерматоскопия, система компьютерного анализа изображений, конфокальная сканирующая лазерная микроскопия, наконец, простое использование увеличительного стекла или ультрафиолетовое излучение лампы Вуда [Утц С.Р. и др., 1996; Панова О.С. и др., 2004].

Патология меланогенеза, бесспорно, может быть связана как с усилением функциональной активности меланоцитов и накоплением пигмента (гиперпигментация кожи), так и с подавлением и даже гибелью пигментных клеток, что приводит к формированию очагов гипо- и депигментации. Существуют данные, что гипопигментации встречаются в клинической практике значительно реже, чем гиперпигментации [Кошевенко Ю.Н., 2002]. Гипопигментации наблюдают при таких заболеваниях, как разноцветный лишай, лепра, сухая стрептодермия, атрофические изменения кожи при склеродермии; лейкодерма при вторичном и третичном сифилисе и др. Не следует упускать и возможность возникновения

гипопигментации после проведения косметических и дерматохирургических процедур (пилинги, шлифовки и т.д.). Развитие депигментации в очагах при таких дерматозах, как витилиго, невус Сеттона, красная волчанка, склеродермия, апигментная меланома, исследователи связывают с выраженной способностью иммунных комплексов повреждать наряду с другими клетками и меланоциты [Koh H. et al., 1983].

У большинства людей в течение жизни происходят различные нарушения пигментации кожного покрова и слизистых оболочек, что требует от них принятия решения в правильном выборе специалиста. Конечно, в основном пациенты обращаются к дерматологу или косметологу. Вместе с тем развитие в нашей стране института врача общей практики диктует необходимость представления исчерпывающей информации для них по поводу дерматозов, связанных с изменением окраски кожи.

В данной главе рассмотрены заболевания, обусловленные нарушением синтеза пигмента меланина в эпидермальных меланоцитах.

ГИПЕРМЕЛАНОЗЫ

К группе гипермеланозов относят заболевания, при которых вследствие нарушения синтеза и распределения меланина в той или иной степени усиливается пигментация кожи (болезнь Аддисона, базедова болезнь, болезнь Иценко–Кушинга, хлоазма, токсические меланодермии, отдельные синдромы и др.).

Болезнь Аддисона

В основе патологии лежит хроническая недостаточность функции коркового слоя надпочечников под влиянием различных заболеваний, включая туберкулез, амилоидоз, сахарный диабет, опухоли и др. Гиперпигментация кожи и слизистых – важный диагностический признак Аддисоновой болезни. Она обусловлена повышенным содержанием в коже и слизистых меланина, обусловленным недостаточностью поступления в организм гормонов коркового слоя надпочечников. Один из важных симптомов – выраженная гиперпигментация кожи, распространяющаяся по всей поверхности и имеющая разнообразные оттенки, от золотисто-коричневого до темно-бронзового. Особенно выражена интенсивность окраски в местах, не защищенных одеждой, соприкасающихся со складками одежды, в рубцах после травм и операций. Выделяется интенсивной пигментацией также область сосков, мошонка, область промежности, средняя линия живота, а также складки кожи ладоней и подошв, тыла пальцев, локтевых сгибов. На слизистой оболочке рта, половых органов, прямой кишки обнаруживают серые пятна. В процесс может вовлекаться конъюнктива глаз. Участки гиперпигментации на коже могут чередоваться с пятнами типа витилигинозных, с очагами выпадения пушковых волос. У ряда больных волосы приобретают более темную окраску.

Среди диагностических признаков болезни Аддисона выделяют следующие: постепенно нарастающая слабость, пониженная работоспособность, астения, отсутствие аппетита, тошнота, рвота (хлоропенический ее характер), боли в животе, нарушение стула, артериальная гипертензия, снижение уровня 17-гидрокси- и 17-кетокортикостероидов в суточной моче, а в сыворотке крови – кортизона, альдостерона, натрия, калия, сахара. Рентгенологически определяют кальцификацию надпочечников. Гистологические изменения неспецифичны. В эпидермисе (редко) и в верхних слоях дермы обнаруживают увеличение содержания пигмента.

Диагноз основывается на перечисленных клинических признаках, результатах лабораторных исследований.

При дифференциальной диагностике следует иметь в виду, что кожные гиперпигментации могут возникать вследствие обычного солнечного загара, малярии,

пернициозной анемии, тиреотоксикоза, пеллагры, цирроза печени, болезней иммунных комплексов, злокачественных новообразований, порфирии, а также при отравлениях мышьяком или серебром, пигментно-сосочковой дистрофии кожи, гипофизарной кахексии (болезнь Симмондса), меланодермической форме красного плоского лишая и др.

Мелазма (хлоазма)

Патогенез данного дерматоза обусловлен главным образом эндокринными расстройствами. Дерматоз относят к заболеваниям кожи из группы ограниченных меланодермий. Проявляется в виде четко очерченных пятен от желтого до темно-коричневого цвета, расположенных часто симметрично в области кожи лица (лоб, щеки, верхняя губа). Крайне редко пигментируются веки, подбородок. Величина пятен различна: нередко очаги мелазмы занимают кожу всего лица, щек. Субъективные ощущения отсутствуют. Явлений воспаления или шелушения кожи в области мелазмы тоже нет.

Причины возникновения мелазмы могут быть самыми различными: беременность, прием эстрогенных препаратов, соматическая патология, метаболические нарушения. Бесспорно, основной провоцирующий фактор — инсоляция [Скрипкин Ю.К., 2001]. При мелазме, связанной с беременностью, пигментируются не только лицо, но также соски и околососковые кружки молочных желез, белая линия живота, наружные половые органы. Обычно на третьем месяце беременности наблюдают пигментацию белой линии живота, особенно выраженную у блондинок. Пигментируется также и область вокруг пупка, с усилением к концу беременности. Мелазму у женщин можно наблюдать и при воспалительных заболеваниях половых органов (метриты, аднекситы и др.). У обоих полов мелазма может выявляться при заболеваниях печени (печеночные пятна), при гельминтозах, патологии щитовидной железы.

Бронзовый меланоз

Представляет собой особую разновидность меланоза, наблюдаемую в странах Азии у коренного населения и у живущих там европейцев. Гиперпигментация при этом меланозе располагается не только на коже лица и шеи, но и (реже) на коже груди. Окраска пятен темно-коричневая с характерным бронзовым оттенком. У европейцев после отъезда из этих районов интенсивность пигментации уменьшается и может исчезнуть полностью без лечения.

Дерматоз пигментный околоротовой Брока

В отдельную нозологическую форму этот гипермеланоз выделен был в 1923 г. Встречается почти исключительно у женщин средних лет, страдающих желудочно-кишечными заболеваниями, неврозами. Процесс начинается с появления нечетко очерченных пигментных пятен в окружности рта, как правило, симметричных. Аналогичные поражения могут находиться в области подбородка и носогубных складок. Течение длительное, интенсивность пигментации может меняться вплоть до полного ее исчезновения. Шелушение и зуд отсутствуют.

Пигментация лба линейная

Дерматоз характеризуется своеобразным нарушением пигментации кожи лица. Клинически проявляется полосовидной пигментацией кожи лба, доходящей до висков, а иногда захватывающей кожу щек и симметрично спускающейся на боковые поверхности шеи. Между гиперпигментированной линией и волосистой частью головы остается полоса нормальной кожи. Ширина полос редко превышает 1 см. Встречается дерматоз чаще у девушек, женщин; нередко может быть

первым клиническим симптомом тяжелых заболеваний ЦНС (опухоли мозга, сирингомиелия, нейросифилис, болезнь Паркинсона и др.).

Печеночные пятна

К разновидностям меланоза относят этот дерматоз, получивший свое название за светлую желто-бурую окраску, сходную с цветом печени. Пятна имеют различные размеры, неправильные очертания, гладкую поверхность. Локализация эфлоресценций самая различная, но наиболее часто они располагаются на боковых поверхностях груди, на животе и бедрах. Прогноз благоприятный.

Меланоз Риля

Заболевание относят к локализованным меланозам кожи. Встречается преимущественно у женщин 30–50 лет. Расстройство пигментации развивается после солнечного ожога, контакта с углеводородами, начинаясь с зуда, эритемы, слабого отека, после чего возникает пигментация темно-коричневого или аспидно-серого цвета в области висков, далее распространяясь на лоб, щеки, шею. Иногда пигментные пятна локализуются на слизистой оболочке щек, определяется желтая окраска конъюнктивы. При длительном течении заболевания в очагах поражения может появиться атрофия эпидермиса, нередко точечный фолликулярный гиперкератоз. Болезнь продолжается несколько лет.

Меланодермия Гоффманна–Габерманна

По своим клиническим признакам напоминает меланоз Риля. Неизменно сочетается с недостаточностью надпочечников. Возникает только у мужчин, имеющих контакт с продуктами перегонки каменного угля или нефти, под воздействием тепловых излучений и инсоляции. Начинается заболевание с поражения тыла кистей и предплечий, в дальнейшем поражая и лицо. На местах образовавшейся эритемы формируются различных оттенков пигментные пятна, похожие на меланоз Риля. Однако более выражен гиперкератоз, возможны фолликулиты, пузыри при контакте с углеводородами. Возникновение пигментаций на лице связывают с применением парфюмерных средств, содержащих примеси минеральных соединений.

Прогноз дерматоза относительно благоприятный.

Пойкилодермия сетчатая пигментная лица и шеи Сиватта

Встречается обычно у женщин 30–50 лет с функциональными расстройствами надпочечников или яичников. Пигментация более выражена, чем при меланозе Риля. Первоначальные симптомы (легкий зуд, преходящая эритема) сменяются симметричными высыпаниями красновато-коричневой окраски на боковых поверхностях шеи с переходом на область нижней челюсти, реже на верхнюю часть груди. Кожа становится сухой, с выраженными телеангиэктазиями, едва заметной атрофией. Прогноз благоприятный.

Меланодермии медикаментозные

Пигментация, связанная с приемом лекарств, в основном представляет собой косметическую проблему. Механизмы возникновения этих пигментных расстройств различны. За редким исключением такие изменения на коже не проявление аллергии на лекарственный препарат, но они оказываются базисом взаимодействия кожи с лекарством. К лекарственным средствам, обладающим пигментообразующими свойствами, относят: хлорпромазин, флюроурацил, арсеник, сильвер, эктрогенес, бусуефан, доксорубицин, цитоксан, голд, фенитон и др.

Пигментацию могут вызвать отложения в коже тяжелых металлов: висмута, мышьяка, ртути и др. Такой вид гиперпигментаций часто имеет серовато-голубой оттенок, поскольку вещества накапливаются в дерме.

Очаговый меланоз половых органов

При этом заболевании на половых органах или вокруг заднего прохода возникают пятна округлой или овальной формы, окрашенные в оттенки от светло-коричневого до черного. Диаметр пятен 5–15 мм. Болеют взрослые. Частота заболевания среди мужчин и женщин одинакова. Для диагностики дерматоза используют элюминесцентную микроскопию, биопсию (нет пролиферации меланоцитов). Лечение не требуется, однако необходимо наблюдение для исключения меланомы *in situ*.

Меланодермия актиническая

В результате целенаправленной стимуляции меланоцитов в коже, подвергнутой воздействию солнечных и искусственных ультрафиолетовых лучей, как мы уже упоминали, возникает изменение окраски кожи. Ее интенсивность зависит от генетического типа кожи, продолжительности облучения и длины волны. Почернение человеческой кожи после ультрафиолетового воздействия вызывают два различных фотобиологических эффекта: либо немедленный загар, либо отсроченный. Немедленный загар формируется под воздействием ультрафиолетовых лучей с длиной волны от 320 до 380 нм (зона А). Скорость немедленной реакции: потемнение кожи достигает максимума в течение 1–2 ч после воздействия и снижается между 3 и 24 часами после облучения. Отсроченный загар возникает под воздействием спектра лучей в диапазоне 290–320 нм. Поздний загар — процесс более замедленный и формируется спустя 48–72 ч после ультрафиолетового облучения. Хуже всего, с высокой вероятностью развития рака кожи, загорает кожа I и II типов (рыжие и блондины), сильно обгорая. Хорошо загорает, почти не обгорая, кожа III и IV типов (у большинства белых и смуглых людей). Кожа V и VI типов (азиаты, африканцы, американские индейцы) никогда не обгорает, но и проявлений загара на ней не видно, так как она исходно имеет интенсивный желтый, красный, темно-коричневый и черный цвет. В практической работе рекомендуем врачу использовать классификацию фототипов кожи по шкале Фицпатрика в модификации Д. Фултона, учитывающую расовые особенности ответа кожи на ультрафиолетовое излучение [Сажина Е., 2006].

Пигментация кожи мраморная Бушке–Эйхорна

Данная патология представляет собой сетчатую интенсивную гиперпигментацию кожи, возникающую на месте стойкой сетчатой гиперемии при длительном воздействии тепловых лечебных процедур (припарка, грелки), а также на производстве при работе в мартеновском цехе или при выпечке в быту.

Меланодермия паразитарная

Возникает при чесотке или педикулезе в местах наиболее распространенной локализации высыпаний, расчесов и при присоединении вторичной инфекции. Клиническая картина характеризуется полиморфизмом сыпей: на фоне пойкилодермической гиперпигментации в виде папуло-везикулезно-пустулезных элементов выделяются более интенсивно окрашенные пятна, полосы, экскориации и обесцвеченные рубцы. В запущенных случаях процесс приобретает генерализованный характер, уже не связанный с местами скопления паразитов. Пигментные пятна наблюдают даже на слизистых оболочках. Такие случаи рассматривают как внешние проявления так называемой болезни бродяг и расценивают как следствие

общих вегетативных и гормональных расстройств, вызванных хроническим генерализованным паразитарным процессом. Необходимо ликвидировать возбудителей заболевания.

Меланодермия кахектическая

Возникает при тяжелых хронических заболеваниях, которые сопровождаются выраженной кахексией: злокачественные опухоли, туберкулез, перитонит и т.д. Проявляется в виде грязно-коричневой окраски шеи, живота и половых органов. Некоторые авторы расценивают данное явление как абортивную форму болезни Аддисона и называют ее «аддисонизмом». При этом не наблюдают потемнения кожи лица, конечностей и отсутствуют высыпания на слизистых оболочках.

Поствоспалительные расстройства пигментации

Появление гиперпигментированных образований на коже нередко возникает после разрешения ряда дерматозов, включая атопический дерматит, экзему, красный плоский лишай, а также атипичную пигментную меланодермию. Преходящую дисхромию часто оставляют другие кожные, инфекционные, паразитарные поражения — к примеру, импетиго, эктима, фурункулы, герпес, псориаз, чесотка, педикулез и др. Гиперпигментированные пятна часто оставляют после себя вторичные сифилиды в виде лейкомеланодермии (ожерелье Венеры), когда на фоне гиперпигментации, чаще в шейно-воротниковой области, возникают гипопигментированные участки, образующие причудливый сетчатый, кружевной или мраморный рисунок. Вокруг рубцующихся гумм на коже (при третичном сифилисе) часто развивается гиперпигментация.

Синдром Нельсона

Синдром Нельсона может быть следствием билатеральной адреналэктомии у лиц с синдромом Кушинга и аденомы гипофиза (которая активно выделяет меланинстимулирующий гормон). Кроме того, очень редко встречается «эктопический АЕТН-синдром»: малигнизирующая опухоль неэндокринного происхождения может продуцировать меланинстимулирующий гормон или подобные ему другие гормоны с меланинстимулирующей активностью.

Дерматит Берлока

Это довольно часто встречающийся дерматит, обусловленный накоплением в коже псораленоподобных веществ, присутствующих в косметических средствах. После длительного солнечного или длинноволнового ультрафиолетового облучения часто в месте контакта кожи с фоточувствительным веществом возникает эритема, пузырь, а после разрешения формируется интенсивная гиперпигментация. Аналогичные реакции кожи можно наблюдать у лиц невысокого роста и у людей с пониженной способностью к загару. Многие растения содержат фурокумарины, при контакте с которыми возникает фитодерматит, принимающий причудливые конфигурации в виде линий и полос с интенсивной меланодермией, которая локализуется в основном на открытых участках кожи нижних конечностей, чаще у детей. К растениям, содержащим фурокумарины, кроме лайма можно отнести сельдерей, петрушку, зеленую морковь, укроп, инжир, пшеницу, клевер, лютик, пастушью сумку, ряску и др.

Эритема дисхромическая

Это хроническое прогрессирующее заболевание характеризуется голубоватой или пепельно-серой гиперпигментацией, локализуется чаще на туловище, верхних

конечностях, лице в виде очагов с четкими границами и размерами от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров в диаметре. Пятна могут сливаться, образуя полициклическую конфигурацию, иногда с эритематозным бордюром и инфильтрацией по периферии очага.

Врожденный дискератоз

Чаще встречается среди лиц мужского пола, проявляется в виде прогрессирующей, коричневого цвета, «крапчатой» гиперпигментации с телеангиэктазиями. Заболевание начинается в раннем детстве, первые признаки особенно заметны на шее, плечевом поясе, подбородке, груди. Также имеются рассеянные гипопигментированные пятна с атрофией, похожие на сосудистую атрофическую пойкилодермию. Это заболевание дифференцируют также с дерматомиозитом, пигментной ксеродермой, синдромом Блума, синдромом Ротмунда–Томсона, синдромом Вернера.

Меланоз Рехле и эритроз Брока

Это очаговая меланодермия, локализующаяся на лице, обусловленная повышенной фоточувствительностью и развитием воспаления. Провоцирующий фактор – косметические препараты. Обычно сочетается с телеангиэктазией и себореей.

Имеются данные, что к настоящему времени каких-либо специальных методов лечения гиперпигментаций не существует [Эрнандес Е.И., 2003]. Между тем исследователи [Олисова О.Ю. и др., 2006] выделяют три основных компонента при проведении лечения гиперпигментаций:

- ежедневное использование фармакопейных средств или космецевтиков с отбеливающим эффектом в периоды неактивного ультрафиолетового воздействия под контролем косметолога на протяжении достаточного количества времени;
- регулярное использование фотозащитных средств;
- профессиональные косметологические процедуры в условиях лечебного учреждения.

При первичных приобретенных гипермеланозах положительный эффект лечения наблюдают после устранения причины их возникновения. Вторичные гипермеланозы вообще не требуют лечения, поскольку они обычно нестойкие и постепенно разрешаются самопроизвольно в течение определенного времени.

ГИПОМЕЛАНОЗЫ

Развитие гипомеланозов может быть обусловлено генетическими (альбинизм), профессиональными (профессиональная лейкодерма) факторами, действием лекарственных средств (лекарственная лейкодерма), предшествующим воспалением кожи, а также комплексом не до конца изученных влияний (витилиго).

Витилиго

Данный дерматоз – самый частый дисмеланоз кожи: он встречается примерно у 1–4 % населения земного шара [Борисенко К.К. и др., 1999; Westernof W., 2000]. В отдельных регионах Средней Азии заболеваемость достигает 10% [Ваисов А.Ш., 1988]. Возникает это заболевание в любом возрасте у людей обоих полов. Имеются данные о росте заболеваемости витилиго среди детей, при этом в 25% случаев дерматоз начинается в первые 12 лет жизни, у половины больных – до 20-летнего возраста [Nordlend J.J., 1986; Зверькова Ф.В. и др., 2000].

Этиология и патогенез заболевания до настоящего времени изучены недостаточно. Некоторые исследователи определяют этот дерматоз как загадочную болезнь, характеризующуюся исчезновением эпидермальных и/или фолликулярных мела-

ноцитов в коже в результате воздействия неизвестных факторов [Ortonne J.P., Bose S.K., 1993]. Другие рассматривают дерматоз как общее психосоматическое заболевание со сложным патогенетическим механизмом [Кошевенко Ю.Н., 2002]. Установлены основные предрасполагающие и провоцирующие к болезни факторы. Так, показана роль дисфункции нервной системы, стрессовых факторов, хронических воспалительных заболеваний урогенитального тракта [Рюмин Д.В., Баткаев Э.А., 2005], внутренних органов, дефицита меди и цинка в крови, интоксикаций, нарушения функции желез внутренней секреции, иммунной системы, наследственной предрасположенности [Grims P.E. et al., 1996; Борисенко К.К., Кошевенко Ю.Н., 2002]. Однако механизм депигментации при витилиго по-прежнему остается неустановленным.

Основные клинические признаки витилиго вне зависимости от пола и возраста больных — это депигментированные пятна различных размеров и конфигураций, склонные к медленному периферическому росту и слиянию, иногда вплоть до универсального поражения кожи, нередко окруженные пигментированным венчиком, с излюбленной локализацией на конечностях, перифокально в зонах естественных отверстий, а также на любых других участках кожного покрова. Для витилигинозных очагов характерны четкие границы, молочно-белый цвет, отсутствие шелушения и атрофии, иногда их возникновение сопровождается поседением волос. После пребывания на солнце пятна выделяются более отчетливо из-за гиперпигментации здоровой кожи. У пожилых людей, проводящих много времени на солнце, в пределах депигментированных пятен развивается солнечная геродермия. Риск образования злокачественных опухолей кожи на депигментированных участках кожи не увеличен.

Из существующих клинических классификаций витилиго наиболее приемлемой исследователи считают классификацию, предложенную в 1979 г. D.B. Mocher и соавт. [Кошевенко Ю.Н., 2002]. Согласно этой классификации различают локализованную и генерализованную формы витилиго. В свою очередь, локализованная форма представлена фокальной (одно или несколько пятен в одной области); сегментарной (высыпания по ходу нерва или его сплетений) и слизистой формой (при поражении только слизистых оболочек у темнокожих людей). К генерализованной относят акроцефальную (поражение кистей, стоп, лица), обыкновенную (множественные, беспорядочно разбросанные пятна), универсальную формы (полная или почти полная депигментация кожного покрова). Наиболее часто проявления витилиго локализуются в области промежности, паховых складок, половых органов, над выступающими костями таза, на пояснице (81%), в лучезапястных складках (74%), в области груди у женщин (73%), на локтях (65%) и тыльной стороне кистей (62,1%), а также на поверхности предплечий и подмышечных впадин (53,4%), на шее и веках (51,7%) [Кошевенко Ю.Н., 2002].

Субъективные ощущения при возникновении депигментированных пятен отсутствуют. В отдельных случаях витилиго сопровождается зудом, иногда дерматозу предшествует гиперемия и небольшое шелушение. Витилиго может сочетаться с алопецией, склеродермией, красным плоским лишаем, нейродермитом, псориазом и др. По данным Харитонова Н.И. и соавт. [2002], у 30–47% больных витилиго встречаются невусы Сеттона (галоневус) с обесцвеченным ореолом вокруг пигментного невуса. Некоторые исследователи полагают, что невус Сеттона и витилиго имеют общий механизм развития [Kopf A., 1983], другие считают ассоциацию этих двух феноменов случайной [Nordlund J.J., 1986]. В клинической практике нередко встречается инволюция невуса с исчезновением витилиго. Количество невусов у пациентов вариабельно, наблюдали от нескольких до 23 элементов.

Для постановки диагноза витилиго обычно достаточно клинической картины. При осмотре в лучах лампы Вуда очаги имеют молочно-белую окраску. При световой микроскопии биоптата в пределах пятна нет меланоцитов, в остальном

гистологическая картина не отличается от картины обычной кожи. В краевой зоне определяется либо нормальное количество неактивных меланоцитов, либо сниженное количество активных меланоцитов и единичных лимфоцитов.

На электронограммах верифицируют спонгиоз, экзоцитоз, вакуолизацию клеток базального слоя, некроз кератиноцитов, отсутствие меланоцитов, наличие внеклеточных гранул, клеток Лангерганса и лимфоцитов.

Целесообразно определение гемограммы, уровня тироксина, тиреотропного гормона, меди, глюкозы. В отдельных случаях диагностики семейного витилиго врачу следует учитывать, что ряд исследователей относят семейное витилиго к HLA-зависимым заболеваниям. Это нужно особенно учитывать при формировании группы риска возникновения заболевания [Волошин Р.Н. и др., 1993].

Количество патологий, подлежащих дифференциальной диагностике с витилиго, довольно велико и включает в себя лейкодерму вторичную при псориазе, экземе, склеродермии, атопическом дерматите, красном плоском лишае, отрубевидном лишае, пиодермии и первичную при сифилисе и лепре, при различных травмах кожи, а также в ряде наследственных заболеваний кожи (синдром Фогта–Коянаги–Харады; Алеззандрини; Блоха–Сульцбергера, альбинизм, пьебалдизм, туберозный склероз, гипомеланоз Ито).

При расстройствах пигментации используют разнообразный арсенал медицинских средств. Если нарушение окраски кожи — это симптом, то проводят активное лечение основного заболевания (болезнь Аддисона, сахарный диабет, тиреотоксикоз и др.). Однако не всегда такое лечение влияет на течение витилиго. Арсенал методов и средств наружной терапии, направленной на обесцвечивание ограниченных участков гиперпигментации, на настоящее время довольно разнообразен. Приоритет в этом направлении принадлежит дерматокосметологам.

Наибольшие трудности представляет лечение витилиго. Современные подходы к его лечению можно объединить в четыре основные группы [Njoo M., 2000]:

- методы лечения, не связанные с хирургическим вмешательством;
- методы, связанные с аутологической трансплантацией в очаги депигментации (трансплантация нормально пигментированной кожи, пересадка эпидермальных пузырей, вживление аутологичных меланоцитов, трансплантация эпидермальной кожной суспензии);
- депигментирующие методы (устранение контраста между пятнами и здоровой кожей), используется метод обесцвечивания кожи с помощью монобензилового эфира гидрохинона или депигментация с использованием рубинового лазера с модуляцией добротности;
- дополнительная терапия (защита от солнца, камуфляж, микропигментация, психотерапия).

Среди маскирующих препаратов эффективными являются «Dermablend», «Teucaver», «Tolerian» и др.

Один из основных современных методов лечения витилиго, отнесенных в первую группу, — это различные виды терапии ультрафиолетом, в частности фотохимиотерапия, которая заключается в комбинированном использовании фотосенсибилизирующих препаратов и ультрафиолетового излучения длинноволнового диапазона (зоны А) с длиной волны 320–400 нм. Фотосенсибилизаторами могут быть псорален (псоберан*, аммифурин*, пувален*), келлин или фенилаланин; методы лечения соответственно называются псорален-, келлин-, фенилаланин-ультрафиолетовое облучение зоны А. Одним из перспективных методов лечения витилиго считают использование селективной терапии (ультрафиолетовым излучением зон А и В), особенно у пациентов со свежими высыпаниями и смуглой кожей [Верхогляд И.В., 2005]. Эффект связывают с локальным воздействием светового пучка, вследствие чего меланоциты начинают вырабатывать пигмент. Также расценивается как перспективное использование при лечении сегментарной

формы витилиго средневолнового ультрафиолетового излучения (зона В). При этом предполагается стимулирующее влияние ультрафиолетового излучения зоны В на резервные меланоциты волосяных фолликулов.

Не потеряли своего значения методы лечения витилиго местно глюкокортикоидными препаратами (в виде локальных инъекций или мазей); препаратами, основой которых является экстракт плаценты (мелагенин®, мелагенин-плюс•). Первая группа препаратов применяется с инфракрасным светом, вторая не требует инфракрасного облучения. Применение геля Витикс® связано с его способностью восстанавливать физиологическое равновесие свободных радикалов в эпидермальных клетках (меланоцитах и кератиноцитах).

Следует отметить, что сведения об эффективности перечисленных препаратов неоднозначны. Наш опыт их использования при лечении витилиго не подтверждает их высокую эффективность.

Профессиональное витилиго

Профессиональное витилиго вызывают акил- или алкоксипара-производные фенола либо пирокатехина и некоторые другие вещества, которые избирательно нарушают меланогенез при контакте с кожей (витилигогены). У лиц, пользующихся промышленными товарами, содержащими витилигоопасное вещество, встречается бытовой вариант экзогенного витилиго. Поражение при дерматозе может быть ограниченным или распространенным. Клинически профессиональное витилиго характеризуется отсутствием участков депигментаций на лице, обычно с сохранением пигментации пушковых волос в очаге. Профилактика профессионального витилиго основана на устранении или максимальном ограничении контакта витилигоопасных веществ с кожей.

Поседение волос

Обычно поседение волос связано с потерей меланоцитов в корне волоса (волосяной луковице). Механизм этого процесса подобен механизму возникновения витилиго на коже. Эта связь очевидна, если учитывать, что преждевременное поседение волос часто возникает у атопиков, а витилиго — при каких-либо аутоиммунных нарушениях. Иногда феномен внезапного поседения волос наблюдают у лиц с алопецией, при которой выпадают только пигментированные волосы. Гистологически это выглядит как лимфоцитарная инфильтрация вокруг луковиц пигментированных волос. Поседение волос может быть следствием лучевой болезни, наблюдается при нейрофиброме, трихофолликуломе (пучки обесцвеченных волос в центре папулезной или узловатой формы опухоли).

В этой главе преднамеренно не освещены все те синдромы, при которых встречаются нарушения пигментации. Мы обошли вниманием синдромы, которые в основном носят врожденный, семейный, прогрессирующий характер и синдромы с клиническими проявлениями не только со стороны кожи, но и висцеральных органов, костной ткани, нервной системы, органов чувств, наконец, патологии с нарушениями метаболизма аминокислот, психического и физического развития.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Исмашов С.И., Амирова И.А. Нейтральная эндопептидаза — один из возможных факторов регуляции меланогенеза // Вестник дерматологии и венерологии. — 2006. — № 4. — С. 27–28.

Кривошеев А.Б., Кривошеев Б.Н. Гиперпигментация кожи и ее клиническое значение // Рос. журнал кожных и венерических болезней. — 2001. — № 2. — С. 20–25.

Кошевенко Ю.Н. К вопросу о причинах гибели меланоцитов при витилиго. Иммунологические механизмы // Рос. журнал кожных и венерических болезней. – 2001. – № 6. – С. 63–70.

Олисова О., Холдина Н., Черкасова М. К вопросу об этиологии, патогенезе, клинике и лечении гиперпигментаций // Эстетическая медицина. – 2006. – Т. 5. – № 3. – С. 349–360.

Панова О.С., Медведева С.В. и др. Современные методы диагностики пигментных новообразований кожи // Вестник эстетической медицины. – 2004. – Т. 1. – № 4. – С. 513.

Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни. – М.: Триада-фарм., 2001. – 688 с.

Харитонова Н.И., Волнухин В.А., Гребенюк В.Н. и др. О дифференциальной диагностике витилиго и других гипомеланозов кожи // Вестник дерматологии и венерологии. – 2002. – № 3. – С. 36–40.

Глава 20

Мастоцитоз

Термин «мастоцитоз» объединяет группу заболеваний, обусловленных аномальной пролиферацией и накоплением в одной или нескольких системах органов тучных клеток (мастоциты, гепариноциты), высвобождающих биологически активные вещества.

Впервые мастоцитоз описали E. Nettleship и W. Tay в 1869 г. Авторы наблюдали девочку в возрасте 2 лет, у которой в трехмесячном возрасте на коже груди и живота появились зудящие волдыри с исходом в гиперпигментацию. Эти изменения кожи они рассматривали как «хроническую крапивницу, оставлявшую после себя бурые пятна». В 1878 г. A. Sangster для подобных поражений кожного покрова предложил термин «пигментная крапивница». Этот термин прочно вошел в медицинскую практику. Истинная природа пигментной крапивницы была установлена P. Unna в 1887 г. при гистологических исследованиях. В 1953 г. R. Degos ввел термин «мастоцитоз», ставший общепризнанным.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология и патогенез мастоцитоза неизвестны. Источником формирования патологического процесса служат мастоциты (тучные клетки, лаброциты, тканевые базофилы), имеющие обычно овальные очертания, что придает им сходство с фибробластами. В нормальной коже мастоциты располагаются преимущественно вокруг придатков и мелких кровеносных сосудов. Своеобразная особенность мастоцитов, которую отметил еще их первооткрыватель P. Ehrlich в 1877 г., — обилие гранул в цитоплазме. Гранулы не всегда видны при окраске срезов гематоксилином и эозином, но их легко определить после специальной окраски азур-эозином, толуидиновым или метиленовым синим, которые выявляют их метахроматичность. Под электронным микроскопом различима кристаллоидная структура гранул. Гранулы содержат биологически активные вещества, в том числе гистамин, гепарин и ряд пептидаз. В патогенезе мастоцитоза наиболее полно изучена роль гистамина, меньше гепарина. Роль пептидаз, за исключением эозинофильного хемотаксического фактора анафилаксии, остается неясной. Высвобождение гистамина, гепарина и пептидаз происходит в процессе дегрануляции, когда гранулы из центра клетки продвигаются к ее периферии и затем выходят в экстрацеллюлярное пространство. Дегрануляция происходит при воздействии на мастоциты иммунных и неиммунных активаторов. Механизм первых связан с наличием у мастоцитов гликопротеиновых рецепторов, высокочувствительных к IgE. Неиммунные активаторы представлены лекарственными средствами (кодеин, ацетилсалициловая кислота, полимиксин В, тиамин, хинин, морфин), бактериальными токсинами, ядами змей

и пчел, пищевыми продуктами (специи, сыры, спиртные напитки), физическими факторами (тепло, холод, трение, давление, инсоляция, ультрафиолетовые лучи), физическим и эмоциональным напряжением, а также рядом других воздействий. Допускают возможность высвобождения гистамина и без дегрануляции. Результаты действия высвободившегося гистамина многообразны — увеличение сосудистой проницаемости, расширение капилляров, венул и терминальных артериол, приводящие к снижению давления, сокращению больших кровеносных сосудов; стимуляция желудочной секреции и др. Гистамин повреждающе действует на тромбоциты, помогая высвобождению из них серотонина, вследствие чего повышается уровень 5-оксииндолуксусной кислоты.

Гепарин, обусловливающий метахроматичность гранул, способствует развитию геморрагических проявлений, наблюдаемых иногда при мастоцитозе (носовое кровотечение, мелена, петехиальные и пурпурозные высыпания в очагах поражения).

Эозинофильный хемотаксический фактор анафилаксии обусловливает умеренную эозинофилию — частое явление при мастоцитозе.

Патоморфологическую суть мастоцитоза составляет скопление в пораженных тканях пролиферирующих мастоцитов без признаков атипии. Только у взрослых в пролифератах иногда обнаруживают незрелые мастоциты, служащие основой для малигнизации процесса. Возможна малигнизация как при кожных, так и при висцеральных формах заболевания. Малигнизация в некоторых случаях приводит к летальному исходу в течение 2 лет. Наиболее иллюстративным примером злокачественного мастоцитоза может служить тучноклеточный лейкоз. Гистологически при злокачественном мастоцитозе с помощью специальной техники (метод выявления эстераз с ацетатом нафтола AS) обнаруживают незрелые гранулы, характерные для атипичных клеток. По своей природе мастоцитоз — доброкачественная неоплазия, которая может подвергаться злокачественной трансформации.

Мастоцитоз — редкое заболевание. В дерматологической практике на каждые 1000 пациентов приходится 0,12–1 больной мастоцитозом. Женщины и мужчины заболевают одинаково часто. Кожную форму встречают преимущественно у детей. Заболевание возникает обычно в течение первых 2 лет жизни ребенка (75% случаев). Кожный мастоцитоз у детей склонен к спонтанному регрессу. Системным мастоцитозом чаще болеют взрослые.

До настоящего времени генетическая обусловленность при мастоцитозе не получила четкого обоснования, хотя описано несколько семей, члены которых страдали этим заболеванием, в том числе однояйцовые близнецы. Описан случай наблюдения у однояйцевого близнеца (девочки) пигментной крапивницы, при этом признаков заболевания у ее сестры не было.

Возможна ассоциация мастоцитоза со злокачественными заболеваниями кроветворной ткани и лимфомами.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Многообразие форм и пестрота клинических проявлений мастоцитоза создают большие затруднения в разработке общепринятой классификации этого заболевания. Наиболее известна классификация R. Degos, предложенная в 1953 г., который различает шесть типов мастоцитоза: пигментный, папуло-нодулярный, буллезный, диффузный кожный, диффузный кожно-висцеральный и мастоцитому.

F. Parker, J.F. Odland в 1979 г. дали более развернутую классификацию.

- Кожный мастоцитоз — пигментная крапивница.
  - ◊ Изолированное поражение — единичная бляшка или узел (мастоцитома).
  - ◊ Генерализованные высыпания.
    - ⊗ Множественные пятна, папулы или узлы.
    - ⊗ Стойкая эруптивная пятнистая телеангиэктазия.

⊗ Эритродермический или диффузный мастоцитоз.

- Системный мастоцитоз.
  - ◊ Инфильтрация различных органов с(без) вовлечением кожи, но без циркулирующих в кровеносной системе тучных клеток.
  - ◊ Тучноклеточный лейкоз с вовлечением внутренних органов и циркуляцией тучных клеток в кровотоке.

R.S. Dibacco в 1982 г. выделил две группы мастоцитоза — кожный (пигментная крапивница) и системный. Кожный мастоцитоз в свою очередь подразделяют на локализованную (мастоцитома) и генерализованные формы (пятнисто-папулезная, стойкая пятнистая телеангиэктазия, эритродермическая, или диффузная).

Классификация, предложенная S. Sockolocky в 1982 г., более детальна. В ней системный мастоцитоз подразделяют на две подгруппы: с поражением кожного покрова и без поражения. Кроме того, введена группа мастоцитоза, ассоциированного с миелопролиферативным синдромом и лимфомой.

В современной литературе термином «пигментная крапивница» часто обозначают любые проявления мастоцитоза кожи, диапазон которых весьма широк — от изолированных пятен до эритродермии. Поэтому этот термин потерял свою четкую определенность, которая была присуща ему первоначально. Для отражения в названии клинической особенности той или иной разновидности мастоцитоза кожи возникла необходимость использовать термин «пигментная крапивница» с различными дополнениями, что привело к терминологической путанице. Вместе с тем ряд авторов отказались от этого привычного для дерматологов термина.

Термином «пигментная крапивница» следует называть лишь пятнисто-папулезный мастоцитоз кожи. Таким образом, он вновь приобретает конкретное первоначальное содержание. Вместе с тем будет сохранено его традиционное использование.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

По частоте клинических проявлений формы мастоцитоза можно расположить в следующем порядке:

- v поражение кожных покровов (90% всех больных);
- v поражение кожи и костей;
- v системный мастоцитоз с поражением кожи;
- v системный мастоцитоз без поражения кожи;
- v злокачественный лейкемический мастоцитоз.

Для кожных форм мастоцитоза характерно увеличение количества мастоцитов только в коже. Признаков системности нет, клинические проявления разнообразны.

Крапивница пигментная

Это самая частая форма мастоцитоза кожи. Длительное время считали, что пигментная крапивница — болезнь только детского возраста. Эта точка зрения была опровергнута на заседании Дерматологического общества в Париже в 1905 г., где была продемонстрирована больная 19 лет, страдавшая пигментной крапивницей с 16 лет. В настоящее время общепризнано, что пигментная крапивница может развиться в любом возрасте, но чаще возникает у детей.

Высыпания при пигментной крапивнице появляются по типу многократных атак с интервалами различной продолжительности. Первоначально возникают зудящие пятна розово-красного цвета, трансформирующиеся со временем в волдыри. Регресс волдырей приводит к образованию стойких пятен буровато-коричневого цвета, к которым затем присоединяются папулезные элементы.

У взрослых уртикарную стадию обычно не выявляют — сразу возникают гиперпигментированные пятна, реже папулы или их сочетание. Пятна и папулы обычно



Рис. 20-1. Крапивница пигментная.

округлые, плоские, имеют небольшую величину (их размер редко превышает 0,5 см), резкие границы и гладкую, без признаков шелушения поверхность. Вначале пятна и папулы располагаются на коже туловища и количество их ограничено. Окраска пятен на этом этапе варьирует от светло-серой до розово-буроватой (рис. 20-1). Со временем количество высыпаний увеличивается, и спустя много лет они могут сплошь покрывать не только туловище, но и верхние и нижние конечности, за исключением ладоней и подошв. Иногда высыпания распространяются на лицо и даже видимые слизистые оболочки. Преобладают сферические папулы темно-бурой или темно-коричневой окраски, иногда с розово-красным оттенком. Возможно сочетание классических проявлений пигментной крапивницы с крупными пятнами и бляшками. Дальнейшее прогрессирование способствует развитию эритродермии, поражению костей и внутренних органов. Такое течение пигментной крапивницы у взрослых не приводит к летальному исходу. Нередко процесс приостанавливается, сохраняясь в течение многих лет, иногда до смерти больного от других причин, без существенных изменений. Возможен полный регресс заболевания, что встречают крайне редко.

В детском возрасте пигментная крапивница имеет более доброкачественное течение. Заболевание начинается обычно в первые два года жизни ребенка и заканчивается чаще всего спонтанным выздоровлением в пубертатном периоде. Клинически пигментная крапивница у детей отличается четким экссудативным компонентом. Она начинается с появления зудящих волдырей, нередко пузырей или везикул, особенно у новорожденных. В последующем волдыри и пузыри (везикулы) появляются на здоровой коже или на пятнах и папулах, отличающихся отечностью и отчетливым розово-красным оттенком. Спустя 5–6 лет от начала болезни экссудативные проявления исчезают и клиническая картина заболевания ограничивается пигментированными пятнами и папулами, которые постепенно бесследно регрессируют. Однако такой благополучный исход бывает не всегда. Процесс может прогрессировать и принять системный характер.

Высыпания при пигментной крапивнице на местах давления и трения после тепловых процедур, особенно горячих ванн, инсоляции и других физических воздействий, становятся отечными (у детей вплоть до образования пузырьков), усиливается розово-красный фон, который может полностью маскировать основную буро-коричневую окраску. Присоединяется зуд, от умеренного до мучительного. Высыпания (пятна и папулы) приобретают уртикароподобный вид. Искусственно вызванный отек кожи и розово-красный цвет в пределах элемента известны как «феномен воспламенения», или феномен Дарье–Унны. Феномен Дарье–Унны может выходить далеко за пределы участка трения. Диагностическая роль этого феномена велика — он может быть легко воспроизведен трением пальцами или шпателем либо уколом иглой.

Мастоцитоз узловатый

Встречают преимущественно у детей в первые два года жизни, особенно новорожденных. Описан случай наблюдения больного, у которого этот вариант мастоцитоза возник впервые в возрасте 84 лет.

Клинически различают три разновидности узловатого мастоцитоза: ксантелазмоидную, многоузловую и узловато-сливную.

Для ксантелазмоидной разновидности характерны изолированные или сгруппированные плоские узелки либо узловатые элементы диаметром до 1,5 см, овальные, с резкими границами. Они имеют плотную консистенцию, гладкую или типа апельсиновой корки поверхность и светло-желтую либо желтовато-коричневую окраску, что придает им сходство с ксантелазмами и ксантомами. Одиночные элементы иногда становятся крупными и темноокрашенными, напоминая в этом случае пигментированный невус. При многоузловатом мастоцитозе полусферические высыпания имеют диаметр 0,5–1,0 см, розовый, красный или желтоватый цвет; в большом количестве они рассеяны по всему кожному покрову. Поверхность их гладкая, консистенция плотная. Узловато-сливная разновидность отличается от многоузловой слиянием узловатостей, особенно в подмышечных ямках, в паховых и межъягодичных складках, с образованием крупных конгломератов.

При узловатом мастоцитозе независимо от его разновидностей феномен Дарье–Унны, особенно у взрослых, выражен слабо или его не выявляют в раннем детском возрасте, особенно грудном. Возможны приступы локальной (вокруг высыпаний) и распространенной на весь кожный покров гиперемии, сопровождающиеся выделением с мочой повышенного количества гистамина. Приступы могут возникать внезапно, спонтанно или под влиянием различных воздействий (механическое раздражение, теплая ванна, перегревание, инсоляция, плач и др.). Пузыри появляются как на поверхности узловатостей, так и на внешне здоровой коже. Их эволюция сопровождается образованием эрозий и корок. Симптом Никольского отрицательный.

Мастоцитоз диффузный

Встречают у взрослых и детей. Клиническая картина весьма вариабельна. Обычно болезнь проявляется крупными очагами в подмышечных ямках, в паховых и межъягодичных складках. Очаги неправильной формы, округлые, с резкими границами, плотной (до деревянистой) консистенции, желтовато-коричневой окраски. Иногда они схожи с нейродермитом, папиллярно-пигментной дистрофией кожи, эластической псевдоксантомой. На поверхности очагов легко возникают изъязвления, трещины, экскориации. При прогрессировании диффузный мастоцитоз может распространиться на большие участки кожного покрова и закончиться эритродермией. Субъективно отмечают сильный, порой мучительный зуд. Легкая травма приводит к образованию пузырей. Диффузный мастоцитоз, как правило, со временем переходит в системный, особенно у детей.

Мастоцитома

Составляет примерно 10% от всех форм мастоцитоза. Встречают чаще у детей, хотя описаны наблюдения у взрослых. Обычно развивается в первые недели жизни ребенка или уже имеется при его рождении. Мастоцитома — четко выступающая над поверхностью кожи желтовато-бурая или цвета загара, с розовым оттенком овальная или округлая бляшка с резкими границами, диаметром от 2 до 6 см и более, каучукоподобной консистенции; поверхность ее напоминает апельсиновую корку (рис. 20-2). Чаще мастоцитома одиночная, реже может быть одновременно 3–4 элемента и даже больше. Преимущественная локализация — шея, туловище, предплечья, особенно запястья. Феномен Дарье–Унны положительный, может сопровождаться развитием пузырьков и пузырей. Иногда появляются высыпания



Рис. 20-2. Мастоцитома.

пигментной крапивницы. Мастоцитомы обычно спонтанно регрессируют.

Мастоцитоз эритродермический

Окраска эритродермически измененной кожи варьирует в широких пределах — от розово-красной с желтовато-бурым оттенком до темно-коричневой. Консистенция тестоватая при эритродермии, возникшей на фоне пигментной крапивницы, и плотная при эритродермии, истоком которой был диффузный мастоцитоз. Лицо, ладони и подошвы обычно свободны от поражения. Эритродермия формируется много лет. Она всегда сочетается с поражением внутренних органов, что говорит о системном мастоцитозе.

Телеангиэктазия пятнистая стойкая

Редкая форма мастоцитоза кожи, встречается обычно у взрослых, преимущественно у женщин. Клинически проявляется различной величины и очертаний пятнами, состоящими из телеангиэктазий и расположенными, согласно доступным публикациям, на пигментированном фоне. Первоначальная локализация — кожа головы и верхней половины туловища. Как свидетельствуют наблюдения, заболевание может начинаться поражением кожи голеней и тыла стоп в виде крупнокалиберных телеангиэктазий, располагающихся на неизмененной коже. Отсутствие пигментированного фона высыпаний было отмечено у больного, у которого эта разновидность мастоцитоза манифестировала обширными диффузными пятнами, рассеянными по всему кожному покрову. Пигментацию нельзя относить к числу облигатных признаков этой формы. Окраска пятен колеблется от светло-розовой до темно-вишневой в зависимости от давности процесса, морфологических особенностей и количества телеангиэктазий. Часто телеангиэктазии вследствие их обилия и густого расположения не различимы невооруженным глазом и могут формировать обширные очаги красновато-фиолетового цвета (рис. 20-3). Симптом Дарье–Унны положительный; дермографизм уртикарный. У больных этой формой нередко развивается системный мастоцитоз. Наиболее часто в патологический процесс вовлекаются трубчатые кости, печень, селезенка, лимфатические узлы, а также пищеварительный тракт.



Рис. 20-3. Телеангиэктазия пятнистая стойкая.

Мастоцитоз буллезный

В известных публикациях буллезные высыпания, появлявшиеся у детей, особенно грудного возраста, предшествовали разнообразным высыпаниям мастоцитоза или сопутствовали им. Этим обстоятельством можно объяснить тот факт, что далеко не все авторы выделяют буллезные изменения при мастоцитозе в качестве отдельной формы.

Буллеезные высыпания диаметром до 2 см вначале имеют напряженную покрышку и прозрачное или геморрагическое содержимое. Жидкость в пузырях обладает гепариновыми антикоагулянтными свойствами, в ней обнаруживают только полинуклеары. При цитологическом исследовании дна пузырей в большом количестве выделяют мастоциты. Постепенно содержимое пузыря рассасывается, что делает его покрышку вялой, морщинистой. Образуется корка. Иногда пузыри вскрываются, в результате чего возникают эрозии. Симптом Никольского отрицательный. Эволюция буллезных высыпаний заканчивается без атрофии, полным восстановлением тканей. У новорожденных при мастоцитозе, особенно при пигментной крапивнице, на местах давления и трения легко образуются пузыри, которые следует рассматривать как вариант феномена Дарье–Унны.

Мастоцитоз атрофический

Атрофический мастоцитоз выделяют как особую форму, хотя основания для этого сомнительны. Как правило, это исход папулезных и узловатых высыпаний, особенно типа ксантелазмоида. Для атрофического мастоцитоза характерны атрофия кожи и ее мелкая складчатость, напоминающая смятую папиросную бумагу. При обострении процесса в зоне этих изменений вновь могут возникать типичные проявления мастоцитоза. Следует заметить, что некоторые авторы выделяют своеобразную анетодермическую форму мастоцитоза, указывая в то же время на ее исключительную редкость.

Наиболее характерными и общими стигмами мастоцитоза кожи, помимо феномена Дарье–Унны, следует считать зуд, приливы, уртикарный дермографизм и буровато-коричневую окраску очагов поражения. Зуд кожи и приливы отмечают примерно у трети больных. Приливы проявляются ярко-красными, обычно отечными пятнами на лице (нос, прилежащие участки щек) и груди. Они возникают спонтанно или чаще в результате воздействия различных провоцирующих факторов (физические упражнения, горячие ванны, холод, лекарственные препараты, эмоциональные стрессы и др.). Уртикарный дермографизм определяют у половины больных. Буровато-коричевая окраска — самый общий и постоянный признак кожного мастоцитоза. Ее интенсивность варьирует в широких пределах — от едва заметной светло-серой до темно-коричневой, почти черной. К этой основной окраске кожных проявлений мастоцитоза может присоединяться под влиянием различных причин розово-красный оттенок, иногда полностью маскируя ее, особенно в раннем детском возрасте. Своеобразная окраска элементов мастоцитоза кожи обусловлена увеличением в эпидермисе количества меланоцитов и отложением значительного количества пигмента в его нижних рядах, что можно объяснить сложными межклеточными взаимоотношениями между меланоцитами и тучными клетками. Подтверждением этому служат исследования, в которых не только наблюдали в очагах крапивницы тучные клетки, содержащие, помимо обычных гранул, меланосомы, но и установили наличие так называемого энзиматического потенциала, позволяющего *in vitro* тучным клеткам регулировать процесс образования меланина из тирозина.

Мастоцитоз системный

Для этой формы мастоцитоза характерно поражение внутренних органов в сочетании с изменением кожных покровов или без таковых. Заболевание развивается

обычно исподволь, и картина системности процесса формируется уже во взрослом возрасте. Описаны наблюдения системного мастоцитоза, развившегося в детском возрасте. Чаще всего изменения кожи представлены пигментной крапивницей, диффузным и эритродермическим мастоцитозом. Все органы, ткани и системы могут быть вовлечены в процесс. Наиболее часто поражаются кости, печень, селезенка, лимфатические узлы и пищеварительный тракт. Изменения костей, выявляемые рентгенологически в виде остеопороза и остеосклероза (позвоночник, ребра, кости таза и длинные трубчатые кости), отмечают у 10–30% больных.

Поражение костей предплечий и голеней может дать картину остеопериостита. В детском возрасте мастоцитоз костей — редкое явление. Поражения костей, особенно остеолитические, сопровождаются болевым синдромом.

Увеличение печени, селезенки и лимфатических узлов субъективными жалобами не сопровождается. Поражение пищеварительного тракта проявляется многочисленными и разнообразными рентгенологическими и клиническими признаками — пептические язвы, узловатые дефекты наполнения; утолщенные кишечные ворсинки, дисперсность бария, синдром мальабсорбции, анорексия, тошнота, боль в животе, диарея и др. Редкие поражения почек могут способствовать развитию тяжелых нефропатий.

Признаками системности процесса, нередко начальными, могут быть эозинофилия, анемия, лейкопения, тромбоцитопения. Имеются сообщения о повышении уровня метаболитов простагландина D_2 в моче. Примерно у 15% больных мастоцитозом, особенно при генерализованных кожных формах, поражении костей и гепатоспленомегалии, развивается шокоподобное состояние, иногда глубокое, с трудом поддающееся лечению, иногда смертельное. Это состояние, названное синдромом мастоцитоза, связано с высвобождением гистамина и повышением его уровня в крови в 10–15 раз. Описан случай наблюдения больного, у которого содержание гистамина достигло 31 нг/мл при норме 0,5 нг/мл. Синдром мастоцитоза встречается эпизодически и характеризуется общей слабостью, недомоганием, сонливостью, интенсивным зудом, приливами, головной болью, тахикардией, гипотензией, обмороками. Возможны абдоминальные расстройства, включая диарею.

Гистологически изменения при мастоцитозе характеризуют рассеянным или диффузным клеточным пролифератом, локализующимся в верхней трети дермы (пятнисто-папулезные формы, стойкая пятнистая телеангиэктазия). Изменения могут затрагивать почти всю дерму, иногда доходить до гиподермы (узловатые, бляшечные формы), при этом они состоят преимущественно из тучных клеток овальной, кубоидальной или веретенообразной формы с выраженной эозинофильной цитоплазмой, округлым или удлиненным ядром и большим количеством метахроматических гранул. Пролифераты располагаются сгруппированно или рассеянно в периваскулярных зонах и вокруг придатков кожи. Наряду с тучными клетками в пролиферате обнаруживают примесь лимфоцитов, фибробластов, гистиоцитов, значительное количество эозинофилов.

ДИАГНОЗ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз мастоцитоза кожи основан на характерных клинических проявлениях, положительном феномене Дарье–Унны и увеличенном количестве тучных клеток в очагах поражения. Положительный феномен Дарье–Унны, по мнению ряда исследователей, может быть более надежным доказательством мастоцитоза, чем гистологическое исследование. Это справедливо при незначительном увеличении количества тучных клеток (пятнистые проявления мастоцитоза) и затруднении их идентификации (погрешности биопсии, фиксации и окрашивания). Феномен Дарье–Унны нехарактерен для узловатого мастоцитоза и может полностью отсутствовать, если обследуемый очаг поражения подвергался травмированию в тече-

ние предшествовавших 2–3 дней, так как для восстановления гранул тучными клетками необходимо время.

В диагностике мастоцитоза, особенно его редких и атипичных форм, важно определение увеличенного количества тучных клеток в пораженной коже, что возможно по результатам гистологического, а иногда цитологического исследования (дно эрозий, везикул, пузырей). Следует отметить, что обнаружение в гистологическом препарате увеличенного количества тучных клеток не может однозначно указывать на мастоцитоз, так как тучноклеточная пролиферация возможна как реакция (реактивная мастоцитоплазия) при ряде заболеваний, особенно опухолевой природы (гемангиома, дерматофиброма, гистиоцитома, лимфома, лимфогранулематоз и др.). Отсутствие тучных клеток не позволяет с полным основанием отвергнуть диагноз мастоцитоза (в «старом» очаге тучные клетки выявляют в небольшом количестве, при нарушении техники биопсии происходит дегрануляция клеток). Из всех кожных форм мастоцитоза наиболее достоверно гистологически выглядит мастоцитома, имеющая невоидную структуру. В остальных случаях постановка диагноза мастоцитоза по результатам гистологического исследования без учета клинических данных сомнительна.

При распознавании мастоцитоза может оказаться полезным определение уровня гистамина в крови и особенно в моче, при этом при системном процессе показатели более высокие, чем при кожном. Повышенное содержание гистамина — далеко не обязательный признак мастоцитоза. Его можно наблюдать при воспалительных, аллергических и других заболеваниях и даже у здоровых лиц (например, у спортсменов экскреция гистамина в 2–3 раза выше, чем у лиц, не занимающихся спортом).

В крови или моче больных мастоцитозом в высокой концентрации выявляют продукты секреции мастоцитов (гистамин, триптаза) или медиаторов, ассоциированных с функциональной активностью тучных клеток (растворимые CD-117 и CD-25, SCF), служащих дополнительным диагностическим признаком опухолевого мастоцитоза. Определение содержания метаболитов важно не столько для диагностики, сколько для решения вопроса о системности процесса, что необходимо при выборе метода лечения. Наиболее информативно определение сывороточной концентрации триптазы с помощью ИФА.

При системном мастоцитозе диагностический признак — цитологическая картина обилия тучных клеток в пунктате костного мозга и множественные очаговые скопления мастоцитов в трепанобиоптате, реже наблюдают очагово-диффузные и диффузные инфильтраты. Морфологию тучных клеток характеризуют сильной изменчивостью, поэтому гистологический анализ гематоксилин-эозиновых препаратов необходимо дополнять гистохимическим исследованием с окраской толуидиновым синим. Данная реакция выявляет специфическую для мастоцитов метахроматическую окраску цитоплазматических гранул, содержащих комплексы гепарина и основных белков. Для идентификации тучных клеток применяют также иммуногистохимические реакции с антителами против специфических антигенов мастоцитов — c-kit (CD-117) и триптазы (G3). Хромосомный анализ клеток костного мозга выявляет у 30–40% больных клональные аномалии, чаще связанные с делециями хромосом 5, 7, 11 и 20. Молекулярный анализ клеток костного мозга у большинства больных мастоцитозами обнаруживает активирующие мутации в поверхностном рецепторе (C-kit) для фактора роста тучных клеток (SCF).

Рентгенография костей скелета необходима для выявления и оценки степени тяжести поражения костей (остеопороз или остеофиброз). Денситометрия и магнитно-резонансная томография — более чувствительные методы, позволяют выявить поражение костей на ранних стадиях.

Ультразвуковое исследование и компьютерная томография печени и селезенки позволяют выявить их поражение и определить исходный объем органов, что необходимо для последующего контроля эффективности лечения.

Фиброэзофагогастродуоденоскопия и колоноскопия необходимы для выявления специфического поражения слизистой желудочно-кишечного тракта.

Дифференциальную диагностику мастоцитоза кожи проводят с многочисленными заболеваниями. Высыпания пигментной крапивницы могут напоминать поздние невусы, изолированные мастоцитомы — пигментные невусы, генерализованные узловатости — ксантомы, эруптивные гистиоцитомы, дерматофибромы и даже метастазы рака, особенно при одновременном поражении костей; телеангиэктатические проявления — наследственную геморрагическую телеангиэктазию. Положительный феномен Дарье–Унны и повышенное содержание мастоцитов в биоптате позволяют исключить эти заболевания кожи.

ЛЕЧЕНИЕ

В качестве симптоматической терапии используют ингибиторы продукции и антагонисты медиаторов, освобождающихся из тучных клеток, — блокаторы H_1- и H_2-рецепторов, стабилизаторы мембран тучных клеток. Применение этих препаратов эффективно лишь у больных с кожными формами и при доброкачественном течении системного мастоцитоза. У больных с агрессивным течением мастоцитоза эффективные методы терапии не разработаны. Имеются отдельные сообщения о положительных результатах применения препаратов α-интерферона (3 млн ЕД 3 раза в неделю подкожно) и циклоспорина А (300 мг/сут) в сочетании с малыми дозами метилпреднизолона (5–10 мг/сут).

Из местных способов лечения кожных форм мастоцитоза, в частности мастоцитомы, эффективно лечение в раннем детском возрасте бетаметазоном (1% крем). Как правило, достижение эффекта возможно в течение нескольких месяцев постоянного лечения.

Терапия псораленом и ультрафиолетовым излучением зоны А при кожном и системном мастоцитозе способствует уменьшению секреции гистамина и частичному регрессу кожных высыпаний.

Больных следует предупреждать, чтобы они избегали простуды, активаторов дегрануляции тучных клеток (холод, тепло, травма, инсоляция, лекарственные средства, особенно морфино-опиумной группы алкалоидов и ацетилсалициловой кислоты и др.).

В случае системного мастоцитоза эффективность лечения определяют по состоянию очагов поражения, доступных визуальному, ультразвуковому или рентгенологическому контролю. Оценка эффективности лечения включает также мониторинг показателей гемограммы, биохимии крови, в том числе определение сывороточной концентрации маркеров функциональной активности тучных клеток; определение размеров селезенки и печени; оценку состояния костно-суставной системы (денситометрия, магнитно-резонансная томография, рентгенография костей 1 раз в 1–2 года).

Глава 21

Саркоидоз

Впервые термин «саркоидные опухоли» ввел Капоши в 1893 г. для обозначения поражений кожи при саркоме, саркоматозе, лимфолейкозе, грибовидном микозе. В современном понимании этого слова история саркоидоза начинается с 1899 г., когда норвежский дерматолог C. Boeck описал заболевание под названием «множественные доброкачественные саркоиды». Следует отметить, что еще в 1889 г. E. Besnier сообщил об ознобленной волчанке, которую в настоящее время относят к саркоидозу. Через 3 года Tenneson дополнил представления об этом дерматозе характеристикой его морфологических изменений. В 1898 г. J. Hutchinson описал впервые им увиденные своеобразные изменения кожи и назвал их «болезнь Mortimer» (по имени его пациентки). Изменения оказались идентичными поражениям кожи, описанным через год Boeck, однако гистологическое исследование проведено не было. В 1914 г. швед J. Shaumann доказал, что при саркоидозе может быть поражение нескольких органов и определил это состояние как доброкачественный лимфагранулематоз. С тех пор это заболевание с вовлечением в процесс нескольких органов стали называть болезнью Бенье–Бека–Шаумана, а поражения кожи — саркоидами.

В современной зарубежной литературе применяют преимущественно термин «саркоидоз», под которым понимают заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием в нескольких органах или тканях эпителиоидно-клеточных бугорков без казеозного некроза (может встречаться фибриноидный некроз). Наиболее часто при саркоидозе поражены медиастинальные лимфатические узлы (80–100%), легкие (80%), печень(10–60%), селезенка (20%), кожа (20–35%), глаза (10%), кости кистей и стоп (10%). Практически любой орган или ткань могут быть вовлечены в процесс (за исключением надпочечников). Саркоидоз может протекать остро с поражением медиастинальных лимфатических узлов и легких, артралгиями, повышением температуры и высыпаниями на коже по типу узловатой эритемы, но чаще заболевание характеризуется хроническим течением со специфическими изменениями кожи. При этом в прогностическом плане более благоприятен первый вариант течения заболевания.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Саркоидоз поражает все расы, оба пола и все возрасты. Наиболее часто он манифестирует зимой и ранней весной. Заболеваемость обычно достигает максимума между 25 и 35 годами; второй пик наблюдают у женщин в возрасте от 45 до 65 лет. У афроамериканцев саркоидоз протекает более остро и тяжело, чем у представителей

других рас; у белых людей заболевание имеет тенденцию к бессимптомному течению с более благоприятным прогнозом.

О заболеваемости саркоидозом в мире сообщают следующее:

- Швеция — 64 на 100 000 человек;
- Великобритания — 20 на 100 000 человек;
- Франция — 10 на 100 000 человек;
- Германия — 9 на 100 000 человек;
- Греция — 7 на 100 000 человек;
- Испания — 1,4 на 100 000 человек;
- Япония — 1,4 на 100 000 человек.

В Соединенных Штатах Америки расовая вариабельность проявляется от 10 до 14/100 000 среди белых и от 35,5 до 64/100 000 среди афроамериканцев.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология саркоидоза неизвестна. Взгляды на возможные причины развития заболевания сгруппированы следующим образом:

- саркоидоз — полиэтиологический синдром;
- саркоидоз — самостоятельная болезнь, вызываемая еще не открытым специфическим агентом, возможно инфекционным;
- саркоидоз — особая форма туберкулеза.

На протяжении истории изучения саркоидоза последняя гипотеза первоначально была господствующей, затем возобладала вторая, а в последнее время отмечался перевес в пользу первой. Среди факторов, способствующих формированию гранулемы при саркоидозе, наиболее значимы этнические группы, гормональный статус, HLA-B8, A1, CW7, DR3, CD4/CD8, циркулирующие иммунные комплексы.

Провоцирующий фактор при формировании гранулемы индуцирует депонирование постоянного или плохо растворимого антигенного материала в ткани, где последний фагоцитируют или эндоцитируют антигенпрезентирующие клетки — макрофаги или дендритические клетки. Обработанный антигенный материал экспрессируется на поверхности клетки, что активизирует $CD4^+$. Гранулема продолжает формироваться при выработке и секреции некоторых ключевых цитокинов и хемокинов. Хотя провоцирующий антиген при саркоидозе четко не идентифицирован, иммунный ответ, который ведет к клиническим проявлениям и функциональным нарушениям, имеет первый вариационный тип — повышение IFN-γ, ИЛ-2 и Th1 иммунорегуляторного монокина ИЛ-12. ФНО-α (критический цитокин в этом процессе) увеличивает хемокинсвязанное вовлечение макрофагов в гранулему.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Существуют различные классификации специфических поражений кожи при саркоидозе, однако наиболее логически обоснована классификация, основанная на глубине залегания гранулем. Различают саркоиды, локализующиеся в собственно коже (мелкоузелковый, крупноузелковый и диффузно-инфильтративный) и в подкожной клетчатке (узловатый), а также атипичные формы.

Для мелкоузелкового саркоида характерны папулы величиной от булавочной головки до горошины, полушаровидные или уплощенные, незначительно возвышающиеся над уровнем кожи. Отмечают эволюцию окраски элементов от желтовато-розовой до коричневато-красной. При диаскопии обнаруживают мельчайшие коричневато-желтые пятнышки или сплошную коричневатую окраску. Узелки локализуются преимущественно на лице, разгибательной поверхности верхних конечностей, на туловище и нижних конечностях. Количество их варьирует от нескольких штук до тысяч. Они могут быть рассеянными, сгруппирован-

ными и сливными. Зуд бывает очень редко. Просуществовав месяцы или годы, папулы могут разрешаться, оставляя после себя незначительную пигментацию.

Крупноузелковый саркоид характеризуется папулами размером от крупной горошины до лесного ореха синюшного или красно-коричневого цвета. При диаскопии отмечают желтовато-коричневатую окраску. Узелки локализуются чаще на лице, шее, верхних конечностях. Количество их варьирует от одного до десяти. Нередко на поверхности узелков встречаются телеангиэктазии, шелушение бывает редко и незначительное. Иногда крупноузелковый саркоид проявляется в виде одиночной бляшки или нуммулярной папулы, располагающейся, как правило, на носу, мягкой консистенции, с большим количеством телеангиэктазий (ангиолюпоид Брока–Потрие). Просуществовав месяцы или годы, папулы могут разрешаться с центральной части, которая западает, становится атрофичной, де- или гиперпигментированной.

Для диффузно-инфильтративного саркоида характерно развитие бляшек плотной консистенции, не резко ограниченных, буроватого или бурovато-синего цвета, слегка выступающих над уровнем кожи. При диаскопии обнаруживают желтовато-коричневую окраску. Элементы локализуются чаще всего на лице, в области щек и носа, на верхних конечностях, в том числе на тыле пальцев. Своеобразный вариант диффузно-инфильтративного саркоида — ознобленная волчанка (*Lupus pernio*), которая клинически представлена бляшкой, плотной при пальпации, с напряженной поверхностью и выраженным сосудистым компонентом.

Узловатый саркоид проявляется одним или несколькими резко ограниченными узлами полушаровидной формы, средним размером с грецкий орех, плотной консистенции, буроватого или бурovато-синюшного цвета. При диаскопии выявляют желтовато-коричневые пятнышки. Локализуются элементы чаще на лице и нижних конечностях. Просуществовав месяцы или годы, узлы постепенно полностью разрешаются, нередко оставляя рубцовую атрофию. К этой форме относят и подкожные саркоиды Дарье–Руси.

Среди атипичных форм саркоидоза кожи наиболее часто описывают пятнистые, лихеноидные, псориазиформные, верруциформные, аннулярные, ихтиозиформные поражения, эритродермию, рубцовую алопецию.

Данные литературы свидетельствуют о том, что существует определенная закономерность между формой саркоида кожи и поражением какого-либо другого органа. В частности, при ознобленной волчанке наиболее часто поражается слизистая оболочка носа и гортани; при пятнистых и папулезных высыпаниях чаще встречают лимфаденопатию и спленомегалию, поражения легких, глаз, костей; бляшки сочетаются с лимфаденопатией и спленомегалией; узлы — с увеитом. Чаще высыпания на коже у больных саркоидозом возникают вторично на фоне специфических поражений легких, внутригрудных узлов и других внутренних органов, однако саркоид кожи может развиться и первично. Следует признать, что все формы саркоидов могут быть единственным проявлением саркоидоза и различить клинически и гистологически изменения кожи при общем саркоидозе и поражении только кожи невозможно. Не установлено также корреляции между формой и распространенностью саркоидов кожи и степенью поражения внутренних органов.

ДИАГНОСТИКА

При гистологических исследованиях саркоидных элементов, произведенных впервые Tenneson и Boeck, были обнаружены исключительно эпителиоидноклеточные инфильтраты, в последующие годы большинство авторов описывало саркоидную гранулему как эпителиоидноклеточный инфильтрат, окруженный по периферии более или менее выраженной зоной лимфоцитов. В случае примеси большого количества лимфоцитов диагностика саркоидоза значительно усложня-

ется. В первую очередь это относится к дифференциальной диагностике с люпозным туберкулезом кожи (туберкулезной волчанкой). В связи с этим были предприняты попытки выработать надежные морфологические критерии, позволяющие отдифференцировать эти заболевания. Приводят следующие признаки:

- при саркоидозе казеоз не встречают (может быть фибриноидный некроз);
- при саркоидозе отмечают вид «голого» бугорка, в то время как при туберкулезе выражена воспалительная реакция внутри и вокруг гранулемы;
- при туберкулезе инфильтрат располагается близко к эпидермису;
- при саркоидозе эпидермис не изменен или атрофичен, а при туберкулезе наряду с атрофией встречают акантоз и псевдокарциноматозную гиперплазию.

По мнению ряда авторов, в некоторых случаях различить по морфологическим данным эти заболевания невозможно.

Саркоидоз кожи дифференцируют также от милиарного люпозного туберкулеза кожи (диссеминированной милиарной волчанки лица), папуло-некротического туберкулеза, люпоидной формы розацеа, розацеаподобного дерматита, люпоидного лейшманиоза, третичного сифилиса, лимфоцитомы, кольцевидной гранулемы, красного плоского лишая.

При дифференциальной диагностике с волчанкой следует учитывать то, что при туберкулезных поражениях бугорки мягкой консистенции легко протыкаются зондом; при папуло-некротическом туберкулезе в центре бугорка определяется очажок некроза, после разрешения элемента остается штампованный рубчик. При милиарной диссеминированной волчанке в центре бугорка просвечивает белого цвета очажок некроза, напоминающий пустулу, по разрешении остается рубчик.

Наиболее трудна дифференциальная диагностика изолированного мелкоузелкового саркоида лица и люпоидной формы розацеа, которую Левандовский описал в 1917 г. как розацеаподобный туберкулид. Это связано с тем, что на лице (в силу анатомо-физиологических особенностей этой области) саркоидные гранулемы, помимо эпителиоидных клеток, содержат большое количество лимфоцитов. В связи с этим диагноз саркоидоза правомочен лишь в случае обнаружения соответствующих изменений других органов. Наиболее доступными методами выявления поражений других органов служат рентгенография и томография органов грудной клетки, рентгенография костей кистей и стоп, офтальмологическое обследование. Рентгенологически при поражении внутригрудных лимфатических узлов определяют расширение и деформацию корней легких и средостения, при вовлечении в процесс легких — избыточную сетчатость легочного рисунка, в заключительной стадии — склероз и фиброз. Для поражения кистей и стоп характерны кистоподобные оститы Морозова–Юнглинга. При саркоидозе могут быть поражены все отделы глаза, но наиболее часто встречают изменения сосудистого тракта, особенно его переднего отдела — радужной оболочки и цилиарного тела.

При дифференциальной диагностике с розацеаподобным дерматитом следует учитывать, что это заболевание начинается, как правило, в результате длительного применения фторсодержащих глюкокортикоидных мазей или косметических моющих средств. В случае развития при розацеаподобном дерматите саркоидной реакции дифференциальную диагностику проводят по аналогии с люпоидной формой розацеа.

При люпоидной форме лейшманиоза бугорки располагаются вокруг рубца или в рубце, оставшемся на месте бывшей первичной лейшманиомы антропонозного типа. Элементы плоские, едва возвышающиеся над уровнем кожи, мелкие, мягкой консистенции. Имеют значение также анамнестические данные (пребывание больных в эпидемических зонах). Решающую роль играет обнаружение лейшманий.

При третичном сифилисе (бугорковый сифилид) цвет элементов темно-красный, отмечают склонность бугорков к группировке, изъязвление с последующим фор-

мированием фокусных или мозаичных рубцов. Кроме того, при сифилисе будут положительными специфические серологические реакции.

При лимфоцитоме элементы часто имеют синюшный оттенок, диаскопия не выявляет желтовато-коричневатые пятнышки («запыленность»).

При кольцевидной гранулеме элементы бледно-розового цвета, локализуются преимущественно в области кистей и стоп, склонны к группировке. При диаскопии феномен «запыленности» не встречают. У больных, как правило, выявляют нарушения углеводного обмена.

При красном плоском лишае отмечают своеобразный цвет высыпаний, узелки уплощены, полигональных очертаний, в центре некоторых — пупкообразное вдавление, феномен «запыленности» отсутствует, характерен зуд.

Дифференциальную диагностику узловатых форм саркоидоза со спонтанным панникулитом, глубокой красной волчанкой Капоши–Ирганга проводят на основании гистологических данных.

Следует подчеркнуть, что диагностика саркоидоза кожи должна быть основана на морфологических данных. В связи с этим сложности возникают в основном при дифференциальной диагностике с некоторыми формами туберкулеза кожи и люпоидной розацеа.

ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ САРКОИДОЗЕ

Иммунные нарушения при саркоидозе неспецифичны и не имеют диагностической ценности, проявляются угнетением клеточного и активацией гуморального иммунитета. Установить корреляцию между иммунными нарушениями и клиническими особенностями заболевания, длительностью и стадией его течения, как правило, не представляется возможным.

Если лимфоцитарное звено иммунитета при саркоидозе изучено достаточно полно, то роль различных звеньев системы фагоцитирующих мононуклеаров практически не исследована. В настоящее время доказано, что система фагоцитирующих мононуклеаров образована единой клеточной линией, источник происхождения которой — недифференцированная плюрипотентная стволовая клетка костного мозга. Из этой клетки при делении возникают предшественники моноцитов — монобласты; при делении монобласта образуются два промоноцита, каждый из которых еще раз делится и дает начало двум моноцитам. Возникшие при делении и дифференцировке моноциты довольно быстро выходят из костного мозга в кровь. Поступая в ткани, они превращаются в макрофаги.

Проведенные исследования показали, что при саркоидозе отмечается резкое угнетение функциональной активности моноцитов и повышение ее у макрофагов.

Таким образом, саркоидоз — заболевание, связанное с нарушением функции системы фагоцитирующих мононуклеаров под воздействием неизвестного агента.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

Результаты лабораторных анализов при саркоидозе неспецифичны. Описывают следующие изменения — лимфопению, гипергаммаглобулинемию, гиперкальциемию и преходящую гиперкальциурию. По мнению большинства авторов эти нарушения встречают лишь у $^1/_3$–$^1/_5$ больных при активном и распространенном саркоидозе, что не имеет диагностической ценности. Иногда встречают повышение уровня лизоцима, секретируемого как моноцитами, так и клеточными макрофагами. Данные по ангиотензин-превращающему ферменту свидетельствуют о том, что его уровень в сыворотке крови повышается при активном и системном саркоидозе, но не коррелирует с распространенностью высыпаний.

ЛЕЧЕНИЕ

Ранее для лечения саркоидоза использовали витамины A, B, C, D, E, висмут, противотуберкулезные препараты, туберкулин, золото, вакцину БЦЖ, рентгенов-

ские и инфракрасные лучи, однако эффективность этих средств оказалась незначительной. Важным этапом в терапии саркоидоза было внедрение в практику глюкокортикоидов. Эффективность глюкокортикоидов в данном случае можно объяснить их супрессивными свойствами: способностью уменьшать количество моноцитов крови, сокращая их выход из костного мозга, ослаблять продукцию медиаторов, снижать уровень ангиотензин-превращающего фермента, играющего существенную роль в патогенезе заболевания. Известно, что после отмены глюкокортикоидов возникают рецидивы саркоидоза; длительное их применение вызывает побочные эффекты. В связи с этим показания к назначению глюкокортикоидов ограничены. Показания:

- поражение сердца и нервной системы;
- поражение глаз;
- прогрессирующее поражение легких;
- стойкая гиперкальциурия и гиперкальциемия;
- обширные, обезображивающие или язвенные поражения кожи;
- патологические изменения бронхопульмональной жидкости.

Лечение саркоидоза глюкокортикоидами не удовлетворяет ни врачей, ни больных. Это связано с тем, что они влияют на процесс временно, хотя и сохраняют жизненно важные органы, их отмена вызывает у трети больных обострение заболевания, порой рецидивы протекают более тяжело; не все пораженные органы одинаково хорошо реагируют на препараты; их применение должно быть длительным (не менее 6 мес), что увеличивает риск возникновения осложнений.

Из других групп медикаментозных средств, используемых для лечения саркоидоза, наиболее широкое применение получили цитостатики, в частности метотрексат. Следует отметить, что этот препарат дает временный эффект, после его отмены возникают рецидивы. К тому же метотрексат токсичен и не имеет преимуществ перед глюкокортикоидами. В настоящее время доказано, что наилучший эффект достигается комбинацией глюкокортикоидов и цитостатиков, которые усиливают действие первых.

В нашей стране для лечения саркоидоза кожи применяют схему лечения, предложенную С.А. Парастаевым, которая включает в себя глюкокортикоиды и отечественный цитостатик проспидия хлорид, угнетающий продукцию моноцитов костным мозгом. Лечение начинают, как правило, с 30 мг преднизолона и 100 мг проспидия хлорида в сут. Снижение дозы преднизолона проводят в течение 3–4 мес, при необходимости курсы проспидия хлорида повторяют (один курс — 3–4 г.). Лучше всего на такое лечение реагируют больные узловатым саркоидозом кожи и мелкоузелковой формой. Ознобленная волчанка требует 3–4 курсов лечения в сочетании с препаратами, улучшающими микроциркуляцию. Наиболее эффективен этот метод при активном саркоидозе. Наружное лечение при саркоидозе кожи включает применение глюкокортикоидных мазей под пленку, инъекционное введение стероидов в очаги поражения, однако эффективность такого лечения незначительна.

В современной литературе есть сообщения о лечении антималярийными средствами, иммунокорригирующими препаратами, ретиноидами, циклоспорином А, пентоксифиллином, инфликсимабом, аллопуринолом, однако существенного терапевтического эффекта при этом не отмечалось, ряд препаратов требует дальнейшего изучения.

В заключение следует отметить, что основные показания для назначения глюкокортикоидов и проспидия хлорида больным саркоидозом кожи (при отсутствии прямых показаний со стороны других органов) — активность и распространенность процесса, а также те случаи, когда заболевание вызывает косметические недостатки, травмирующие психику больного. При ограниченном и спокойном

течении саркоидоза кожи целесообразно динамическое наблюдение, поскольку возможно самопроизвольное разрешение очагов поражения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Самцов А.В., Илькович М.М., Потекаев Н.С. Саркоидоз. – СПб.: Невский диалект, 2001. – С. 158.

Badgwell Ch., Rosen T. Cutaneous sarcoidosis therapy update // J. Am. Acad. Dermatol. – 2007. – Vol. 56. – P. 69–83.

Moller D.R. Treatment of sarcoidosis – from a basic science point of view // J. Intern. Med. – 2003. – Vol. 253. – P. 31–40.

English J., Patel P., Greer K. Sarcoidosis // J. Am. Acad. Dermatol. – 2001. – Vol. 44. – P. 725–743.

Ahmed A., Harshad S. Subcutaneous sarcoidosis: Is it a specific subset of cutaneous sarcoidosis frequently associated with systemic disease? // J. Am. Acad. Dermatol. – 2006. – Vol. 54. – P. 55–60.

Roberts S. ,Mirowski G ,Wilkes D et al. Sarcoidosis: Extrapulmonary and systemic manifestations // J. Am. Acad. Dertmatol. – 2004. – Vol. 51. – P. 628–630.

James D. Epidemiology of sarcoidosis // Sarcoidosis. – 1992. – Vol. 9. – P. 79–87.

Epstein W., James D. Multiple benign sarcoid of the skin // Arch. Dermatol. – 1999. – P. 135–145.

Sharma O. Sarcoidosis of the skin. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. N-Y.: McGraw-Hill, 1999. – P. 2099–2106.

Velen N., Stahl D., Brodthagen H. Cutaneous sarcoidosis in Caucasians / J. Am. Acad. Dermatol. – 1987. – Vol. 16. – P. 534–540.

Scadding J., Mitchell D. Sarcoidosis. – London: Chapmann and Hall Medical. – 1985. – P. 704.

Глава 22

Гистиоцитозы

Гистиоцитозы — неоднородная группа заболеваний, в этиологии которых имеют значение два родственных семейства клеток, относящихся к моноцитарно-макрофагальной системе и дендритическим клеткам, включая клетки Лангерганса. Такой принцип разделения заинтересованных клеток стал возможен благодаря развитию молекулярной биологии и генетики. Внедрение современных методов иммуногистологических исследований позволило выявлять и верифицировать структуру клонов неопластических клеток, клеток-предшественников и признаки нарушения их дифференцировки.

Несмотря на общее происхождение от стволовых клеток костного мозга, выделенные популяции клеток отличаются как функциональными, так и в некоторой степени антигенными свойствами. Основная функция моноцитарно-макрофагальной системы — фагоцитоз, а дендритические клетки практически не участвуют в фагоцитозе, но представляют антигены и обеспечивают инициацию иммунного ответа. Основные антигены и гистохимические маркеры, позволяющие отличить эти клетки друг от друга, — CD1a, CD11c, CD15, CD45, CD68, S100, HLA-DR, Mac387, кислая фосфатаза и лизоцим. В некоторых случаях для дифференциальной диагностики прибегают к электронной микроскопии (выявление гранул Бирбека в клетках Лангерганса).

Этиология и патогенез гистиоцитозов до настоящего времени остаются невыясненными. У части больных имеет место генетическая предрасположенность. Предполагают роль вируса герпеса типа 6, вируса Эпштейна–Барр и иммунодефицитных состояний, но убедительных данных за это нет.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от типа вовлеченных в патологический процесс клеток гистиоцитозы по течению подразделяют на неопластические и реактивные. Существует мнение о целесообразности деления гистиоцитозов на четыре группы:

- реактивные макрофагальные гистиоцитозы;
- злокачественные макрофагальные гистиоцитозы;
- реактивные гистиоцитозы из клеток Лангерганса;
- злокачественные гистиоцитозы из клеток Лангерганса.

Согласно предшествующей международной классификации Общества гистиоцитологов (1987), реактивные процессы из клеток Лангерганса не выделяли в отдельную группу, а злокачественные заболевания макрофагов и клеток Лангерганса рассматривали вместе.

По принятой в настоящее время классификации к реактивным макрофагальным гистиоцитозам относят некоторые наследствен-

ные болезни обмена (болезнь Гоше, болезнь Ниманна–Пика), в том числе из группы ксантоматоза кожи (диссеминированная ксантома, ювенильная ксантогранулема). Сюда также входят диффузный кожный ретикулогистиоцитоз и сходные с ним состояния, гемофагоцитарные синдромы (фульминантный гемофагоцитарный синдром, болезнь Розаи–Дорфмана). Заболевание, описанное под названием «доброкачественный цефальный гистиоцитоз», — один из клинико-морфологических вариантов ювенильной ксантогранулемы, а генерализованная эруптивная гистиоцитома нередко трансформируется в диссеминированную ксантому, что позволяет отнести оба заболевания к одному и тому же патологическому состоянию. Многие авторы к реактивным относят только гемофагоцитарные синдромы и так называемый вторичный гистиоцитоз, наблюдаемый на фоне различных инфекций, таких как гистоплазмоз, токсоплазмоз, бруцеллез, туберкулез, лепра, краснуха. Все остальные вышеперечисленные заболевания — первичные пролиферативные состояния.

Злокачественные пролиферации макрофагов в практике дерматолога практически не встречаются — острый моноцитарный лейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз, злокачественный гистиоцитоз с транслокацией 5q35 относят к группе гематологических заболеваний.

Реактивные гистиоцитозы из клеток Лангерганса представлены изолированной эозинофильной гранулемой и врожденным самопроизвольно излечивающимся гистиоцитозом. Данное подразделение условно, так как в описанных случаях массивной пролиферации клетки Лангерганса клональны, то есть обладают злокачественным потенциалом. Из неопластических, преимущественно злокачественных гистиоцитозов из клеток Лангерганса поражение кожи наблюдают при гистиоцитозе X. Злокачественные лимфомы из клеток Лангерганса и дендритических клеток встречают крайне редко, в основном в практике онкогематологов.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЙ ЦЕФАЛЬНЫЙ ГИСТИОЦИТОЗ

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Редкое заболевание. Преимущественно болеют дети грудного возраста, чаще мальчики. Характерно образование мелких (2–5 мм в диаметре) эритематозных и папулезных элементов красновато-коричневого цвета, появляющихся вначале на коже лица и распространяющихся на ушные раковины и шею. В редких случаях высыпания обнаруживают на коже туловища и конечностей. Общее состояние детей не страдает, системных изменений нет. Кожные высыпания самопроизвольно регрессируют в течение нескольких месяцев или лет, оставляя после себя непродолжительную гиперпигментацию.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании непосредственно под эпидермисом выявляют четко отграниченный инфильтрат, состоящий из крупных гистиоцитов с обильной цитоплазмой и гиперхромными ядрами неправильной формы. Встречают более мелкие клетки с узким ободком цитоплазмы, рассеянные лимфоциты и эозинофилы. Характерно полное отсутствие гигантских многоядерных клеток Тутона. При иммуногистохимическом исследовании выявляют положительную реакцию на антигены CD11, CD14, CD68, HAM56, фактор XIIIa. При электронной микроскопии в цитоплазме гистиоцитов обнаруживают характерные включения червеобразной формы или в виде запятой, гранулы Бирбека отсутствуют.

Диагноз ставят на основании характерной клинической картины и данных гистологического исследования. Дифференциальную диагностику проводят с другими самопроизвольно излечивающимися гистиоцитозами, характерными для детского возраста.

Прогноз благоприятный. Возможно рецидивирующее течение.

Лечение не проводят. Необходимо длительное диспансерное наблюдение.

ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ ЭРУПТИВНАЯ ГИСТИОЦИТОМА

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Редкое заболевание. Может развиться в любом возрасте, но чаще болеют взрослые. Характерны рецидивирующие высыпания симметрично расположенных множественных мелких папулезных элементов красновато-коричневого цвета. Преимущественная локализация — лицо, туловище, проксимальные участки конечностей. У взрослых высыпания иногда выявляют на слизистых оболочках, у детей отдельные элементы могут напоминать ксантомы. Обычно в течение нескольких месяцев высыпания самопроизвольно регрессируют, на их месте могут оставаться поверхностные рубчики и временная гиперпигментация. Общее состояние не страдает, системных нарушений нет.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании в дерме определяют инфильтрат, состоящий в основном из гистиоцитов и единичных лимфоцитов. Изредка выявляют ксантомные клетки. При иммуногистохимическом исследовании в гистиоцитах выявляют лизоцим, положительную реакцию на антигены CD11b, CD14b, CD68, фактор XIIIa. При электронной микроскопии в цитоплазме гистиоцитов имеются включения червеобразной формы, концентрические пластинчатые и плотные тельца; гранулы Бирбека отсутствуют.

Диагноз ставят на основании клинической картины и данных гистологического исследования. Дифференциальную диагностику проводят с другими видами гистиоцитозов, пигментной крапивницей.

Лечение не проводят. Необходимо длительное диспансерное наблюдение. Прогноз благоприятный.

ГИСТИОЦИТОЗ ИЗ КЛЕТОК ПРОМЕЖУТОЧНОГО ТИПА

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Редкое заболевание. Встречается в любом возрасте, чаще у взрослых. Характерны единичные или множественные папулезные высыпания красновато-коричневого или желтоватого цвета. Преимущественная локализация — кожа туловища и конечностей, возможно поражение кожи лица. Отдельные элементы могут изъязвляться. Системные нарушения не характерны. Описаны два случая заболевания у детей с вовлечением скелета и внутренних органов, закончившихся летальным исходом.

Прогноз благоприятный. Заболевание имеет рецидивирующее течение, обычно происходят спонтанные ремиссии.

ГИСТОПАТОЛИГИЯ

При гистологическом исследовании в дерме выявляют мономорфный гистиоцитарный инфильтрат с примесью небольшого числа лимфоцитов. Встречают ксантомные и многоядерные клетки. При иммуногистохимическом исследовании в гистиоцитах выявляют как маркеры клеток моноцитарно-макрофагального ряда, так и клеток Лангерганса, а именно лизоцим, антигены S100, CD1a, HAM56, CD68, Mac387, HLA–DR, CD11c, CD14, фактор XIIIa. При электронно-микроскопическом исследовании гранулы Бирбека не обнаруживают.

Диагноз ставят на основании клинической картины и данных гистологического исследования, которое имеет решающее значение. Дифференциальную диагностику проводят с другими формами гистиоцитозов.

Лечение не разработано. Необходимо длительное диспансерное наблюдение.

НЕКРОБИОТИЧЕСКАЯ КСАНТОГРАНУЛЕМА

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Редкое заболевание, ранее описано в литературе под названиями «атипичный липоидный некробиоз», «атипичный мультицентрический ретикулогистиоциоз».

Заболевают взрослые, преимущественно в пожилом возрасте. Характерно наличие множественных узловатых образований и инфильтрированных бляшек с желтоватым оттенком, расположенных на любом участке кожного покрова, с преимущественной локализацией на коже лица. Наиболее часто поражена кожа периорбитальной области, что связано с вовлечением в патологический процесс тканей глазницы с развитием эктропиона, птоза, воспалением оболочек глаза. Характерно рецидивирующее течение, изъязвление элементов, при заживлении которых остаются рубцы, локальная атрофия кожи, телеангиэктазии.

К признакам системности следует отнести парапротеинемию, лейкопению, повышенное СОЭ. У больных развивается гепатоспленомегалия, возможно массивное поражение других внутренних органов, повышен риск развития миеломной болезни и лимфопролиферативных заболеваний.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании в глубоких слоях дермы и подкожной клетчатке выявляют палисадообразные гранулемы с очагами некробиоза в центре. Характерны отложения холестерина, которые выглядят как «щели» в зоне некробиоза. Клеточные элементы представлены гистиоцитами с пенистой цитоплазмой, плазматическими клетками, гигантскими многоядерными клетками Тутона. Выраженная лимфоцитарная инфильтрация сопровождается образованием лимфоидных фолликулов. В гистиоцитах выявляют положительную реакцию на лизоцим, антигены CD68, Mac386, CD11b.

Диагноз ставят на основании клинической картины, данных гистологического и лабораторных исследований. Дифференциальную диагностику проводят с другими видами системных гистиоцитозов, липоидным некробиозом, кольцевидной гранулемой.

Прогноз неблагоприятный.

Лечение не разработано. Есть сообщения о лечении кожных высыпаний цитостатиками (хлорамбуцил), лучевой терапией. Хирургическое иссечение не рекомендовано.

ДИФФУЗНЫЙ КОЖНЫЙ РЕТИКУЛОГИСТИОЦИТОЗ

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Редкое заболевание. Заболевают обычно взрослые, чаще женщины. Характерны множественные высыпания на коже с преимущественным поражением лица и дистальных участков верхних конечностей. Обнаруживают папулезные и нодулярные элементы телесного или желтовато-коричневого цвета от 0,5 до 2 см в диаметре. При локализации в области суставов элементы напоминают ревматические узелки. Часто выявляют ксантелазмы в области век.

При сочетанном поражении кожных покровов с изменениями в суставах (деструктивная артропатия) говорят о мультицентрическом ретикулогистиоцито-

зе. В основном артрит поражает мелкие суставы кистей, лучезапястные и коленные суставы. Начало симптомов может не совпадать по времени, поэтому за пациентами с кожными высыпаниями необходимо длительное наблюдение. Кроме того, при мультицентрическом ретикулогистиоцитозе возможно поражение слизистых оболочек ротовой полости и носоглотки, лимфатических узлов, легких, костного мозга, слюнных желез, желудка, параренальной жировой клетчатки. У многих больных выявляют гиперхолестеринемию, положительный туберкулиновый тест, системный васкулит. Примерно у 25% больных с системными проявлениями развиваются злокачественные новообразования внутренних органов, в первую очередь — бронхогенный рак легких, рак желудка, шейки матки, молочной железы.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании выявляют инфильтрацию дермы гистиоцитами с эозинофильной мелкозернистой цитоплазмой и гигантскими многоядерными клетками. В инфильтрате можно обнаружить лимфоциты, плазмоциты и эозинофилы в различном количестве. Обычно между опухолевым инфильтратом и эпидермисом имеется тонкая прослойка непораженной соединительной ткани. В гистиоцитах выявляют положительную реакцию на антигены CD45, CD68, HAM56 и лизоцим, отрицательную на антигены S100, CD1, Mac-387. При электронной микроскопии гранулы Бирбека отсутствуют, имеется большое число лизосом.

Диагноз ставят на основании клинической картины и данных гистологического исследования, являющегося решающим. Дифференциальную диагностику обычно проводят с другими заболеваниями из группы гистиоцитозов.

Прогноз относительно благоприятный. Заболевание имеет длительное хроническое течение, обычно через 5–10 лет завершается самопроизвольной стойкой ремиссией. При массивном поражении суставов заболевание приводит к инвалидности.

Лечение не разработано. Отдельные кожные элементы можно удалять хирургическим путем. При системном поражении наиболее эффективна терапия метотрексатом, в том числе в комбинации с циклофосфамидом и системными кортикостероидами.

БОЛЕЗНЬ РОЗАИ–ДОРФМАНА

Синоним: синусный гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Несмотря на первоначальное описание заболевания с преимущественным поражением лимфатических узлов, кожные высыпания могут быть единственным его проявлением, хотя это наблюдают нечасто. Кожные покровы поражаются у 10% больных. Заболевание может развиться в любом возрасте, но чаще страдают дети и лица молодого возраста. В основном болеют мальчики.

В типичных случаях первый симптом — симметричное безболезненное увеличение шейных лимфатических узлов, сопровождающееся высокой температурой тела, анемией, ускорением СОЭ и гипергаммаглобулинемией.

Высыпания на коже представлены папулезными элементами, напоминающими ксантомы, эритематозными пятнами, узлами, которые могут достигать нескольких сантиметров в диаметре. Преимущественно поражается кожа лица, в том числе век.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании в дерме выявляют диффузный инфильтрат из гистиоцитов и гигантских многоядерных клеток, в отдельных клетках

обнаруживают признаки фагоцитоза лимфоцитов и плазматических клеток. Плазматические клетки и лимфоциты также выявляют в большом количестве. Может быть выражен фиброз, очаговый некроз. В гистиоцитах выявляют антигены S100, CD14, CD68, Mac-387, лизоцим; реакция на антиген CD1 отрицательная. При электронной микроскопии гранулы Бирбека отсутствуют.

Диагноз ставят на основании клинической картины, лабораторных анализов и гистологического исследования. Дифференциальную диагностику кожных высыпаний проводят с другими гистиоцитозами, лимфопролиферативными состояниями, саркоидозом, инфекционными заболеваниями.

Прогноз относительно благоприятный. Заболевание имеет длительное, хроническое течение. Возможны спонтанные ремиссии. В редких случаях развивающийся иммунодефицит или поражение внутренних органов (печень, почки, легкие) приводят к летальному исходу.

Лечение не разработано. Кожные высыпания, как правило, спонтанно регрессируют. Симптоматическое лечение зависит от внекожных проявлений. Имеются сообщения о хирургическом лечении, лучевой терапии, назначении системных кортикостероидов и цитостатиков.

ГИСТИОЦИТОЗ Х

Собирательный термин «гистиоцитоз Х» (гистиоцитоз неизвестной природы) был предложен в 1953 г. для обозначения трех заболеваний, имеющих сходную клиническую картину и патоморфологическое описание очагов поражения — пролиферацию гистиоцитов в костях, коже, слизистых оболочках и внутренних органах. В этой группе заболеваний эозинофильная гранулема — наиболее доброкачественное, изолированное поражение костной ткани, но встречается реже генерализованных форм, что, по некоторым данным, составляет от 17 до 34% всех зарегистрированных случаев гистиоцитоза Х. Хронический диссеминированный гистиоцитоз Х (болезнь Хэнда–Шюллера–Крисчена) и острый диссеминированный гистиоцитоз Х (болезнь Леттерера–Сиве) характеризуются обширным вовлечением в патологический процесс не только скелета, но и других органов. Описаны случаи, являющиеся как бы переходными формами указанных заболеваний, не поддающиеся точной классификации.

Эозинофильная гранулема

Синоним: болезнь Таратынова.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание проявляется одним или несколькими остеолитическими очагами в длинных трубчатых или плоских костях скелета, вызванными гранулематозными разрастаниями. Обычно болеют дети и лица молодого возраста, чаще мужчины. Описаны единичные случаи изолированных эозинофильных гранулем в тимусе, коже, мочевом пузыре, паращитовидных железах, гипоталамусе, легких и желудочно-кишечном тракте.

Основные жалобы пациента — боли в пораженных костях и припухлость прилежащих мягких тканей. Возможны патологические переломы. В подавляющем большинстве случаев поражаются верхняя или нижняя челюсть, при этом в ротовой полости выявляют воспаление слизистой оболочки и отек, болезненный при пальпации, некроз и изъязвление десен. Разрушение альвеолярных отростков приводит к расшатыванию и выпадению зубов. При локализации процесса в сосцевидном отростке развивается рецидивирующий хронический гнойный отит среднего уха. При другой локализации гранулем страдает функция прилежащих органов, но при небольших унифокальных очагах болезнь может длительное

время протекать бессимптомно, ее обнаруживают случайно при рентгенологическом исследовании.

Кожные высыпания неспецифичны и характерны для мультифокальной локализации гранулем. Встречают нодулярные элементы с изъязвлением в перианальной области, ретроаурикулярно. У больных часто развиваются аллергические реакции, у младенцев — пеленочный дерматит, себорейный дерматит.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании выявляют массивные инфильтраты из крупных овальных клеток с обильной цитоплазмой и ядрами неправильной формы, бобовидной или напоминающей по виду кофейные зерна. Иммуногистохимические маркеры позволяют подтвердить, что основные пролиферирующие клетки при данной патологии — клетки Лангерганса (антигены CD1a, HLA–DR, S100, реакция с маркерами моноцитарно-макрофагального ряда и других дендритических клеток отрицательная). Встречают гигантские многоядерные формы. В инфильтратах также выявляют другие клеточные элементы — эозинофилы, иногда в значительном количестве, лимфоциты, нейтрофилы.

Диагноз ставят на основании данных рентгенологического и гистологического исследований. Дифференциальную диагностику проводят с остеомиелитом, остеогенным раком, саркомой, лимфомой, экстрамаммарной болезнью Педжета, миеломной болезнью, синдромом Папийона–Лефевра.

Прогноз благоприятный. Частота рецидивов после лечения составляет 16%.

Показано хирургическое лечение, при небольших остеолитических очагах — кюретаж. При локализации гранулем в зонах роста костей (например, в шейке бедренной кости) применяют лучевую терапию низкими дозами или химиотерапию (винбластин в комбинации с преднизолоном, метотрексат).

Болезнь Хэнда–Шюллера–Крисчена

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Первые признаки болезни появляются в детском возрасте, чаще от 2 до 6 лет. У взрослых больных клиническая картина развернутая. Полная диагностическая триада признаков (остеолитические дефекты костей черепа, экзофтальм и несахарный диабет) встречают относительно редко. Поражение костей отмечают примерно у 80% пациентов, диабет у 50% и экзофтальм у 10%. Кроме костей черепа, в процесс могут вовлекаться ребра, лопатки, кости таза. Экзофтальм вызван инфильтрацией костей орбиты, несахарный диабет — поражением гипоталамуса. У трети пациентов поражаются легкие, возможно развитие гепатоспленомегалии.

Поражение кожи наблюдают примерно в 30% случаев, характерны эритематозно-папулезные высыпания с желтовато-коричневым оттенком, локализующиеся на коже волосистой части головы, в области грудины и межлопаточной области. Кроме того, в крупных складках встречаются узловатые элементы с изъязвлением. Могут поражаться слизистые оболочки ротовой полости и промежности.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании в пораженных органах выявляют диффузную инфильтрацию клетками Лангерганса с примесью нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов. Встречают единичные митозы. Для инфильтрата в дерме характерен эпидермотропизм, ксантомные клетки.

Диагноз ставят на основании клинической картины, данных гистологического исследования, которое имеет решающее значение. Рентгенологическое исследование, компьютерная томография и ультразвуковое сканирование позволяют выявить поражение внутренних органов и скелета.

Прогноз неблагоприятный. Заболевание имеет хроническое течение, возможны спонтанные ремиссии с постепенным прогрессированием.

Для лечения используют глюкокортикоиды в сочетании с цитостатиками (винбластин, метотрексат). Для коррекции несахарного диабета используют вазопрессин. Возможна лучевая терапия низкими дозами (в основном остеолитических очагов).

Болезнь Леттерера–Сиве

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Болезнь Леттерера–Сиве — самая тяжелая форма гистиоцитоза Х. Заболевание начинается остро, характерно молниеносное течение. Болеют дети раннего возраста (до 3 лет), чаще мальчики. В развитии заболевания имеет значение генетическая предрасположенность. Описано внутриутробное развитие признаков болезни, случаи заболевания обоих монозиготных близнецов, семейные случаи заболевания. У многих пациентов выявляются мутации в локусе 17p13 (ген P53).

Кожа поражена часто, характерны обширные, нередко зудящие эритематосквамозные участки преимущественно на голове и в крупных складках, напоминающие тяжелый себорейный дерматит. С течением времени в складках может возникать мокнутие и эрозирование поверхности, вторичное инфицирование с образованием гнойничковых элементов и корок. В тяжелых случаях высыпания на коже приобретают генерализованный характер, поражаются даже ладони и подошвы. Характерны мелкие папулезные высыпания диаметром 1–2 мм, телесного или красновато-коричневого цвета, иногда с геморрагическим компонентом. Нарушение барьерной функции кожи и сниженная резистентность к инфекциям нередко приводят к бактериальному сепсису.

К системным проявлениям относят лихорадку, потерю веса, лимфаденопатию.

Развивается гепатоспленомегалия. Поражение легких проявляется кашлем и одышкой, возможно развитие пневмоторакса. Поражение костного мозга приводит к анемии. В костях выявляют остеолитические очаги.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании в пораженных органах выявляют диффузную инфильтрацию клетками Лангерганса с примесью эозинофилов, нейтрофилов, лимфоцитов. Встречают единичные митозы. Для инфильтрата в дерме характерен эпидермотропизм.

Диагноз ставят на основании клинической картины и данных гистологического исследования, которое имеет решающее значение. Рентгенологическое исследование, компьютерная томография и ультразвуковое сканирование позволяют выявить поражение внутренних органов и скелета. В начале заболевания высыпания на коже дифференцируют с себорейным дерматитом, атопическим дерматитом, чесоткой, кандидозом. Общее состояние ребенка требует исключить системный инфекционный процесс, злокачественную опухоль, в первую очередь лимфопролиферативные заболевания.

Прогноз неблагоприятный. Летальность составляет не менее 50% (зависит от тяжести поражения внутренних органов и возраста больных). Наиболее неблагоприятный прогноз у детей в возрасте до 2 лет.

Для лечения применяют полихимиотерапию. Проводят симптоматическое лечение в зависимости от нарушения функции пораженных органов. Есть сообщения о проведении химиотерапии в высоких дозах с последующей трансплантацией костного мозга.

ВРОЖДЕННЫЙ САМОРАЗРЕШАЮЩИЙСЯ ГИСТИОЦИТОЗ

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Многие авторы считают это заболевание саморазрешающейся формой гистиоцитоза X. Основные симптомы — кожные высыпания, которые выявляют у новорожденных. Характерны множественные красновато-коричневые папулы и более глубокие нодулярные элементы плотноэластической консистенции размерами от 1 до 10 мм, с преимущественной локализацией на коже лица и волосистой части головы, реже на коже туловища и конечностей.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании выявляют инфильтрацию дермы крупными гистиоцитами, среди них — большое количество гигантских многоядерных клеток, единичные лимфоциты, эозинофилы. Эпидермотропизм не характерен.

Диагноз ставят на основании клинической картины и данных гистологического исследования. Дифференциальную диагностику проводят с другими типами гистиоцитозов. В клетках инфильтрата выявляют маркеры клеток Лангерганса — антигены CD1a (OKT6) и S100, однако при электронной микроскопии гранулы Бирбека в этих клетках выявляют только в 5–25% случаев.

Прогноз благоприятный. К возрасту 3 мес высыпания самопроизвольно проходят, оставляя после себя стойкую пигментацию.

Лечение не разработано. Необходимо длительное диспансерное наблюдение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Emile J.-F., Wechsler J., Brousse N. et al. Langerhans' cell histiocytosis. Definitive diagnosis with the use of monoclonal antibody O10 on routinely paraffin-embedded samples // Am. J. Surg. Pathol. — 1995. — Vol. 19. — P. 636–641.

Arico M., Nichols K., Whitlock J.A. et al. Familial clustering of Langerhans cell histiocytosis // Br. J. Haematol. — 1999. — Vol. 107. — P. 883–888.

Vade A., Hayani A., Pierce K.L. Congenital histiocytosis X // Pediatr. Radiol. — 1992. — Vol. 23. — P. 181–185.

Repiso T., Roca-Miralles M., Kanitakis J. et al. Generalized eruptive histiocytoma evolving into xanthoma disseminatum in a 4-year-old boy // Br. J. Dermatol. — 1995. — Vol. 132. — P. 978–982.

Wee S.H., Kim H.S., Chang S.N. et al. Generalized eruptive histiocytoma: a pediatric case // Pediatr. Dermatol. — 2000. — Vol. 17. — P. 453–455.

Flores-Stadler E.M., Gonzalez-Crussi F., Greene M. et al. Indeterminate-cell histiocytosis: immunophenotypic and cytogenetic findings in an infant // Med. Pediatr. Oncol. — 1999. — Vol. 32. — P. 250–254.

Manente L., Cotelessa C., Schmitt I. et al. Indeterminate cell histiocytosis: a rare histiocytic disorder // Am. J. Dermatopathol. — 1997. — Vol. 19. — P. 276–283.

Ugurlu B.S., Bartley G.B., Gibson L.E. Necrobiotic xanthogranuloma: long-term outcome of ocular and systemic involvement // Am. J. Ophthalmol. — 2000. — Vol. 129. — P. 651–657.

Franck N., Amor B., Ayral X. et al. Multicentric reticulohistiocytosis and methotrexate // J. Am. Acad. Dermatol. — 1995. — Vol. 33. — P. 524–525.

Pena-Penabad C., Unamuno P., Garcia-Silva L. et al. Benign cephalic histiocytosis: case report and literature review // Pediatr. Dermatol. — 1994. — Vol. 11. — P. 164–167.

Глава 23

Паранеоплазии

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

С каждым годом проблема распространенности онкологических заболеваний становится все серьезнее. По данным ВОЗ, рост заболеваемости за период с 1999 по 2002 г. увеличился с 10 до 20 млн новых случаев, а рост регистрируемых смертей — с 6 до 12 млн. В 2005 г. число онкологических больных в России достигло 2,3 млн человек, увеличившись с 1995 г. на 1,75 млн человек. Онкологические заболевания поражают в основном население в активном трудоспособном возрасте, что наносит серьезный экономический ущерб государству и ставит перед здравоохранением задачу обеспечить своевременное и широкое внедрение в повседневную практику современных достижений медицинских технологий в области профилактики и ранней диагностики онкологических заболеваний. В связи с этим особое внимание следует уделять диагностике паранеопластических синдромов, которые могут быть первыми ранними признаками опухолевого процесса.

Паранеоплазии — группа заболеваний кожных покровов, указывающая на возможность наличия у пациента злокачественного новообразования внутренних органов, в том числе на ранней стадии развития, не вызывающего жалоб и клинических проявлений, свойственных патологии того или иного органа. Распознавание кожных паранеопластических симптомов и синдромов способствует повышению онкологической настороженности у клиницистов и при своевременном вмешательстве повышает продолжительность жизни больного.

К паранеоплазиям относят характерные кожные симптомокомплексы высыпаний, предшествующие или сопутствующие злокачественному новообразованию. В ряде случаев они развиваются в процессе лечения основного заболевания или позже. В развитии паранеопластических синдромов придают значение несостоятельности иммунного ответа, секреторной активности клеток опухолей и гиперэргическим реакциям организма на антигены опухолевых клеток, что наблюдается при карциноидном и глюкагономном синдромах, паранеопластической пузырчатке. Предполагают, что некоторые воспалительные и пролиферативные дерматозы, включая синдром Свита и гангренозную пиодермию, с повышенной частотой выявляются у больных со злокачественными новообразованиями внутренних органов, при этом они обычно протекают тяжелее, чем без сопутствующей опухоли.

В конце 1950-х годов H. Curth предложила следующие критерии для определения паранеопластического синдрома:

- одновременное начало дерматоза и злокачественного заболевания внутренних органов или появление кожной патологии после выявления злокачественного заболевания внутреннего органа;
- параллельное течение дерматоза и злокачественного заболевания внутренних органов;
- наличие определенного типа или места развития рака, связанного с кожным заболеванием;
- статистически подтвержденные свидетельства того, что злокачественные заболевания чаще развиваются у пациентов с определенными кожными болезнями, чем в соответствующих по полу и возрасту контрольных популяциях;
- генетическая связь между синдромом с кожными проявлениями и злокачественным заболеванием внутреннего органа.

Выделяют следующие виды паранеопластических синдромов:

- папуло-сквамозные нарушения (паранеопластический акрокератоз или синдром Базе, ладонно-подошвенный гиперкератоз, приобретенный ихтиоз, синдром Лезера–Трелата, экстрамаммарная болезнь Педжета, пестрый кожный папилломатоз);
- эритематозные нарушения (некротизирующая мигрирующая эритема, ползучая извилистая эритема);
- черный акантоз;
- карциноидный синдром;
- аутоиммунные заболевания (дерматомиозит, паранеопластическая пузырчатка);
- мультицентрический ретикулогистиоцитоз;
- гипертрофическая остеоартропатия;
- сосудистые нарушения (поверхностный мигрирующий тромбофлебит, синдром Рейно);
- ряд неспецифических признаков (кожный зуд, эритродермия, гипертрихоз) и другие.

К облигатным паранеопластическим процессам относятся:

- черный акантоз;
- паранеопластический акрокератоз Базе;
- некротизирующая мигрирующая эритема;
- ползучая извилистая эритема;
- приобретенный ограниченный гипертрихоз;
- приобретенный ихтиоз;
- паранеопластическая пузырчатка.

Врожденные заболевания, связанные с повышенным риском или частой встречаемостью (генетической предрасположенностью) опухолей внутренних органов (синдром Кауден, синдром Мюира–Торре, синдром Гарднера, синдром Пейтца–Егерса–Турена, нейрофиброматоз, пигментная ксеродерма и другие) относят к отдельной группе генодерматозов с онкологической предрасположенностью (см. главу «Генодерматозы»). К паранеоплазиям не относятся кожные метастазы и симптомы, вызванные нарушением функции пораженного органа в виде желтухи, варикозного расширения вен и других.

При подозрении на паранеопластичекую природу кожных высыпаний необходимо тщательно и неоднократно обследовать пациентов с целью выявления опухоли методом компьютерной и магнитно-резонансной томографии, ультразвукового сканирования, ангиографии и других методов.

В связи с ростом заболеваемости и низкими показателями выживаемости пациентов после клинической манифестации онкопатологии возрастает необходимость внедрения относительно простых, неинвазивных методов ранней диагностики злокачественных опухолей. Однако проведение цитологического и гистологического

исследований для установления гистогенеза опухоли, а также иммунологической идентификации опухолевых клеток до хирургического вмешательства зачастую представляется невозможным.

В связи с этим практический интерес сфокусирован на изучении кожных неопластических синдромов и молекулярно-генетических исследованиях маркеров опухолевого роста и прогрессии. Эти маркеры можно обнаружить не только в опухолевых клетках, но и в крови и других тканевых жидкостях организма, и тем самым обеспечить детекцию скрыто существующей опухоли задолго до ее клинического проявления. В настоящее время подобные «маркерные» исследования применяются:

- для формирования групп риска развития тех или иных опухолевых заболеваний как в семьях с отягощенной онкологической наследственностью, так и спорадических форм;
- в качестве тестов для доклинической диагностики;
- при дифференциальной диагностике тех или иных гистологических форм;
- с целью выявления метастазов и рецидивов первичного очага;
- для прогнозирования течения опухолевого процесса (скорости прогрессирования заболевания и уровня выживаемости больных);
- для оценки эффективности и коррекции проводимых лечебных мероприятий, в частности воздействия химиотерапевтических агентов;
- в разработке новых подходов к лечению онкологических больных методами гено- и сигналотерапии.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ВОЗНИКНОВЕНИЯ КОЖНЫХ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ

Злокачественные новообразования, несомненно, оказывают комплексное воздействие на организм. Общие механизмы возникновения и прогрессии опухолевого процесса интенсивно исследуются, к настоящему времени накоплен обширный материал по молекулярной и клинической онкологии, используемый в смежных дисциплинах (в том числе и в дерматовенерологии).

Любая клетка организма человека потенциально злокачественна. По современным представлениям, для ее перерождения необходимо 5–10 мутаций ДНК в ключевых генах (*P53, pRb, bcl2, mdm2, ras* и другие). По мере прогрессии накапливается все больше мутаций из-за общей нестабильности генома, при этом на опухолевые клетки оказывается как внутреннее, так и внешнее воздействие. В норме клетка с мутациями в «важных» генах должна погибнуть: самостоятельно уйти в апоптоз (запрограммированная клеточная гибель) или быть узнана и уничтожена иммунной системой — именно так на злокачественные клетки оказывается постоянное давление и происходит отбор наиболее приспособленных, а значит, агрессивных клонов.

На всех стадиях прогрессии злокачественной опухоли организм активно борется с новообразованием. В защите от заболевания важную роль играет состояние иммунной системы: под воздействием опухолевых антигенов в организме начинают вырабатываться специфические антитела. При этом злокачественные клетки могут либо уходить от иммунного ответа через систему главного комплекса гистосовместимости I класса (молекулы главного комплекса гистосовместимости, основного рецептора для распознавания клеток иммунитета и их блокады), либо синтезировать специфические хемокины, подавляющие иммунный ответ.

Известно, что хроническое воспаление — благоприятный фон для развития неоплазий. Присутствие лимфоцитов и макрофагов в опухоли может быть маркером как благоприятного, так и неблагоприятного прогноза для пациента в зависимости от типа и локализации новообразования и состояния иммунной системы.

Высказано мнение об ином механизме формирования паранеоплазий: опухоль, находясь в органе, может химически изменять нормальные компоненты окружающей ткани, делая их антигенными. Такие аутоантигены могут быть схожи по структуре с нормальными белками кожи, стимулировать синтез аутоантител, способных перекрестно реагировать с нормальными белками. В результате развивается воспалительный ответ, направленный как на опухоль, так и на молекулы, экспрессирующиеся в эпителии и вызывающие паранеопластические проявления.

Это предположение подтверждено на модели паранеопластической пузырчатки, для которой характерно присутствие аутоантител к энвоплакину — белку клеток плоского эпителия, плакинам — белкам десмосом между эпителиоцитами, десмоглеинам и другим белкам, а также С3-компоненту комплемента (одному из основных белков воспаления) как на эпителиальных клетках, так и на базальной мембране.

У больных ползучей извилистой эритемой (*Erythema gyratum repens*) в зоне поражения наблюдается скопление миофибробластов. Этот специфический тип клеток в норме обеспечивает заживление ран, но также в большом количестве присутствует в опухолевой строме, способен активировать микроокружение опухоли и приводить к аутоиммунным реакциям — синтезу аутоантител к белкам кератиноцитов и повреждению эпидермиса при участии Т-клеток.

Существуют подтверждения гипотезы, что опухоль может синтезировать аутокринные вещества, включая трансформирующий фактор роста-α и инсулиноподобный фактор роста, стимулирующие рост не только клеток самой опухоли, но и клеток кожи, обеспечивающих формирование различных состояний паранеопластического характера (например, развитие множественных кератом — синдром Лезера–Трела). Это дает основание сделать вывод, что паранеопластические синдромы могут быть результатом:

- продукции опухолью различных экспрессирующих веществ;
- поглощения или инактивации опухолью необходимых организму веществ, обладающих антагонистическим действием;
- воздействия опухоли на иммунный ответ, проявляющийся гиперэргическими реакциями замедленного типа и обеспечивающий формирование паранеоплазии.

Уместно предположить другой механизм возникновения паранеопластических синдромов у части онкологических пациентов. Это может быть связано с общим состоянием иммунной системы или аллельным полиморфизмом, при котором каждый человек имеет уникальное сочетание нормальных вариантов одних и тех же генов, и их различия могут определять, в частности, предрасположенность и к онкологическим заболеваниям. При изучении аллельного полиморфизма выявлены прогностические критерии для больных немелкоклеточным раком легкого. Ассоциация определенных полиморфных аллелей разных генов может предоставить информацию о закономерности развития паранеопластических процессов.

Для изучения кожных паранеопластических синдромов перспективным представляется применение масспектроскопических методов анализа белков. Исследование молекулярных изменений при различных патологических состояниях человека позволит определять не только наличие или отсутствие конкретного онкозаболевания, проводить дифференциальную диагностику, но и в ряде случаев прогнозировать течение болезни.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Существование высокоспецифичных антител позволяет идентифицировать белки индивидуальных генов в различных образцах, включая лизаты клеточных культур и гистологические тканевые срезы. Вопросы тканевой специфичности и клеточной локализации генов верифицируются с применением комплексных

иммуногистохимических технологий. Широкий спектр поли- и моноклональных антител к различным антигенным детерминантам позволяет различать патологические белки как в тканевых образцах, так и в биологических жидкостях, что, несомненно, имеет важное диагностическое и прогностическое значение. Оценка — количественная (уровень экспрессии) и качественная (изменения белков в опухолевых клетках в виде структурных или конформационных особенностей) — в настоящее время достаточно эффективно осуществляется с помощью иммунохимических, иммуногистохимических и биохимических анализов. Такой многопрофильный подход увеличивает надежность молекулярной диагностики и значительно расширяет возможности подбора адекватного лечения.

Современные методы молекулярной диагностики в целом можно разделить на две группы:

- исследование белков — оценка уровня их экспрессии, конформации и локализации в клетке;
- изучение генетического материала — анализ экспрессии генов, мутаций, общий анализ целостности генома.

Для этих целей используют ПЦР (PCR — *polymerase chain reaction*): с помощью стандартных праймеров можно осуществлять верификацию фрагментов ДНК в исследуемом образце с использованием специальной полимеразы (*Taq polymerase*) и олигонуклеотидов, подобранных для амплификации специфических и уникальных последовательностей. В настоящее время это один из наиболее широко используемых в молекулярной биологии методов. К модификациям этого метода относят: обратную ПЦР — реакцию, где в качестве матричной ДНК используют кДНК, полученную путем обратной транскрипции исследуемой информационной РНК; ПЦР *in situ* (PRINS) — на хромосомных препаратах и т.д.

ПЦР и ее модификации позволяют определить наличие в образцах генетического материала различных патогенных микроорганизмов — бактерий, грибов и вирусов [вируса простого герпеса (ВПГ), вируса папилломы человека (ВПЧ), *H. pylori*, цитомегаловируса и других], а также изменения в геноме пациента [делеции и мутации генов, потери хромосом, специфические транслокации дезоксирибонуклениновой кислоты (ДНК)].

В последнее время особенно актуален вопрос об облигатных внутриклеточных микроорганизмах — вирусах — как о возможных пусковых механизмах различных аутоиммунных заболеваний, в том числе и склеродермии. По наблюдениям за группой из 200 пациентов с диагнозом «ограниченная склеродермия» в возрасте от 16 до 70 лет получены следующие данные: у 21 (10,5%) пациентки процесс локализовался в аногенитальной области, у 14 (7,0%) — протекал в форме склероатрофического лихена и сочетался с папилломавирусной инфекцией (ВПЧ). Методом ПЦР был выявлен ВПЧ типа 16 и 18. Эти пациентки были проконсультированы смежными специалистами (онколог, гинеколог) и находятся на диспансерном наблюдении. Все они получали раннее комплексное, патогенетически обоснованное, дифференцированное лечение с учетом клинической формы, стадии, лабораторных показателей, индивидуальных особенностей. По данным ряда зарубежных исследователей, наблюдавших больных склероатрофическим лихеном, ассоциированным с плоскоклеточным раком на фоне ВПЧ-инфекции, возникновение неоплазии связывают с вирусной агрессией, приводящей к необратимой опухолевой трансформации клеток. Обсуждаются проблемы использования молекулярной онкобиологии в диагностике структурных и функциональных изменений клеток и эффективного лечения злокачественных новообразований у человека.

Радиоактивная и FISH-гибридизация (*Fluorescein in situ hybridisation*) — гибридизация ДНК на цитогенетических или мРНК на гистологических препаратах с помощью меченных изотопами или флюорохромами ДНК-зондов. С помощью этого метода можно определить кариотип клеток в исследуемом образце и

оценить общую целостность генома. FISH-гибридизация применяется для исследования различных злокачественных новообразований, в том числе и меланом, а также для дифференциальной диагностики предраковых состояний.

Анализ биочипов (*Chip-analysis*) — исследование очень большого количества различных генов (десятков тысяч) и их экспрессии с помощью флюоресцентных зондов. В настоящее время это один из самых современных методов исследования экспрессии генов.

Анализ полиморфных аллелей, ПДРФ-анализ (*RFLP — restriction fragment lenght polymorfism*) — электрофоретическое разделение и последующая блот-гибридизация со специфическими пробами полиморфных по длине аллельных фрагментов ДНК, полученных при помощи рестриктного анализа.

Иммуногистохимический анализ — метод визуализации специфических белков на цитологических и гистологических препаратах с использованием соответствующих антител. Этот метод дополняет морфологическое исследование образцов и позволяет оценить экспрессию и локализацию исследуемых белков в ткани.

ИФА — метод количественного определения белка в образцах с помощью специфических антител, широко применяемый в современных лабораторных исследованиях.

Проточная цитофлюориметрия — количественный метод оценки различных характеристик отдельных клеток. Он основан на измерении свечения отдельных клеток с помощью высокоточного лазера. С его помощью можно исследовать как меченные флюоресцеином ДНК и белки, так и биохимические характеристики клеток.

Масс-спектроскопия — один из самых современных методов определения содержания белков в различных образцах. С его помощью, например, можно проводить сравнительный анализ содержания различных белков (в том числе и прогностически значимых при кожных паранеопластических процессах) в плазме пациента.

Многие патологические процессы, относящиеся к кожным паранеоплазиям, могут встречаться у больных с неонкологическими заболеваниями. Однако дерматолог должен принять во внимание возможность наличия у пациента новообразования и предпринять все меры, направленные на скорейшую и раннюю диагностику объемных заболеваний и их лечение. Следовательно, таких пациентов необходимо относить к группе риска по онкологичеким заболеваниям, и они должны находиться на диспансерном учете.

В данной главе будут рассмотрены облигатные паранеопластические дерматозы (ограниченный приобретенный гипертрихоз — см. главу «Болезни волос»), а также ряд паранеопластических состояний, представляющих особый интерес для дерматологов.

АКАНТОЗ ЧЕРНЫЙ

Синоним — дистрофия кожи папиллярно-пигментная.

Выделяют четыре клинические разновидности черного акантоза. **Доброкачественная,** или **юношеская, форма** акантоза развивается в раннем детском возрасте, имеет аутосомно-доминантный характер наследования. С наступлением половой зрелости высыпания регрессируют или остаются стационарными. Возникновение дерматоза связано с гормональным дисбалансом. **Симптоматическая форма** развивается под влиянием эндокринопатий, сахарного диабета, в результате приема глюкокортикоидных гормонов, эстрогенов, никотиновой кислоты, сочетается с ожирением и протекает нередко с различными аномалиями развития.

Выделяют также **псевдоакантоз** (*Pseudoacantosis*), возникающий в основном у тучных брюнеток, в основе которого лежит дисфункция яичников. Процесс сопро-

вождается повышенной потливостью, травматизацией кожи, регресс заболевания может наступить в случае снижения массы тела. При этой форме черного акантоза никогда не поражаются слизистые оболочки.

Злокачественная форма черного акантоза связана с паранеоплазиями и развивается у взрослых вследствие поражения внутренних органов. В основе патогенеза этой формы лежит клеточная пролиферация кератиноцитов, обусловленная бластомным процессом. Показано, что в 61% случаев оба процесса начинаются одновременно, рак предшествует акантозу в 22% и акантоз раку — в 17% случаев.

Клиническая картина

Главные клинические симптомы черного акантоза — гиперпигментация, гиперкератоз и папилломатоз, возникающие в крупных складках шейноворотниковой и аногенитальной областей, сопровождающиеся зудом. Кожные проявления могут развиваться медленно или, наоборот, довольно быстро. Первоначально возникает гиперпигментация, сухость и огрубение кожи, которая в последующем приобретают серовато-аспидный оттенок. На этом фоне формируются повышенная складчатость кожи и многочисленные мелкие рассеянные или сливающиеся ворсинчатые и бородавчатые разрастания величиной от зерна до горошины. Процесс принимает симметричный характер, локализуется на лице, шее, в подмышечных впадинах, на внутренней поверхности бедер, наружных половых органах, в паховых областях, реже — в зоне кожных складок молочных желез, локтевых сгибов, слизистых оболочек полости рта и языка. Заболевание сопровождается сухостью волос, повышенным ороговением ладонно-подошвенных поверхностей и дистрофией ногтей.

Наибольшее внимание сосредоточено на злокачественной форме черного акантоза в связи с его внезапным началом, так как, по данным литературы, в 80% случаев он встречается при раке желудка, реже — при саркоме яичников, поражении печени, желчного пузыря, кишечника, мочевого пузыря и лимфомах кожи. Описано сочетание с раком матки, пищевода, предстательной железы, почек. Одинаково часто это заболевание встречается у лиц мужского и женского пола, чаще в возрасте от 40 до 50 лет. В отличие от наследуемой, доброкачественной формы дистрофии, выявляемой обычно в детском и подростковом возрасте и сочетающейся с эндокринными нарушениями, при паранеопластическом поражении кожи гиперкератоз, папилломатоз и пигментация более выражены. Характерно вовлечение в процесс слизистых оболочек и потеря массы, возможно сочетание с кератодермией, усиление кожного рисунка (пахидерматоглифика), а также с синдромом Лезера–Трела (внезапное появление на коже туловища многочисленных себорейных кератом). Знания о клинических проявлениях черного акантоза, его формах будут настораживать клиницистов в отношении скрытого течения и необходимости тщательного обследования таких больных для своевременной диагностики.

Гистопатология

При гистологическом исследовании выявляют выраженный папилломатоз и гиперкератоз, небольшой акантоз. В дерме — незначительные периваскулярные лимфоидные инфильтраты с примесью тканевых базофилов.

Диагноз

Диагностика не представляет трудностей и основывается на трех характерных клинических признаках: гиперпигментации, папилломатозе, гиперкератозе. Однако в реальной жизни болезнь остается не выявленной на ранних стадиях в связи с беспечностью больного и несовершенством диагностических методов, что приводит к летальному исходу в терминальной фазе неопластического процесса.

Пример наблюдений стремительного развития злокачественной формы черного акантоза с летальным исходом

Больная М., 1955 г.р., обратилась в кожно-венерологический диспансер с жалобами на небольшой зуд, потемнение кожи задней поверхности шеи, множественные бородавчатые образования в шейно-воротниковой зоне, паховых областях. Около 5 лет назад обратила внимание на появление пигментации кожных покровов задней поверхности шеи (рис. 23-1). Наследственность не отягощена. Росла и развивалась соответственно возрасту. Общее состояние удовлетворительное, больная активна, без признаков истощения и интоксикации. Телосложение — правильное, рост 168 см, масса 63 кг, температура тела 36,7 °С, пульс 72 в минуту, артериальное давление 120/76 мм рт.ст. Физиологические отправления — в норме. Из сопутствующих заболеваний отмечала вегето-сосудистую дистонию по кардиальному типу с 1997 г., хронический панкреатит, узловатый зоб.

Дерматологический статус: кожный процесс носил распространенный характер и локализовался на задней поверхности шеи с переходом на кожу спины, подмышечные и пахово-бедренные складки. Кожа в очагах поражения — коричневого, местами темно-коричневого цвета, сухая, с множественными папилломатозными разрастаниями (рис. 23-2), кожный рисунок подчеркнут, присутствует легкий гиперкератоз ладоней. Ногтевые пластинки кистей и стоп деформированы, желтого цвета, края узурированы. Был установлен диагноз «черный акантоз», для подтверждения взята биопсия кожи. Назначено клинико-лабораторное и рентгенологическое исследование, гастродуоденоскопия, ректороманоскопия, колоноскопия с последующей консультацией онколога.

При гистологическом исследовании кожи выявлен неравномерный акантоз, выраженный гиперкератоз с формированием роговых пробок в углублениях эпидермиса. Дермальные сосочки — различной длины. Вокруг сосудов расположены скудные лимфогистиоцитарные инфильтраты.

Пациентка повторно была направлена в хирургическое отделение, после чего госпитализирована в клинику. При фиброэзофагогастродуоденоскопии в нижней



Рис. 23-1. Больная М. Гиперпигментация шейно-воротниковой зоны.



Рис. 23-2. Больная М. Сосочковые разрастания, гиперпигментация в подмышечной области.

трети тела желудка по большой кривизне с переходом на переднюю и заднюю стенку выявлена изъязвленная опухоль с бугристой поверхностью, контактно кровоточащая, размерами 7×3 см. Окружающие ткани утолщены, в складку не подтягиваются. Слизистая оболочка желудка очагово гиперемирована, с множественными лимфоангиэктазиями и очагами гиперплазии; луковица двенадцатиперстной кишки деформирована, без признаков стенозирования, при инсуффляции не расправляется. Оттока желчи нет.

При микробиопсии гистологически обнаружена низкодифференцированная аденокарцинома. В процессе обследования отмечены признаки механической желтухи. Эндоскопическое ретроградное дренирование желчевыводящих путей выполнить не удалось. На фоне проводимого симптоматического, консервативного лечения — прогрессирование желтухи, нарастание явлений раковой интоксикации, завершившееся желудочно-кишечным кровотечением и смертью пациентки.

На вскрытии обнаружена низкодифференцированная аденокарцинома пилорического отдела (рис. 23-3) с переходом на тело желудка с изъязвлением, распадом и кровотечением, врастанием в поджелудочную железу ($T_4N_3M_1$). Метастазы рака найдены в лимфатических узлах большой и малой кривизны желудка, корне брыжейки, забрюшинной клетчатке, гепатодуоденальной связке, печени, желчном пузыре, парааортальных и забрюшинных лимфатичесих узлах. Из осложнений

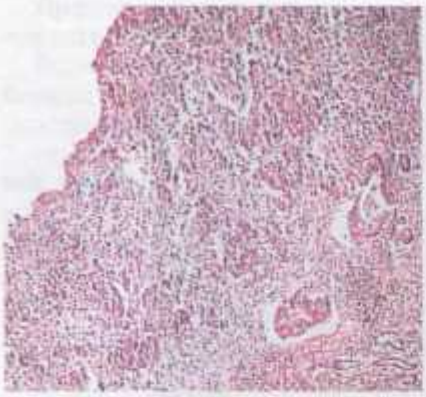


Рис. 23-3. Низкодифференцированный рак желудка, ×100. Окраска гематоксилином и эозином.

выявлено сдавление опухолевым конгломератом общего желчного протока с механической желтухой и очагово-диффузным панкреанекрозом, асцит (объем жидкости — 400 мл), двухсторонний гидроторакс (справа — 100 мл, слева — 500 мл), анемия (гемоглобин крови — 76 г/л), дистрофия и выраженное малокровие внутренних органов. Констатирован отек легких и головного мозга. Смерть наступила от раковой интоксикации и острой кровопотери.

Приведенное клиническое наблюдение подтверждает, что черный акантоз был первичным клиническим признаком опухолевого процесса в желудке, диагностированным лишь при распаде опухоли и кровопотере за несколько дней до смерти больной.

Таким образом, черный акантоз кожи у взрослых — весьма опасный и грозный сигнал для поиска скрыто протекающего, наиболее агрессивного рака желудка — аденокарциномы. Это заболевание — «загадка», поэтому даже отсутствие каких-либо иных жалоб требует тщательного обследования пациента с целью исключения объемного процесса и неоплазмы, в первую очередь, органов пищеварения.

Дифференциальную диагностику проводят между различными формами заболевания. Начало в зрелом и пожилом возрасте без сопутствующей эндокринной патологии (инсулиннезависимый диабет), поражение ладоней и подошв по типу кератодермии говорит о возможности паранеопластического процесса. Черный акантоз дифференцируют также от гидротической эктодермальной дисплазии, при которой гиперпигментация развивается в подкрыльцовых впадинах вместе с явлениями сосочковой дистрофии; от болезни Аддисона, сопровождающейся выраженной гиперпигментацией без сосочковых разрастаний в типичных областях. В возникновении мышьяковистых и дегтярных дистрофий важную роль играют экзогенные факторы, приводящие к бородавчатым разрастаниям преимущественно в зонах контакта с раздражителем.

Лечение

Лечение злокачественного черного акантоза малоэффективно, иногда наблюдается улучшение на фоне химиотерапии антагонистами фолиевой кислоты.

АКРОКЕРАТОЗ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ

Синоним — синдром Базе.

Паранеопластический акрокератоз наблюдают исключительно у лиц мужского пола в возрасте старше 50 лет, злоупотребляющих алкоголем и табакокурением.

Клиническая картина

Проявляется застойной эритемой и шелушением участков кожи акральной локализации — кистей, стоп, носа, ушных раковин и волосистой части головы. Нередко высыпания носят псориазиформный характер. При прогрессировании онкологического процесса очаги поражения выявляются также в области коленных и локтевых суставов, развивается дистрофия ногтей. Возможно сочетание с другими паранеопластическими синдромами и симптомами (приобретенный ихтиоз, эритема Гаммела, пойкилодермия, кожный зуд и другие).

Заболевание относят к облигатным параонкологическим дерматозам, в подавляющем большинстве случаев выявляют опухоли головы и шеи, в первую очередь ротовой полости, носоглотки, верхних дыхательных путей. Морфологически опухоли представлены плоскоклеточным раком. Описаны случаи сочетания сходных кожных изменений с опухолями легких и пищевода. Изменения на коже, как правило, появляются не менее чем за 10–12 мес до постановки диагноза рака.

Гистопатология

При гистологическом исследовании выявляют неспецифические изменения: гиперкератоз, очаговый паракератоз, акантоз. Спонгиоз и вакуольная дистрофия кератиноцитов — непостоянные признаки. В дерме — периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты.

Диагноз

Постановка диагноза на ранних стадиях может представлять затруднения. Клиническая картина иногда напоминает псориаз, красную волчанку, фотодерматит, микоз гладкой кожи и онихомикоз (возможна суперинфекция *Trichophyton rubrum*).

Лечение

Лечение малоэффективно, есть сообщения о положительном эффекте от системных ретиноидов [этретинат, (тигазон*)]. Динамика кожных проявлений обычно отражает динамику онкологического процесса. При успешном лечении опухоли или длительном безрецидивном периоде изменения на коже самопроизвольно регрессируют.

КАРЦИНОИДНЫЙ СИНДРОМ

Клиническая картина

Карциноидный синдром — приступообразное покраснение кожи лица и туловища продолжительностью от 10 до 30 мин. Иногда приступы могут сопровождаться одышкой, сердцебиением, снижением артериального давления, болями в животе с профузной диареей. С течением времени эритема приобретает стойкий характер, образуются множественные телеангиэктазии. Симптомы в большинстве случаев связаны с наличием карциноидной опухоли, при этом не менее чем у 90% больных опухоль развивается в желудочно-кишечном тракте. Основная локализация — червеобразный отросток и подвздошная кишка. С убывающей частотой встречается поражение прямой кишки, бронхов, яичников, поджелудочной железы и мочевого пузыря. Развитие карциноидного синдрома при локализации первичной опухоли в пищеварительном тракте практически всегда означает наличие метастазов в печени, в то время как при других локализациях (яичники и бронхи) перечисленные симптомы могут выявляться рано, до начала метастазирования.

Диагноз

Для постановки диагноза необходимо исключить другие причины подобных приступов (менопауза, панические атаки, медуллярный рак щитовидной железы, эпилепсия, алкогольная и лекарственная интоксикация).

Лечение

Радикальное иссечение опухоли приводит к регрессированию симптомов.

ЭРИТЕМА ИЗВИЛИСТАЯ ПОЛЗУЧАЯ

Синоним — эритема Гаммела.

Клиническая картина

Участки пораженной кожи представлены концентрическими эритематозными шелушащимися высыпаниями причудливых очертаний в виде гирлянд, напоминающих рисунок ствола дерева. Края элементов слегка приподняты, высыпания симметрично расположены на коже туловища и проксимальных участках конечностей. Очаги эритемы мигрируют, нередко перемещаясь до 1 см в день. Как правило, больных беспокоит кожный зуд. Описано сочетание этих симптомов с ихтиозом и ладонно-подошвенной кератодермией. По данным некоторых авторов, у 84% пациентов с эритемой Гаммела выявляется рак внутренних органов, в первую очередь бронхогенный рак легких, реже — опухоли молочной железы, мочевого пузыря, матки, пищеварительного тракта и предстательной железы.

Гистопатология

При гистологическом исследовании выявляют акантоз, умеренный спонгиоз и паракератоз эпидермиса. В дерме — отек сосочкового слоя, периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты различной степени выраженности. Иногда в инфильтратах обнаруживают эозинофилы. С помощью реакции прямой иммунофлуоресценции вдоль базальной мембраны выявляют гранулярные отложения компонента комплемента C3 и IgG.

Диагноз

При постановке диагноза основываются на типичной клинической картине, гистологическое исследование малоинформативно. В крови часто выявляют гиперэозинофилию, но этот признак не является постоянным. Дифференциальную диагностику проводят с другими фигурными эритемами.

Лечение

На фоне лечения основного заболевания высыпания на коже обычно регрессируют или наблюдается значительное улучшение.

ДЕРМАТОМИОЗИТ

Дерматомиозит — системное воспалительное заболевание, характеризуется проксимальной симметричной миопатией мышц плечевого и тазового пояса, поражением кожи век и периорбитальной области.

Клиническая картина

Характерна отечная эритема с лиловым оттенком, нередко — везикулезными и уртикарными элементами в очагах поражения, распространяющимися с лица на шею и кожу верхней части туловища. На тыле межфаланговых суставов пальцев кисти в типичных случаях выявляют характерные уплощенные узелковые элементы красновато-лилового цвета (папулы Готтрона). В дальнейшем развиваются пойкилодермия, очаговая алопеция, околоногтевые телеангиэктазии и разрастания кутикулы ногтевых пластинок. Из системных проявлений характерны общая слабость, лихорадка, потеря аппетита и веса, синдром Рейно.

У пациентов старше 50 лет с дерматомиозитом повышен риск развития злокачественных опухолей внутренних органов — их выявляют у 30% больных, при этом наиболее часто — рак яичников. Развитие дерматомиозита может предшествовать диагностике рака (до 2 лет) или происходить на фоне уже имеющейся опухоли.

Гистопатология

При гистологическом исследовании обнаруживают атрофию эпидермиса с вакуольной дистрофией клеток базального слоя, отек верхней части дермы, воспалительную реакцию, нередко — с фибриноидными изменениями вокруг капилляров и в области дермо-эпидермального соединения. В пораженных мышцах

превалируют дистрофические и деструктивные изменения, степень которых зависит от остроты процесса. В интерстиции — воспалительная реакция, иногда значительная.

Диагноз

Диагноз ставят на основании клинической картины и данных гистологического исследования. Дифференциальную диагностику проводят с другими системными заболеваниями соединительной ткани, в первую очередь СКВ и склеродермией.

Лечение

При неопластическом варианте основное значение приобретает лечение висцеральной опухоли. При невозможности своевременно выявить онкологический процесс основными средствами системной терапии остаются глюкокортикоиды [преднизолон (преднизолон гемисукцинат*, медопред*)] в начальной дозе не менее 1 мг/кг в сутки с постепенным (по мере достижения терапевтического эффекта) снижением дозы.

ЭРИТЕМА НЕКРОЛИТИЧЕСКАЯ МИГРИРУЮЩАЯ

Некролитическая мигрирующая эритема (синоним — глюкагономный синдром) в подавляющем большинстве случаев вызвана гиперглюкагонемией, сопровождающей глюкагон-секретирующую опухоль поджелудочной железы. Встречается как спорадически, так и на фоне наследственного синдрома множественных эндокринных опухолей.

Клиническая картина

К спектру клинических проявлений, кроме высыпаний на коже, можно отнести: острое развитие сахарного диабета вследствие снижения резистентности к инсулину, анемию, снижение массы тела и диарею. Высыпания — распространенного характера, с преимущественной локализацией на коже промежности, живота, ягодиц и нижних конечностей. Вначале возникают очаги эритемы ярко-красного цвета, иногда одновременно определяются папулосквамозные высыпания. По периферии очагов характерен венчик из отслаивающегося эпидермиса. При прогрессировании процесса на поверхности очагов формируются пузырьки, самопроизвольно вскрывающиеся с образованием эрозий; экссудат засыхает в виде корочек. У большинства пациентов можно наблюдать алопецию и поражение слизистых оболочек с развитием хейлита, атрофического глоссита и стоматита, а также уретрита и вагинита. К моменту постановки диагноза приблизительно половина больных уже имеет метастазы в печени.

Гистопатология

При гистологическом исследовании выявляют некробиотические изменения в эпидермисе с формированием субкорнеальных или внутриэпидермальных щелей. Возможно образование субкорнеальных пустул. В дерме — выраженные периваскулярные лимфоцитарные воспалительные инфильтраты, иногда в них обнаруживаются нейтрофилы.

Диагноз

Диагноз ставят на основании клинических проявлений на коже в сочетании с системными нарушениями и характерной гистологической картиной. В крови повышен уровень глюкагона (более 1000 нг/л), снижена концентрация цинка и белка (гипопротеинемия). На ранних стадиях высыпания могут напоминать экзему, себорейный дерматит, энтеропатический акродерматит. Необходимо исключить другие редкие причины развития сходной клинической картины, в частности приобретенный дефицит цинка, биотина.

Лечение

В случае радикальной резекции опухоли кожные изменения самопроизвольно регрессируют. Химиотерапия [декарбазин*, фторурацил (5-фторурацил*, флурокс*)] значительно улучшает прогноз для жизни пациентов. При выявлении метаболических нарушений показана соответствующая заместительная терапия (цинк, биотин, растворы аминокислот). Есть сообщения об эффективности парентерального введения аналогов соматостатина (модустатина*, стиламина*).

ИХТИОЗ ПРИОБРЕТЕННЫЙ

Приобретенный ихтиоз (синоним — *Ichthyosis acquisita*) — паранеопластический процесс; развивается у взрослых и по клинической картине напоминает наследственно обусловленный обычный ихтиоз.

Клиническая картина

Отличительная особенность — ромбовидная форма грубых чешуек, края их неплотно прилегают к поверхности кожи. У многих больных одновременно наблюдают гиперкератоз ладоней и подошв, алопецию. По данным H. Aram [1984], у 70% пациентов с паранеопластическим ихтиозом выявляется лимфогранулематоз. Реже встречается сочетание с ретикулолимфосаркомой, Т-клеточной лимфомой, миеломной болезнью, а также раком легких, молочной железы и шейки матки.

Гистопатология

При гистологическом исследовании обнаруживается ретенционный гиперкератоз (в основном — в виде ортокератоза), фолликулярный гиперкератоз. Зернистый слой истончен или отсутствует, дерма — без особенностей.

Диагноз

Установление диагноза не представляет затруднений. С целью дифференциальной диагностики необходимо исключить другие возможные причины развития ихтиоза (системные аутоиммунные заболевания, гипотиреоз, болезнь Крона).

Лечение

Проводят симптоматическое лечение.

ПУЗЫРЧАТКА ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКАЯ

Клиническая картина

Клиническая картина паранеопластической пузырчатки сходна с другими формами этого заболевания, характеризуется преимущественным поражением слизистых оболочек в виде болезненных эрозий и более глубоких язвенных дефектов. На коже туловища и конечностей имеются полиморфные высыпания, преобладают вялые пузыри с прозрачным содержимым, располагающиеся, как правило, на неизмененной коже. Пузыри быстро вскрываются с образованием болезненных эрозий, имеющих красную мокнущую поверхность и увеличивающихся даже при легкой травме. Иногда высыпания напоминают элементы многоформной экссудативной эритемы. Описано сочетание паранеопластической пузырчатки с лимфопролиферативными процессами (лимфогранулематоз, В-клеточная лимфома, хронический лимфолейкоз, Т-клеточная лимфома), а также с опухолями тимуса и матки. Для паранеопластической пузырчатки характерна высокая смертность больных (по некоторым данным — 75–80%).

Гистопатология

При гистологическом исследовании выявляют щели, редко — пузыри, локализующиеся преимущественно надбазально и содержащие акантолитические клетки.

Характерны изменения по типу многоформной экссудативной эритемы: вакуольная дистрофия клеток базального слоя, дискератоз. В дерме воспалительная реакция может быть ярко выраженной. Как правило, выявляют полосовидный лихеноидный инфильтрат с экзоцитозом лимфоцитов, единичные эозинофилы, нейтрофилы. С помощью реакции прямой иммунофлюоресценции в межклеточном пространстве и вдоль базальной мембраны (дифференциально-диагностический признак) выявляется отложение компонента комплемента C3 и IgG.

Диагноз

Диагноз устанавливают на основании характерной клинической картины и данных гистологического исследования. С диагностической целью также исследуют мазки-отпечатки для обнаружения акантолитических клеток и проводят иммуноморфологическое исследование для выявления иммунных комплексов в эпидермисе.

Лечение

В целом лечение малоэффективно. Пациентам назначают преднизолон в дозе 2–3 мг/кг с последующим снижением дозы до поддерживающей (5–40 мг в сутки) при отсутствии новых пузырей. Возможно сочетание преднизолона с бетаметазоном (дипроспаном*). Одновременно назначают цитостатики (иммуносупрессоры), например метотрексат внутримышечно в дозе 25–30 мг в неделю, 4–5 инъекций на курс; азатиоприн по 100–200 мг 1–2 раза в неделю в течение 1 мес. Наружно назначают средства, ускоряющие заживление эрозий. При инфицировании показаны антибиотики.

ПИОДЕРМИЯ ГАНГРЕНОЗНАЯ

Клиническая картина

Заболевание характеризуется острым началом с возникновением пустул, фурункулоподобных элементов, пузырей с прозрачным или геморрагическим содержимым. Они быстро превращаются в болезненную язву с полициклическими очертаниями, нависающими краями багрового цвета и дном, покрытым гнойным экссудатом. По периферии имеется валик (зона распространения).

Обычно гангренозную пиодермию наблюдают у пациентов с такими хроническими воспалительными заболеваниями, как язвенный колит, ревматоидный артрит, хронический гепатит, синдром Бехчета. Однако у небольшого числа пациентов (4,5–7%) одновременно диагностируют острый или хронический миелолейкоз, миеломную болезнь, лимфогранулематоз, лимфомы или опухоли внутренних органов, включая толстую кишку, молочные железы, мочевой пузырь.

Гистопатология

При гистологическом исследовании в дерме выявляют нейтрофильные абсцессы и периваскулярные, преимущественно лимфоцитарные инфильтраты. В кровеносных сосудах дермы — признаки васкулита. При прогрессировании процесса развивается некроз эпидермиса с последующим изъязвлением.

Диагноз

Диагноз устанавливают на основании клинической картины и данных гистологического исследования.

Лечение

Назначают глюкокортикоиды (преднизолон в дозе 30–40 мг/сут), иногда в сочетании с проспидия хлоридом (проспидином*) или циклофосфамидом, антибиотики широкого спектра действия. Наружно — противовоспалительные,

противомикробные и стимулирующие заживление средства (ируксол*, левомеколь* и другие).

ОТЕК АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ КВИНКЕ

Клиническая картина

Отек обычно локализуется в области губ, языка, век, ушных раковин, но могут быть поражены также гортань, половые органы и конечности. Согласно современной классификации выделяют следующие типы заболевания:

- наследственный;
- связанный с приобретенной недостаточностью ингибитора компонента комплемента C1 (C1-INH);
- аллергический, в том числе лекарственный;
- идиопатический.

Приобретенная недостаточность фактора C1-INH встречается редко, но именно этот тип ангионевротического отека обычно сочетается с лимфопролиферативными заболеваниями, такими как лимфосаркома, хронический лимфолейкоз, миеломная болезнь, макроглобулинемия Вальденстрема, лимфомы. Эпизоды ангионевротического отека у таких пациентов с неотягощенным аллергоанамнезом начинаются внезапно, в возрасте старше 40 лет, не сопровождаются уртикарными высыпаниями; при этом концентрация фактора C1-INH в сыворотке крови снижена более чем на 50% по сравнению с нормой.

Гистопатология

При гистологическом исследовании выявляется отек дермы с расширением просветов кровеносных и лимфатических сосудов, лимфоцитарные периваскулярные инфильтраты с примесью эозинофилов.

Диагноз

Диагноз ставится на основании клинической картины.

Лечение

Назначают антигистаминные препараты, в тяжелых случаях — преднизолон.

ОСТРЫЙ ФЕБРИЛЬНЫЙ НЕЙТРОФИЛЬНЫЙ ДЕРМАТОЗ

Клиническая картина

Для острого фебрильного нейтрофильного дерматоза (синоним — синдром Свита) характерно внезапное начало с высыпанием болезненных воспалительных папул и нодулярных элементов, которые могут сливаться с образованием четко отграниченных отечных бляшек с неровными краями на коже лица, шеи и конечностей. Высыпания сопровождаются повышением температуры тела, в крови выявляют нейтрофилию. Кроме поражения кожных покровов, у больных развивается артрит, конъюнктивит, эписклерит. Данный дерматоз обычно наблюдается при острых респираторно-вирусных заболеваниях или представляет собой лекарственную реакцию. Если у пациента не выявлена связь с перенесенной респираторной инфекцией, а также нет сочетания дерматоза с незаживающими язвенными дефектами и гангренозной пиодермией, анемией и нарушениями свертываемости крови, необходимо заподозрить сопутствующую онкопатологию. По данным P.R. Cohen и R. Kurzrock [2000], у 21% больных с синдромом Свита выявляют рак мочеполовых путей, пищеварительного тракта, молочной железы или лимфопролиферативные заболевания (миелогенный лейкоз).

Гистопатология

При гистологическом исследовании основные изменения выявляют в дерме. Обычно резко выражен отек сосочкового слоя, вплоть до образования субэпидермальных пузырей. Характерен сплошной инфильтрат, представленный нейтрофилами, обычно занимающий всю толщу дермы до подкожной клетчатки. Выявляют лейкоцитоклазию.

Диагноз

Диагноз ставят на основании клинической картины и данных гистологического исследования.

Лечение

Назначают глюкокортикоиды, в частности преднизолон в дозе 30–60 мг/сут с постепенной отменой препарата в течение нескольких недель.

БОЛЕЗНЬ ПЕДЖЕТА ЭКСТРАМАММАРНАЯ

Экстрамаммарная болезнь Педжета, как и болезнь Педжета молочной железы, — редко встречающаяся внутриэпидермальная аденокарцинома. Оба типа заболевания имеют сходную клиническую картину, напоминающую воспалительные или инфекционные процессы в коже (нередко наблюдают таких больных с экземой, псориазом, кандидозом, поэтому происходит отсрочка правильной постановки диагноза).

Клиническая картина

При болезни Педжета молочной железы манифестирует ассоциированный протоковый рак, в то время как при экстрамаммарной локализации сопутствующую опухоль в дерме выявляют в небольшом числе случаев (9–23% по данным разных авторов). Сторонники теории первичности процесса в эпидермисе при экстрамаммарной локализации утверждают, что такой подход объясняет редкую ассоциацию с подлежащими опухолями, которые есть не что иное, как прогрессирование болезни в инвазивную аденокарциному. В настоящее время считают, что при экстрамаммарной болезни Педжета возникает первичное внутриэпидермальное новообразование, начало которому дают либо клетки выводных протоков апокриновых потовых желез, либо стволовые клетки базального слоя эпидермиса.

Наиболее характерный ранний симптом экстрамаммарной болезни Педжета — зуд. Развившиеся очаги поражения аналогичны таковым при локализации в коже молочной железы. Теоретически, они могут располагаться на любом участке кожных покровов и слизистых оболочек, но наиболее часто встречаются в аногенитальной области, в подмышечных впадинах — местах локализации апокриновых потовых желез. Для заболевания характерен четко очерченный эритематозный очаг неправильных очертаний, с утолщением кожи в его зоне, с мокнутием, экзематизацией, который может быть покрыт корками. Могут быть выявлены участки гипер- или гипопигментации. При аногенитальной локализации возможны стертые формы заболевания. Опухоли растут медленно, с течением времени нередко присоединяется вторичная инфекция. В ряде случаев пальпируется подлежащая опухоль. Поражение вульвы у женщин при первичном образовании опухоли в эпидермисе ассоциировано с опухолями эндометрия, цервикального канала, влагалища, уретры и мочевого пузыря. У мужчин при локализации очага в области гениталий имеется выраженная ассоциация с опухолями уретры, мочевого пузыря, простаты и яичек. При перианальной локализации внутриэпителиального процесса высока вероятность выявления рака прямой кишки, при этом, в отличие от других локализаций, болезнь Педжета в 70–89% случаев — результат прорастания рака (аденокарциномы) этой локализации в кожу.

Гистопатология

При гистологическом исследовании выявляют клетки Педжета, сконцентрированые в основном в нижних слоях эпидермиса, а также в эпителии волосяных фолликулов и протоков потовых желез. Клетки расположены поодиночке или сгруппированы в гнезда, имеют крупные размеры, обильную базофильную или прозрачную цитоплазму, хорошо контрастируются на фоне окружающих кератиноцитов. Выражен полиморфизм и атипия ядер, встречаются фигуры митозов.

Диагноз

Диагноз ставят на основании клинической картины и данных гистологического исследования. Дифференциальную гистологическую диагностику проводят с поверхностно-распространяющейся меланомой, болезнью Бовена, грибовидным микозом, гистиоцитозом, невусом Шпитц. Тщательная оценка морфологической картины с проведением иммуно- и гистохимического исследования (окраска на муцин, выявление антигенов S-100, c-erbB-2, цитокератинов низкой молекулярной массы — комплекс антител Cam 5.2) позволяет правильно поставить диагноз. Прогноз при болезни Педжета, ассоциированной с опухолями внутренних органов, определяется степенью злокачественности имеющейся аденокарциномы.

Лечение

Лечение первичной экстрамаммарной болезни Педжета включает хирургическое иссечение в пределах здоровой ткани, при этом следует иметь в виду возможность мультифокального роста опухоли. Рецидивы небольших размеров удаляют с помощью лазера. При ассоциации болезни Педжета с опухолью внутренних органов показана радикальная хирургическая операция с адъювантной лучевой терапией по показаниям. К лучевой терапии прибегают при невозможности оперировать пациента.

Список литературы

Зборовская И.Б. // Канцерогенез / Под ред. Д.Г. Заридзе. — М.: Научный мир, 2000. — С. 361–379.

Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В., Мордовцева В.В. Наследственные болезни и пороки развития кожи. — М.: Наука, 2004. — С. 134–135.

Пономарев А.А., Куликов Е.П., Караваев Н.С., Федосеев А.В. Редкие кожно-висцеральные синдромы. — Рязань, 1998. — С. 542–548.

Трапезников Н.Н., Шадыев Х.К. Паранеопластические дерматозы. — Ташкент, 1986.

Braverman I M. Skin manifestations of internal malignancy // Clin. Geriatr. Med. — 2002. — Vol. 18. — P. 1–19.

Yeh JS., Munn SER., Plunkett TA et al. Coexistence of acanthosis nigricans and the sign of Leser-Tr lat in a patient with gastric adenocarcinoma: a case report and literature review // J. Am. Acad. Dermatol. — 2000. — Vol. 42. — P. 357–362.

Niimi Y., Kawana S., Hashimoto T. et al. Paraneoplastic pemphigus associated with uterine carcinoma // J. Am. Acad. Dermatol. — 2003. — Vol. 48. — P. 69–72.

Cohen P.R., Kurzrock R. Sweet's syndrome: a neutrophilic dermatosis classically associated with acute onset and fever // Clin. Dermatol. — 2000. — Vol. 18. — P. 265–282.

Nowak M.A., Guerriere Kovach P., Pathan A. et al. Perianal Paget's disease: distinguishing primary and secondary lesions using immunohistochemical studies including gross cystic disease fluid protein-15 and cytokeratin 20 expression // Arch. Pathol. Lab. Med. — 1998. — Vol. 12. — P. 77–81.

Viteri A., Munoz A., Barcelo R. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) preceeding the diagnosis of metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus // J. Am. Acad. Dermatol. — 2005. — Vol. 52(4). — P. 711–712.

Глава 24

Грибовидный микоз

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Грибовидный микоз — типичный и наиболее частый вариант Т-клеточных лимфом кожи. Ему присущи низкая степень злокачественности, первичное поражение кожи, многолетнее течение с постепенно нарастающей тяжестью клинических и патогистологических проявлений, длительное течение без специфического поражения лимфатических узлов и внутренних органов, экссудативные симптомы и непременный зуд, а также тропность к эпидермису. Различают три формы грибовидного микоза: классическую (форма Базена), эритродермическую (форма Аллопо–Бенье) и опухолевую (форма Видаля–Брока).

КРАТКИЕ ИСТОРИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

Начало изучению грибовидного микоза положил Ж. Алибер (рис. 24-1), описавший в 1806 г. больного, в поражении кожи которого превалировали узловатые высыпания (рис. 24-2). Неизвестное ранее заболевание Ж. Алибер обозначил как грибовидный микоз: по его мнению, узловатые высыпания напоминали шляпки грибов. Обозначение Ж. Алибера, следовательно, описательное, а не этиологическое. К тому же роль грибов как паразитических микроорганизмов в патологии кожи в то время вообще была неизвестна. Обозначение неудачное, можно сказать абсурдное, но оно выдержало испытание временем и в употреблении до сих пор, хотя предприняты многочисленные попытки заменить его другими терминами.



Рис. 24-1. Ж. Алибер.

В 1862 г. П. Базен установил в течении грибовидного микоза эритематозную, бляшечную и опухолевую стадии, описав тем самым классическую форму заболевания. В 1885 г. М. Видаль и Л. Брок выделили его обезглавленную форму, а в 1892 г. Ф. Аллопо и Е. Бенье — эритродермическую.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Грибовидный микоз не широко распространенная опухоль, но и не редкая. Обычно заболевают



Рис. 24-2. Больной Ж. Алибера.

лица пожилого возраста. Мужчины страдают примерно в 2 раза чаще женщин. Дети грибовидным микозом не болеют.

ЭТИОЛОГИЯ

В настоящее время общепринята клональная теория развития грибовидного микоза. Онкогенные мутации и появление клона злокачественных лимфоцитов этиологически связаны чаще всего с ретровирусами. В пользу этого свидетельствуют положительные результаты выделения Т-лимфотропного вируса человека I типа (HTLV–I) у больных грибовидным микозом и синдромом Сезари, а также детекция у таких больных антител к этому вирусу.

Вместе с тем развитие грибовидного микоза возможно под влиянием и других причин: вредностей промышленного производства, особенно химического и строительного; вредностей сельского хозяйства, лекарственных средств (антигистаминные, гипотензивные, антидепрессивные, деготь и др.); ионизирующей радиации; инсоляции; ультрафиолетового облучения.

Предрасполагающим фоном для развития грибовидного микоза могут служить хронические дерматозы — атопический дерматит, хронический атрофический акродерматит, псориаз и др. Однако при воздействии разнообразных мутагенных факторов возникновение клона злокачественных лимфоцитов, а следовательно, и возникновение грибовидного микоза кожи детерминировано, в конечном счете, на генетическом уровне.

ПАТОГЕНЕЗ

Нозологические разновидности грибовидного микоза, особенности их течения и клинических проявлений зависят главным образом от опухолевой прогрессии заболевания. Опухолевая прогрессия — основная составляющая патогенеза лимфом кожи. Она в свою очередь определяется типом лимфоидных клеток, степенью их дифференцировки и дедифференцировки, а также патологией митозов.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Традиционно различают три формы грибовидного микоза: классическую (форма Базена), эритродермическую (форма Аллопо–Бенье) и опухолевую (форма Видаля–Брока).

Классическая форма

В классической форме клинически и гистологически выделяют три стадии: I — эритематозную; II — бляшечную; III — опухолевую.

I стадия, или премикотическая проявляется главным образом эритематозными пятнами. Отсюда ее синоним — «эритематозная стадия». Эритематозные пятна — розово-красного цвета с синюшным, желтоватым или бурым оттенком, нечеткими границами, округлыми, неправильными и даже причудливыми очертаниями и различными размерами. Небольшие пятна бывают до 3–4 см в диаметре, крупные могут занимать обширные участки кожного покрова.

Пятна подвержены шелушению отрубевидными, мелко- и крупнопластинчатыми чешуйками. Интенсивность шелушения весьма различна: от слабого до псориазиформного. В последнем случае возникает сходство с псориазом. На фоне пятен, особенно крупных, иногда сохраняются островки здоровой кожи, что имеет определенное диагностическое значение. В пятнах может развиваться отечность с возможным формированием на их поверхности пузырьков. Пузырьки, вскрываясь, образуют эрозии, а подсыхая — корки. В результате эритематозные пятна приобретают экземаподобный вид. Вначале пятна немногочисленны, со временем их число увеличивается, и они распространяются по кожному покрову с преимущественной локализацией на ягодицах, туловище и лице. Нередко генерализованные пятна, сливаясь между собой, поражают весь или почти весь кожный покров. Развивается тотальная или парциальная эритродермия, отличающаяся интенсивным розовым цветом с синюшным оттенком и умеренной отечностью; инфильтрация отсутствует или выражена незначительно в виде очагов обычно на разгибательной поверхности рук и ног; шелушение небольшое; сохраняются островки здоровой кожи. I стадия на начальных этапах не так уж редко полиморфна: сыпь состоит из эритематозных пятен, волдырей и папул. Сыпь имитирует, таким образом, герпетиформный дерматит Дюринга. В I стадии папулы могут быть единственными проявлениями грибовидного микоза. Они протекают в виде гиперкератотических и лихеноидных разновидностей, подчас симулируя красный плоский лишай. При слиянии лихеноидных папул формируются очаги поражения по типу лихенификаций атопического дерматита. Очень редким проявлением грибовидного микоза бывают пузыри, которые придают ему сходство с обыкновенной пузырчаткой.

Высыпания грибовидного микоза в I стадии, особенно на ранних этапах, склонны к спонтанному регрессу с последующими рецидивами, причем рецидивы у одного и того же больного клинически могут имитировать разные дерматозы.

Зуд, постоянный симптом грибовидного микоза, в I стадии имеет различную интенсивность, обычно большую. Он может предшествовать высыпаниям, порой задолго, выступая в таком случае единственным проявлением грибовидного микоза. Общее состояние больных в I стадии обычно не нарушено, лишь при эритродермии могут быть недомогание, подъемы температуры тела до субфебрильных значений, снижение аппетита, нарушение сна, расстройства пищеварительного тракта.

Периферические узлы, как правило, изменены, особенно при распространенных высыпаниях. Чаще всего пальпируются паховые и подкрыльцовые узлы. Они увеличены в размерах, плотноэластической консистенции, подвижны и безболезненны. Такой клинический симптомокомплекс свидетельствует о реактивной (дерматропной) природе поражения лимфатических узлов. Продолжительность эритематозной стадии различна: от нескольких месяцев до десятков лет, обычно 4–5 лет. Возможны ремиссии, порой весьма длительные.

Гистологически в эпидермисе выявляют резко выраженный акантоз; участки паракератоза при отсутствии зернистого слоя; в шиповатом слое очаговый спонгиоз, иногда с образованием везикул; вакуольную дистрофию клеток базального слоя; увеличенное число фигур митоза во всех слоях; экзоцитоз лимфоцитов. В дерме — небольшие полиморфноклеточные инфильтраты, расположенные непосредственно под эпидермисом, преимущественно вокруг сосудов. Инфильтраты состоят из лимфоцитов, в том числе с церебриформными ядрами (клетки Сезари) с примесью гистиоцитов, плазмацитов и эозинофилов. Капилляры изменены: стенки утолщены; просвет сужен.

II стадия. Основные высыпания грибовидного микоза во II стадии — бляшки, в связи с чем эта стадия получила наименование бляшечной. Переход эритематозной стадии в бляшечную незаметен и обычно продолжителен, занимая порой многие годы. Бляшки возникают либо в результате инфильтрации эритематозных пятен, либо на видимо здоровой коже. Они четко отграничены, имеют округлые или чаще неправильные очертания, плоскую или выпуклую форму и темно-красную, буроватую или синюшно-багровую окраску. Края бляшек могут выстоять над запавшей центральной частью. Сухая и шероховатая на ощупь поверхность бляшек лишена волос, включая пушковые, покрыта чешуйками, порой в большом количестве. При пальпации определяют очень плотную консистенцию (рис. 24-3). Нередко бляшки подвергаются спонтанному регрессу, оставляя после себя гиперпигментацию или, наоборот, депигментацию, а также легкую атрофию. Регрессу может подвергаться лишь центр бляшек. Бляшки в этих случаях принимают кольцевидные и полулунные очертания, а их распространение и слияние приводит к образованию гирляндоподобных фигур. Со временем бляшки в результате периферического роста и слияния друг с другом образуют обширные очаги поражения, на фоне которых сохраняются островки здоровой кожи. Кожа в области таких очагов утолщена, неподатлива, ее лишь с трудом удается собрать в складку; дермографизм здесь, как правило, белый. Они очень схожи с очагами атопического дерматита, особенно при локализации на сгибательной поверхности конечностей. Бляшки сочетаются с эритематозными пятнами и другими проявлениями I стадии. При большой давности бляшечной стадии страдает весь кожный покров и его придатки: снижается эластичность кожи, развивается сухость, истончаются и выпадают волосы, особенно в подкрыльцовых впадинах и на лобке, возникает гиперкератоз ладоней и подошв, ногти деформируются и легко ломаются. Подкожные



Рис. 24-3. Грибовидный микоз, II стадия (бляшечная).

лимфатические узлы изменены, как и в I стадии, по реактивному (дерматропному) типу.

Зуд в бляшечной стадии становится упорным и мучительным. У большинства больных появляется раздражительность, бессонница, ознобы, подъемы температуры до 37,5–38 °С, ухудшение аппетита, потеря массы тела. Изменения в крови непостоянны и неодинаковы. Довольно обычны умеренный лейкоцитоз, эозинофилия, снижение гемоглобина, повышение СОЭ. Бляшечная стадия, как и эритематозная, может продолжаться от нескольких месяцев до многих лет, обычно она не превышает 3–4 года.

Гистологически в эпидермисе акантоз, паракератоз, экзоцитоз из лимфоцитов, микроабсцессы Потрие, гидропическая дистрофия клеток базального слоя и потеря четкости базальной мембраны. Из них диагностически наиболее ценны микроабсцессы Потрие. В дерме — густые полосовидные инфильтраты, вплотную прилежащие к эпидермису, сосудам и придаткам кожи. Инфильтраты полиморфны. Их состав образуют малые и средние лимфоциты (главным образом), клетки Сезари, иммунобласты, гистиоциты, плазматические клетки и эозинофилы. Могут встречаться единичные двухъядерные крупные клетки. С помощью иммунофенотипирования обычно выявляют атипичные клетки в участках пролиферации кожи и/или в крови. В сосудах — утолщение стенок, набухание эндотелия и перителия, пролиферация посткапиллярных венул.

III стадия. В этой стадии проявления грибовидного микоза сводятся прежде всего, к опухолевым высыпаниям, что и послужило основанием для ее обозначения как опухолевой. Опухоли развиваются из предсуществовавших бляшек или на видимо неизмененной коже. Они резко выстоят над кожей, как плоские, полушаровидные или куполовидные образования, насыщенно красного, синюшно-красного или багрово-синюшного цвета диаметром от 1–2 см до 4–5 см. Возможны и более крупные опухоли диаметром до 10–15 см и даже 20 см. На ощупь опухоли плотные. Их вначале гладкая поверхность покрывается чешуйками, затем подвергается мацерации, эрозированию и изъязвлению (рис. 24-4). Поверхность эрозированных опухолей имеет вид насыщенно красной ссадины. Язвы могут быть обширными и глубокими, проникая нередко до фасций, мышц и даже костей. Дно язвенных дефектов может быть покрыто гнойно-кровянистым и некротическим



Рис. 24-4. Грибовидный микоз, III стадия (опухолевая).

налетом или буровато-черными корками. Такие язвенные очаги источают зловонный запах. Примерно у каждого пятого больного опухоли трансформируются в крупноклеточную саркому (рис. 24-5). Наряду с этим, неизъязвившиеся опухоли могут подвергаться спонтанному регрессу, оставляя после себя плоские рубцы, гиперпигметацию и депигментацию.

Количество опухолей может колебаться от единичных до множественных, исчисляемых десятками. Локализация различна, нередко, кроме туловища и конечностей, поражаются лицо и волосистая часть головы. Поражение лица может протекать по типу *Facies leonina*. Помимо опухолей, на коже больных располагаются эритематозные и бляшечные высыпания, типичные для I и II стадий, что придает пораженной коже пестрый вид. Зуд в опухолевой стадии может смягчаться.

Течение обычно не превышает 2–3 года. Опухолевый процесс примерно у половины больных выходит за пределы кожного покрова, поражая лимфатические узлы, внутренние органы и костный мозг. На фоне нарастающей общей слабости, анемии, кахексии и интеркуррентных заболеваний больные погибают. Вместе с тем следует отметить, что переход I стадии во II, а из II в III происходит не всегда: при грибовидном микозе возможно спонтанное излечение.

Гистологически эпидермис нераспавшихся опухолевых узлов атрофичен, истончен, без видимых межсосочковых выростов. Его слои пронизаны опухолевыми клетками и множественными микроабсцессами Потрие. В дерме диффузный мономорфно-клеточный инфильтрат занимает всю ее толщу с вовлечением эпидермиса и подкожно-жировой клетчатки. Инфильтрат состоит главным образом из клеток типа иммунобластов, лимфобластов и крупных анапластических форм. При более длительном и относительно доброкачественном течении в инфильтрате наряду с атипичными лимфоцитами, среди которых бывают гигантские клетки типа Березовского–Штернберга, содержится большое количество фибробластов.

Эритродермическая форма

Эритродермическая форма (форма Аллопо–Бенье) начинается с зуда и жжения кожи, ознобов и появления эритематозных пятен и бляшек. Со временем (через разные сроки) эти высыпания, увеличиваясь в количестве и размерах и сливаясь друг с другом, распространяются по кожному покрову. Сформировавшаяся эритродермия – тотальная или парциальная – характеризуется насыщенно-красным цветом с фиолетовым, лиловым или коричневым оттенком, уплотнением кожи за счет инфильтрации и отрубевидным или мелкопластинчатым шелушением.



Рис. 24-5. Язвенная форма.

Инфильтрация всего или почти всего кожного покрова отличает эритродермическую форму грибовидного микоза от эритродермии I стадии классической формы этого заболевания, при которой инфильтрация или отсутствует вовсе, или представлена лишь небольшими очагами. На эритродермической коже могут возникать папулы, бляшки и опухолевые узлы.

К симптомокомплексу эритродермии может присоединиться отечность. В этом случае возникают очаги умеренного мокнутия в области крупных складок, локтевых сгибов и подколенных ямок, кожные покровы покрываются многослойными чешуйко-корками, пропитанными экссудатом (рис. 24-6).

На фоне эритродермии снижается потоотделение и выделение кожного сала, выпадают пушковые и длинные волосы вплоть до образования диффузных алопеций на волосистой части головы, в подмышечных впадинах и на лобке. Брови становятся редкими, особенно в латеральной части, или выпадают полностью. Развивается эктропион. Ногти приобретают желтовато-бурый цвет, утолщаются, становятся ломкими, крошатся и отслаиваются. Периферические лимфатические узлы увеличены, особенно в подмышечных впадинах и паховых областях, имеют плотноэластическую консистенцию, подвижны, не вскрываются. Общее состояние резко нарушено: больных беспокоят ознобы, подъемы температуры, ночные поты, слабость, анорексия, похудание, и особенно мучительный зуд.

Синдром Сезари

Выделение синдрома Сезари как своеобразной разновидности Т-клеточной лимфомы связано с A. Sezary с V. Bourain, описавших в 1938 г. двух больных эри-



Рис. 24-6. Т-клеточные лимфомы кожи (эритродермическая форма).

тродермией и лимфаденопатией с присутствием в крови необычного вида клеток, которые они отнесли к моноцитарному ряду. В 1953 г. H. Wilson и S. Fielding предложили обозначить этот симптомокомплекс как синдром Сезари. Однако многие авторы, и прежде всего дерматологи, считают, что синдром Сезари представляет разновидность эритродермической формы грибовидного микоза. Вместе с тем во всех современных классификациях его рассматривают как самостоятельную нозологию. Синдром Сезари — редкий вариант Т-клеточных лимфом кожи. Ему присуща классическая триада: эритродермия, генерализованная лимфаденопатия и лейкоцитоз лейкемического характера.

Эритродермия — основной симптом синдрома Сезари. Обычно она формируется в относительно короткое время за счет слияния быстро возникающих эритематозно-инфильтративных очагов. Значительно реже ее формированию длительное время — от нескольких месяцев до нескольких лет — предшествуют эритематозно-сквамозные или экземоподобные высыпания.

Кожа в состоянии эритродермии у больных синдромом Сезари ярко-красного или застойно-синюшного цвета, в результате инфильтрации утолщена, с трудом собирается в складку, покрыта отрубевидными или мелкопластинчатыми чешуйками; на ощупь грубая и сухая. Нередки участки гиперпигментации, депигментации, атрофии; присоединяются гиперкератоз ладоней и подошв, алопеция, ониходистрофия, эктропион.

Генерализованная лимфаденопатия отчетливо выражена. Изменению подвергаются периферические лимфатические узлы всех или почти всех групп, особенно паховые и подмышечные. Они увеличены в размерах, порой до 5–6 см в диаметре, легко прощупываются в виде изолированных образований или в виде пакетов плотно-эластической консистенции, подвижных и безболезненных. Примерно у трети больных генерализованная лимфаденопатия сочетается с гепатомегалией и спленомегалией. Таким образом, клинические характеристики эритродермии и лимфаденопатии синдрома Сезари схожи с таковыми эритродермической формы грибовидного микоза.

Лейкоцитоз у больных с синдромом Сезари достигает высоких цифр, приобретая обычно лейкемический характер. Содержание лейкоцитов колеблется от 20×10^9/л до 100×10^9/л, причем от 40–90% могут составлять лимфоциты, включая клетки Сезари. Считают, что для подтверждения диагноза синдрома Сезари абсолютное содержание клеток Сезари должно быть не меньше 1000 в 1 мкл крови. Подобные изменения в крови отличают синдром Сезари от эритродермической формы грибовидного микоза.

Субъективно при синдроме Сезари всегда упорный зуд, жжение и ощущение покалывания. Общее состояние тяжелое: сильные ознобы, подъемы температуры тела до 38–39 °С, общая слабость, отклонения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Гистологически при синдроме Сезари и при эритродермической форме грибовидного микоза выявляют изменения, аналогичные II стадии классической формы грибовидного микоза: акантоз эпидермиса, большое количество микроабсцессов Потрие, полиморфный инфильтрат, состоящий, однако, в основном из лимфоцитов с церебриформными ядрами.

Обезглавленная форма грибовидного микоза

Обезглавленная форма (форма Видаля–Брока) начинается сразу с появления на непораженной коже узловато-опухолевых высыпаний, клинически аналогичных высыпаниям в III стадии классической формы грибовидного микоза. Однако, как показали иммунофенотипические исследования, гистологически они гетерогенны. Различают крупноклеточную, анапластическую, плеоморфную и иммунобластную разновидности. Их обозначают как первичные формы Т-клеточных лимфом кожи

и отграничивают от грибовидного микоза. Впрочем, такое отграничение не исключает того, что подобные опухоли представлены обезглавленной формой грибовидного микоза. Есть наблюдения, согласно которым узловато-опухолевые высыпания после появления сопровождались высыпаниями, типичными для I и II стадий заболевания (рис. 24-7).



Рис. 24-7. Обезглавленная форма грибовидного микоза.

ДИАГНОСТИКА

Для распознавания грибовидного микоза необходимо тесное сотрудничество патоморфологов и клиницистов: дерматологов и гематологов. Наибольшую трудность представляет распознавание (если оно вообще возможно) I стадии классической формы. Необходимо наблюдение в динамике за картиной заболевания и повторные патоморфологические исследования. Обычно же диагноз грибовидного микоза достоверен, начиная со II стадии. Он основан на клинических особенностях поражения кожи, характерных патоморфологических изменениях, а при необходимости и на результатах иммунофенотипирования, а также и других лабораторных исследований.

ЛЕЧЕНИЕ

Рациональную терапию грибовидного микоза следует разрабатывать не только с учетом клинических и морфологических параметров, но и с учетом токсичности применяемых лекарственных средств при медленном течении болезни на ранних стадиях.

В I стадии заболевания при ограниченных высыпаниях назначают обычно глюкокортикоидные кремы и мази, а при распространенных — системные глюкокортикоидные гормоны, отдавая предпочтение преднизолону. Первоначальную суточную дозу 60 мг (12 таблеток) сохраняют до регресса клинических проявлений или значительного улучшения. Последующее снижение суточной дозы проводят по 5 мг (1 таблетка) в неделю до 20 мг (4 таблетки) в сутки. В этой дозе преднизолон принимают в течение 4 нед. Затем продолжают его снижение по 2,5–5 мг в неделю до полной отмены. Как правило, наступает продолжительная ремиссия, особенно при лечении преднизолоном сроком не менее 6 мес.

Во II стадии грибовидного микоза и при его эритродермических вариантах показаны фотохимиотерапия с 8-метоксипсораленом и экстракорпоральный фотоферез с таким же фотосенсибилизатором. Впрочем, последний метод в настоящее время используют редко.

Фотохимиотерапию применяют с 1974 г. Используют специально оборудованные кабины, оснащенные ультрафиолетовыми лампами. Они генерируют электромагнитные волны в диапазоне 340–360 нм, на который приходится пик активности фотосенсибилизатора 8-метоксипсоралена. Метоксипсорален® назначают в дозе 0,6–0,8 мг/кг за 2 ч до сеанса, так как за это время препарат максимально накапливается в коже. Одна таблетка содержит 15 мг 8-метоксипсоралена. При массе тела до 50 кг больному назначают 2 таблетки пувалена®, при 50–60 кг — 2,5, при 60–75 кг — 3, при 75–90 кг — 3,5, свыше 90 кг — 4.

Фотохимиотерапию больным грибовидным микозом следует проводить 3–4 раза в неделю через день в течение 9–10 нед непрерывно. Обычно через

3–7 сеансов резко увеличивается шелушение кожи, затем оно прекращается, и высыпания начинают регрессировать. В среднем, на 15 и 25-м сеансе появляются лимфоматоидные папулы. Они состоят из скоплений дегенерирующих лимфоцитов, окруженных гистиоцитами, фибробластами, и представляют центры борьбы клеток микроокружения с опухолевыми Т-лимфоцитами. После 32–37 сеансов наступает клиническое излечение. На месте бляшек, папул, эритродермии остается поверхностная атрофия кожи с телеангиэктазиями. Морфологически этим изменениям соответствуют явления склероза и лучевое повреждение сосудов дермы.

Минимальная и максимальная разовая и суммарная дозы ультрафиолетовых лучей зависят от фоточувствительности кожи больных.

Осложнения фотохимиотерапии и их профилактика

К частым осложнениям фотохимиотерапии относят фотодерматит, тошноту (на прием 8-метоксипсоралена), гипертрихоз, хейлит, проявление угрей. Этот метод может вызывать фотоонихолизис, периоральный дерматит. При длительном лечении снижается либидо, местный иммунитет, у больных развивается кандидоз слизистых оболочек, фурункулез, плоские бородавки. К наиболее тяжелым осложнениям относят катаракту, преждевременное старение и рак кожи.

Для профилактики перечисленных осложнений следует проводить лечение лицам не моложе 16 и не старше 60 лет. Во время сеанса и после в течение 8 ч больной должен носить фотозащитные очки, избегать инсоляции. Метоксипсорален® желательно принимать в желатиновых капсулах или вместе с 50–100 г вареного мяса, что снижает или устраняет тошноту. Необходим ежедневный туалет слизистых оболочек, а с прекращением фотохимиотерапии — повторные курсы (по 1 мес) комплекса витаминов, втирание в кожу жирных кремов, содержащих витамины А и Е.

Экстракорпоральный фотоферез, применяемый в практике лечения лимфом кожи с 1987 г. [R. Edelson], включает прием внутрь 8-метоксипсоралена и экстракорпоральное ультрафиолетовое облучение (длина волны 350 нм) фракции лейкоцитов из периферической крови. Терапевтический эффект обусловлен прямым цитотоксическим действием на опухолевые клетки, стимуляцией $CD8^+$ — цитоксических Т-лимфоцитов, а также увеличением уровня ФНО. Из осложнений следует отметить аритмии, гипотонию, тромбофлебит, катетерный сепсис, герпетическую и микотическую инфекции, единичные случаи гемолиза.

Начиная со II стадии грибовидного микоза, а также при его эритродермических вариантах широко применяют лучевую терапию, предложенную еще в 1902 г. [В.П. Красноглазов]. В настоящее время предпочтение отдают электронному пучку на линейном ускорителе для локального и тотального облучения. Метод применяют с 1953 г. Электронный пучок проникает на 0,5 см в кожу, не поражая внутренние органы. Общая поглощенная доза соответствует 24–36 Гр за 8-недельный период. Основные осложнения: эритема, отек, алопеция, телеангиэктазии, атрофия кожи.

Наряду с этими методами для лечения II стадии грибовидного микоза применяют цитостатики и ретиноиды (бексаротен®), а также интерфероны, ИЛ и моноклональные антитела в виде моно- и политерапии.

- Чаще всего применяют метотрексат в виде внутримышечных инъекций по 25 мг, обычно 10 инъекций с недельными интервалами между ними. Впрочем, при хорошей переносимости инъекций можно продолжать прием до общей дозы 2 г препарата. Из других цитостатиков следует отметить цитарабин (цитозар*), циклофосфамид (циклофосфан*) и хлорамбуцил (хлорбутин*), назначаемые в небольших дозах. В частности, длительное применение хлорбутина* по 2 мг/сут может привести к хорошему терапевтическому эффекту.

- Из ретиноидов обычно назначают бексаротен® в дозе 300 мг/м² × сутки. При длительном его использовании возможны гипертриглицеридемия, гиперхолистеринемия и гипертиреоз, которые необходимо контролировать и корригировать. Вместе с тем лечение бексаротеном® перспективно в любой стадии болезни, особенно в сочетании с α-интерфероном и цитостатиками.

При опухолевых проявлениях грибовидного микоза (III стадия) проводят лечение электронным пучком и полихимиотерапию. Хорошие результаты получены от CMED (циклофосфамид, метотрексат, этопозид, дексаметазон). Наиболее эффективным методом лечения грибовидного микоза считают комбинацию лучевой и химиотерапии. При одиночных опухолевых узлах без системных симптомов можно ограничиться их удалением хирургическим иссечением или лазерным лучом, а также подавлять электронным пучком.

Из новых препаратов интерес представляет депсипептид® — ингибитор деацетилазы, корригирующий глютатионзависимый путь превращения лекарства в активную форму и действующий при лекарственной резистентности. Назначают в дозе 12,8–17,8 мг/м² внутривенно в течение 4 ч в 1-й, 8-й и 15-й дни 28-дневного цикла. Первые положительные данные получены при лечении препаратом кэмпас* (МНН: алемтузумаб, анти CD52). Применяют по 30 мг внутривенно 3 раза в неделю в течение 12 нед. В связи с большим количеством реакций на препарат и частыми инфекционными осложнениями предприняты попытки лечения малыми дозами кэмпас* (10 мг) подкожно 3 раза в неделю в течение 16 нед с положительными результатами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Виноградова Ю.Э., Воробьев А.И. Болезнь Сезари. Грибовидный микоз // Руководство по гематологии / Под ред. акад. А.И. Воробьева. — 4-е изд. — М., 2007. — С. 378–383.

Виноградова Ю.Е. Болезнь Сезари. Грибовидный микоз // Атлас. Опухоль лимфатической системы / Под ред. А.И. Воробьева, А.М. Кременецкой. — М., 2007. — С. 246–252.

Кожные лимфопролиферативные опухоли // Дерматоонкология / Под ред. Г.А. Галил-Оглы, В.А. Молочкова, Ю.В. Сергеева. — М., 2005. — С. 481–620.

Пальцев М.А., Потекаев Н.Н., Казанцева И.А. и др. Клинико-морфологическая диагностика заболеваний кожи: Атлас. — М., 2005. — С. 361–368.

Потекаев Н.С., Приколаб И.П., Пальцев М.А., Иванов А.А. Современные представления о лимфомах кожи и рабочая формула для их классификации: Сб. науч. тр. Гемобластозы кожи / Под ред. проф. Н.С. Потекаева. — М., 1987. — С. 4–37.

Потекаев Н.С., Приколаб И.П. Т-клеточные лимфомы кожи. Клиника, диагностика, фотохимиотерапия: Метод. указания. — М., 1987.

Цветкова Г.М. Злокачественные лимфомы кожи // Патология кожи. Т. 2. Частная патоморфология кожи / Под ред. В.Н. Мордовцева, Г.М. Цветковой. — М., 1993. — С. 344–358.

Цераидис Г.С., Федотов В.П., Дюдюн А.Д., Туманский В.А. Гистопатология и клиническая характеристика дерматозов. 1-е изд. — Днепропетровск; Харьков; Запорожье, 2004. — С. 501–512.

Braun-Falco O., Plewig J., Wolf H.H., Burgdorf W.H.C. Dermatology. 2nd completely revised edition. — Sprinder, 2000. — P. 1611–1639.

Latkowski vo-Ann, Heald Peter. Cutaneous T-cell Lymphomas // Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 6th ed. Vol. 2. — McGraw-Hill, 2003. — P. 1537–1558.

Sterry Wolfram, Muche J. Mareus. Other systemic lymphomas with skin infiltration // Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 6th ed. Vol. 2. — McGraw Hill, 2003. — P. 1558–1567.

Глава 25

Псевдолимфомы кожи

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Псевдолимфомы кожи — дерматозы, обусловленные гиперплазией лимфоидной ткани и имеющие клиническое и/или патогистологическое сходство со злокачественными лимфомами. От последних их отличает доброкачественное течение.

КРАТКИЕ ИСТОРИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

Истоки изучения псевдолимфом кожи восходят к концу XIX и началу XX в., когда Капоши (1891), Шпиглер (1894) и Фенд (1900) под термином «саркоматоз кожи» опубликовали первые наблюдения этого заболевания. Многие годы изучение псевдолимфом кожи сводилось к их локальным, ограниченным вариантам. Редкое исключение составляет лишь наблюдение M. Fraiser в 1936 г., опубликованное в книге O.S. Ormsby и H. Montgomery «Diseases of skin» [1955]. Автор представил описание больного, страдавшего поражением кожи по типу грибовидного микоза, патогистологическая структура которого имитировала лимфобластому. Поражение кожи возникло под воздействием паров бензола из-за профессии больного. При исключении этого воздействия наступило полное выздоровление. Со второй половины XX в. в печати стали появляться сообщения о генерализованных псевдолимфомах кожи и псевдолимфомах кожи, ассоциированных с системными симптомами. На разных этапах изучения псевдолимфом кожи для их обозначения применяли различные термины (табл. 25-1). Следует также добавить термины «доброкачественная лимфоплазия кожи» [Max, 1965] и «истинная псевдолимфома» [Потекаев Н.С., Сергеев Ю.В., 1978].

Таблица 25-1. Обозначения псевдолимфом кожи*

Термины	Авторы	Год
Саркоматоз кожи	Капоши	1891
	Шпиглер	1894
	Фендт	1900
Саркоид Шпиглера–Фендта	Дарье	1910
Лимфаденоз круговой кожи	Буркхардт и Арндт	1911
Лимфацитома кожи	Биберштейн	1923
Лимфаденоз кожи доброкачественный	Бафверштедт	1943
Лимфоцитарная инфильтрация кожи	Йесснер и Каноф	1953
Синдром псевдолимфомы	Зальтцштейн и Аккерман	1959
Псевдолимфома	Гирш и Люкес	1965
Лимфоидная гиперплазия	Каро и Гельвиг	1969

* По Braun-Falco O. et al. [1975].

Авторы, связывавшие реактивные состояния тканей кожи с так называемыми ретикулярными клетками, использовали в своих публикациях термины «ретикулярная гиперплазия» [Gottron H.A., 1960], «ретикулоид» [Арутюнов В.Я., Големба П.И., 1964], «ретикулит» [Cazal P., 1964], «ретикулоцитоз» [Begemann H., 1970] и др. Однако эти термины не получили сколько-нибудь заметного применения и вскоре были забыты.

К настоящему времени термины «саркоматоз кожи», «саркоид Шпиглера–Фендта», «лимфаденоз круговой кожи», «лимфаденоз кожи доброкачественный», устарели, а термины «лимфоцитома кожи», «доброкачественная лимфоплазия кожи» и «лимфоидная гиперплазия» применяют как синонимы.

Общепризнанны в наши дни и термины «актинический ретикулоид», «лимфоматоидный папулез» и «болезнь Кимуры», под которыми понимают строго определенные, четко очерченные поражения кожи, хотя лимфоматоидный папулез большинство авторов рассматривают как разновидность злокачественной лимфомы кожи.

В американской литературе [Gary S. Wood] в группу псевдолимфом кожи без достаточного обоснования включены болезнь Кастлемана (Castleman), фолликулярный муциноз, ангиоиммунобластная лимфаденопатия, лимфоматоидный гранулематоз. Эти нозологии как варианты кожных псевдолимфом кожи не получили общего признания.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Псевдолимфомы кожи — частые заболевания, особенно в поликлинической практике. Бывают главным образом в виде локальных, ограниченных образований преимущественно у молодых женщин. Могут болеть и дети. Приуроченность обширных и эритродермических форм к каким-либо определенным популяциям не установлена, за исключением актинического ретикулоида, поражающего, как правило, мужчин.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология псевдолимфом кожи неизвестна. Основу их патогенеза составляет гиперплазия лимфоидной ткани. Факторы, провоцирующие псевдолимфомы кожи, многочисленны и разнообразны. Чаще всего они имеют экзогенную природу и значительно реже эндогенную. При неизвестном провоцирующем факторе псевдолимфому рассматривают как идиопатическую. Гиперплазия лимфоидной ткани обусловливает общие закономерности течения псевдолимфом кожи и общие особенности их клинических и патогистологических проявлений.

Первичный элемент папула плотно-эластической консистенции, имеет слегка розовую или телесного цвета окраску, возвышается над поверхностью кожи на 1–2 мм.

- Папула — бесполостной элемент, выступающий над поверхностью кожного покрова (слизистой оболочки). При псевдолимфомах она не эрозируется и не изъязвляется, подвергается полному (без рубцевания) спонтанному регрессу с последующими рецидивами, может трансформироваться в бляшку, но не в узел. Основой и причиной формирования папул служит острое и хроническое воспаление, а также гиперплазия тканей кожного покрова (слизистой оболочки).
- Узелок — бесполостной элемент, выстоящий над поверхностью кожного покрова (слизистой оболочки). Природа узелка может быть связана с опухолевой гиперплазией (доброкачественной или злокачественной) эпителиальной или соединительной ткани, либо быть обменной.

◊ Доброкачественные узелки при псевдолимфомах отличает монотонное течение, которое длится обычно пожизненно. При тенденции к увеличению они постепенно трансформируются в узлы, а затем в конгломераты.

◊ Злокачественные узелки динамичны: могут регрессировать с исходом в атрофию или индурацию; поверхность их может подвергаться эрозированию и изъязвлению, превращаться в бляшки и чаще в узлы.

◊ Обменный узелок — результат реакции дермы и гиподермы на скопления в них продуктов нарушенного обмена веществ. Для него характерна медленная — месяцы и годы — без спонтанных ремиссий эволюция в узел с последующим, как правило, распадом.

Бляшки при псевдолимфомах кожи, как и папулы, не подвергаются ни эрозированию, ни изъязвлению. Они могут быть массивными и полусферическими, резко выступая в этом случае над поверхностью кожи. Такие бляшки внешне весьма сходны с узлами. Критерием для клинического разграничения служит глубина их залегания в коже, что сравнительно легко определить пальпаторно. В результате периферического роста и слияния друг с другом бляшки формируют обширные очаги поражения вплоть до парциальных и тотальных эритродермий.

Узелки при псевдолимфомах кожи наблюдают лишь при лимфоматоидном папулезе, а узлы — при болезни Кимуры.

В формировании клинических проявлений псевдолимфом кожи, помимо основного механизма патогенеза — гиперплазии лимфоидной ткани, — несомненную роль играют отклонения в иммунной системе (общие и локальные), природа провоцирующего фактора, дисфункции кожного покрова и его морфологические особенности, а также нарушения в общем балансе регуляторных систем организма. Разнообразное представительство и выраженность этих составляющих патогенеза, а также различное их сочетание обусловливают многообразие клинических вариантов псевдолимфом кожи.

Особо следует отметить, что псевдолимфома кожи и злокачественная лимфома кожи медленного и относительно доброкачественного течения на определенном этапе могут быть вполне идентичными не только гистологически, но и иммунофенотипически и даже молекулярно-биологически. Лишь длительное наблюдение в подобных случаях позволит понять биологическое поведение лимфопролиферативного процесса.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Единой классификации псевдолимфом кожи нет. Наиболее распространена классификация, основанная, по предложению O. Braun-Falco и G. Burg, на архитектонике инфильтрата в коже. В зависимости от преобладания типа лимфоцитов различают В-клеточные и Т-клеточные псевдолимфомы кожи. В-клеточные псевдолимфомы кожи отличает очаговый, реже диффузный инфильтрат, занимающий обычно сетчатый слой дермы. Эпидермис нормален и отделен от инфильтрата узкой зоной не вовлеченного в патологический процесс сосочкового слоя дермы — зоной Гренза (Grenz). В эту группу включают доброкачественную лимфоплазию кожи и болезнь Кимуры.

Т-клеточные псевдолимфомы характеризует плотный полосовидный инфильтрат в дерме, ограниченный чаще ее сосочковым слоем. Инфильтрат прилежит к эпидермису. Зона Гренза отсутствует. К ним относят актинический ретикулоид, истинную псевдолимфому, включая синдром псевдолимфомы, лимфоцитарную инфильтрацию Йесенера–Канофа, лимфоматоидный папулез.

Оригинальная классификация псевдолимфом кожи (табл. 25-2) составлена Gary S. Wood.

Таблица 25-2. Классификация кожных псевдолимфом*

Клинико-патологический подтип	Преобладающий состав лимфоидных клеток	Преимущественная локализация	Ассоциированные признаки
Кожная лимфоидная гиперплазия	В- или Т-клетки	Сетчатый слой дермы	–
Болезнь Кимура (Kimura)	В-клетки	Сетчатый слой дермы, подкожная клетчатка	Лимфаденопатия, эозинофилия
Болезнь Кастлемана (Castleman)	В-клетки	Подкожная клетчатка	Лимфаденопатия, синдром POEMS
Псевдо-грибовидный микоз	Т-клетки	Сосочковый слой дермы, эпидермис	–
Фолликулярный муциноз	Т-клетки	Волосяной фолликул, перифолликулярная дерма	Алопеция
Лимфоматоидный контактный дерматит	Т-клетки	Дерма, эпидермис	Контактный аллерген
Актинический ретикулоид	Т-клетки	Дерма, эпидермис	Светочувствительность, лимфаденопатия, циркулирующие атипичные лимфоциты
Лимфоматоидный папулез	Т-клетки	Дерма	Лимфома
Ангиоиммунобластная лимфаденопатия	Т-клетки	Сетчатый слой дермы, подкожная клетчатка	Лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, диспротеинемия, анемия, лимфома
Лимфоматоидный гранулематоз	Т- или В-клетки	Периваскулярная дерма, дерма около придатков кожи	Легочные поражения, лимфома
Лимфоцитарная инфильтрация кожи	Т-клетки	Периваскулярная дерма, дерма около придатков кожи	–

* По Gary S. Wood.

Данная классификация вызывает возражения. Лимфопролиферативные процессы при болезни Кастлемана [Castleman, 1954] поражают главным образом лимфатические узлы, преимущественно внутригрудные и висцеральные; на долю периферических приходится не более 4%. Кожные изменения редки, обычно представлены единичными опухолями различной локализации. Молекулярные исследования показали, что для болезни Кастлемана характерна поликлональная пролиферация В- и Т-лимфоцитов. На современном этапе болезнь Кастлемана можно рассматривать как псевдолимфому лимфатических узлов. Впрочем, возможна трансформация болезни Кастлемана в истинную лимфому. Таким образом, болезнь Кастлемана, отличающаяся преимущественным поражением лимфатических узлов — внутригрудных и висцеральных, подлежит компетенции гематологов.

Фолликулярный муциноз, ангиоиммунобластная лимфаденопатия и лимфоматоидный гранулематоз в настоящее время принято рассматривать как варианты злокачественной лимфомы, о чем свидетельствует включение их в классификацию опухолей лимфатической системы ВОЗ [2007] и в классификацию опухолей лимфатической системы А.И. Воробьева и М.Д. Бриллиант [1985–2000]. Псевдогрибовидный микоз и лимфоматоидный контактный дерматит — частные случаи истинной псевдолимфомы.

Доброкачественная лимфоплазия кожи

Доброкачественная лимфоплазия кожи обусловлена относительно плотным инфильтратом в сетчатом слое дермы. Инфильтрат обычно богат В-клетками. Болеют взрослые и дети; женщины чаще, чем мужчины.

ПРОВОЦИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ

В большинстве случаев доброкачественная лимфоплазия кожи имеет идиопатический характер: провоцирующий фактор остается неизвестным. Вместе с тем провоцирующую роль могут играть давление (например, очки), татуировка, иглоукалывание, травма, прокалывание ушей для серег, украшения из золота и никеля, инъекции гипосенсибилизирующих средств, пиявки, членистоногие, насекомые (за счет укусов, ужаливаний и инвазий), инфекции (лаймская болезнь, опоясывающий и рецидивирующий герпес), вакцинации.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинически доброкачественная лимфоплазия кожи проявляется чаще всего одиночной папулой и значительно реже одиночной бляшкой. Возможны единичные и даже множественные папулы и бляшки, расположенные асимметрично на ограниченном участке кожного покрова. Обычные локализации и папул, и бляшек — голова, шея, молочные железы, гениталии, конечности. Описаны и другие локализации, в том числе и на слизистой оболочке полости рта. Генерализованные варианты редки. Они характеризуются распространением папул, порой милиарных, и бляшек по всему кожному покрову.

Папулы представлены полусферическими образованиями округлых очертаний размером от 2 мм до 2 см, четко отграниченными от окружающей кожи (рис. 25-1). Поверхность их гладкая, блестящая; кожа обычно истончена, нередко покрыта телеангиэктазиями; изредка выявляют скудное шелушение. Папулы имеют окраску диапазоном от розовой до красно-коричневой и консистенцию от тестоватой до плотной; при локализации на веках напоминают ксантелазму. При витропрессии выявляют желтую окраску. Папулы протекают без субъективных ощущений и экссудативных явлений на фоне хорошего общего состояния. Иногда формируется регионарный лимфаденит.



Рис. 25-1. Лимфоцитома.

Особняком стоят папулы, появление которых связано с пиявками, членистоногими и насекомыми: в результате укусов, ужаливаний и инвазий они могут сопровождаться зудом, подвергаться эрозированию и изъязвлению, покрываться корками; папулы, как правило, множественные и распространенные.

Бляшки по клиническим характеристикам однотипны с папулами. Их отличает лишь более крупные размеры, обычно плоская форма и большая плотность. Иллюстрацией может служить наблюдение Н.С. Потекаева и О.Ю. Олисовой доброкачественной лимфоплазии кожи, спровоцированной ВПГ, — первое в литературе наблюдение такой лимфоплазии.

У 40-летнего больного в течение 2 мес на правой щеке с переходом на подбородок сформировалась крупная бляшка кирпично-красного цвета, плоской формы, округлых очертаний и резкими границами. Ее поверхность была покрыта скудными чешуйками и тонкими полупрозрачными корочками, расположенными отдельными группами. Пальпаторно определялся массивный инфильтрат большой плотности. Субъективно — легкое покалывание. Первоначально обсуждали диагнозы рака, злокачественной лимфомы и глубокого микоза. При обследовании в Онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина и в центре глубоких микозов эти диагнозы были отвергнуты. Анамнестически удалось выяснить, что появлению бляшки в течение 2 лет предшествовали приступы высыпаний везикул



Рис. 25-2. Псевдолимфома на месте рецидивирующего герпеса.

в виде групп, мало беспокоившие больного, так как в пределах 1 нед наступало спонтанное разрешение. Эти анамнестические данные и групповое расположение тонких полупрозрачных покрышек пузырьков дали основание для диагноза доброкачественной лимфоплазии кожи, спровоцированной ВПГ. Регресс бляшки на фоне лечения противовирусными препаратами подтвердил диагноз (рис. 25-2).

Из общей группы доброкачественной лимфоплазии кожи выделяют боррелиозную лимфоцитому [Weber K., 1986] и постскабиозную лимфоплазию [Потекаев Н.С. и Сергеев Ю.В., 1982]. О боррелиозной лимфоцитоме см. главу «Лаймская болезнь. Поражения кожи».

Постскабиозная лимфоплазия кожи возникает в ответ на воздействие чесоточных клещей и их предшественников. Проявляется в виде папул и бляшек обычно полусферической формы, четко отграниченных от окружающей кожи, розово-красного или буровато-красного цвета, с гладкой поверхностью и плотной консистенцией. Преимущественная локализация — кожа живота, бедер и половых органов (рис. 25-3). Ранее для обозначения подобных высыпаний у больных, перенесших чесотку, использовали термины «персистирующие узелки», «узелковая чесотка», «стойкие чесоточные узелки» и др. В основе их формирования лежит реактивная гиперплазия лимфоидной ткани в местах наибольшего ее скопления. А ее непосредственной причиной служит, как предполагают, иммунопатологический процесс по типу гиперчувствительности замедленного типа к компонентам клеща. В роговом слое папулезных элементов нередко можно обнаружить чесоточные ходы, причем количество паразитарных элементов в них значительно превышает содержание их в ходах, выявляемых на кистях, запястьях и стопах. По-видимому, развитию лимфоцитарной гиперплазии способствует длительное сохранение большого количества паразитарных элементов в чесоточных ходах. В то же время после полноценного противочесоточного лечения постскабиозные папулы и бляшки могут сохраняться длительное время и подвергаются регрессу лишь после применения глюкокортикоидов в виде мазевой терапии или обкалывания очагов поражения растворами.



Рис. 25-3. Лимфоплазия постскабиозная.

ПАТОГИСТОЛОГИЯ

Эпидермис нормален или мало изменен. Обычно есть зона Гренза. В дерме, преимущественно в сетчатом слое, располагается диффузный или чаще узелковоподобный инфильтрат, приуроченный к сосудам и придаткам кожи. Инфильтрат четко отграничен. Его состав полиморфен: мелкие лимфоциты, смешанные с плазматическими клетками и эозинофилами. Среди них присутствуют лимфобласты и гистиоциты (макрофаги), образуя картину «звездного неба». Отдельные гистиоциты могут быть многоядерными и содержать в цитоплазме фагоцитированный материал (полихромные тельца). В краевой зоне инфильтрата, помимо эозинофилов, иногда располагаются нейтрофилы и тканевые базофилы. Часто выявляют фолликулярные структуры с герминативными центрами. Как и в лимфатических узлах, в этих структурах содержатся центробласты, центроциты, герминативный центр, макрофаги и многочисленные митозы. Иммуногистохимическим окрашиванием можно идентифицировать дендритные ретикулярные клетки. Лимфоциты поликлональны: содержат κ- и λ-легкие цепи. Соотношение В- и Т-лимфоцитов в клеточном составе составляет 2:1. Частыми находками бывают разрежение структур придатков кожи, новообразование сосудов, пролиферация эндотелиальных клеток венул дермы.

ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Прогноз хороший. Течение идиопатической доброкачественной лимфоплазии кожи может закончиться спонтанным регрессом с возможным рецидивом или принять персистирующий характер, когда необходим регулярный мониторинг на предмет развития злокачественной лимфомы. Течение доброкачественных лимфом кожи, обусловленных провоцирующими факторами, заканчивается выздоровлением при их устранении. При длительном воздействии этих факторов течение доброкачественной лимфоплазии кожи становится упорным и весьма продолжительным, захватывая порой многие годы, а ее высыпания распространяются на обширные области кожного покрова.

Примером может служить наблюдение Н.С. Потекаева и И.П. Приколаба чесотки давностью в 20 лет у 40-летнего больного. Генерализованная сыпь практически покрывала весь кожный покров: на туловище, руках и ногах представлена мелкими папулами, а в области ушных раковин, паховых складок и мошонки крупными полусферическими папулами и бляшками. Перед поступлением под наблюдение авторов сыпь рассматривали как злокачественную лимфому.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз доброкачественной лимфоплазий кожи устанавливают на сопоставлении данных анамнеза (выявление провоцирующего фактора; за исключением идиопатических вариантов), клинической картины заболевания и его течения и результатов гистологического и иммунофенотипического исследований. При упорной персистенции высыпаний показаны повторные биопсии с использованием, помимо гистологического и иммунофенотипического подхода, молекулярно-биологических исследований. В дифференциально-диагностическом отношении следует иметь в виду лимфоцитарную инфильтрацию Йесснера–Канофа, эритематоз, папулезные сифилиды, лейкимиды, бляшечную лимфому, саркоидоз, туберкулезную волчанку, эозинофильную гранулему лица, болезнь Кимуры.

ЛЕЧЕНИЕ

При идиопатической доброкачественной лимфоплазии кожи с разной степенью успеха нашли применение криотерапия, антималярийные препараты, фторированные глюкокортикоиды в виде мазей, включая использование их под окклюзией, и растворов для внутриочагового обкалывания. Весьма эффективен, по опыту

О.Ю. Олисовой, дипроспан* (МНН: бетаметазон), вводимый при ограниченных высыпаниях внутриочагово, а при распространенных (чаще при постскабиозной лимфоплазии) внутримышечно. В очаг поражения вводят 1 мл препарата. В зависимости от эффективности, что зависит главным образом от размеров очага, введение повторяют 2–3 раза с интервалами между введениями 1 нед. Суммарная доза дипроспана колеблется от 1 мл до 3 мл. Внутримышечные инъекции дипроспана* проводят по 2 мл 1 раз в неделю; всего 2–3 инъекции. Курсовая доза 4–6 мл. При бляшках, оказавшихся резистентными к проводившейся терапии, хороший эффект оказывает локальное применение электронного пучка и рентгеновских лучей, которому может предшествовать хирургическое иссечение очага поражения.

Лечение доброкачественной лимфоплазии кожи, спровоцированной какими-либо факторами, сводится прежде всего к устранению этих факторов. При провоцирующих факторах инфекционной природы лечение проводят соответственно их нозологической принадлежности. К примеру, в наблюдении Н.С. Потекаева и О.Ю. Олисовой массивная бляшка доброкачественной лимфоплазии кожи герпетической этиологии на лице у больного 40 лет подверглась регрессу на фоне лечения противовирусными препаратами: в течение 3 мес проводили лечение ацикловиром по 200 мг (2 таблетки) 5 раз в сутки и местно мазью зовиракс*.

При постскабиозной лимфоплазии показана 33% серная мазь* пополам с лоринденом С*, предложенная Н.С. Потекаевым.

Истинная псевдолимфома кожи

Истинная псевдолимфома кожи имеет наибольшее клиническое и патогистологическое сходство с грибовидным микозом до появления при нем узловатых высыпаний, т.е. до развития III, опухолевой, стадии. В зарубежной литературе она известна под терминами псевдо-грибовидного микоза, лекарственно обусловленной псевдолимфомы кожи и лимфоматоидного контактного дерматита. Обозначаемые этими терминами проявления псевдолимфомы кожи следует рассматривать, на наш взгляд, как варианты истинной псевдолимфомы.

Истинная псевдолимфома кожи обычно обусловлена провоцирующими факторами. В частности, О.Ю. Олисова при обследовании 27 подобных больных у 21 выявила провоцирующий фактор, а у 6 он остался неизвестным.

Истинная псевдолимфома кожи поражает мужчин и женщин в любом возрасте, чаще после 50 лет.

ПРОВОЦИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ

Факторы, провоцирующие истинную псевдолимфому кожи, многочисленны и разнообразны. Как правило, они имеют экзогенную природу с превалированием лекарственных средств, главным образом за счет вводимых внутрь. Из лекарственных средств, вызывающих истинную псевдолимфому кожи, в литературе чаще всего описывают карбамазепин, фенитоин и другие противосудорожные препараты, а также производные сульфонилмочевины. В порядке более редких наблюдений описаны аллопуринол, атенолол, азатиоприн, циклоспорин, дилтиазем, филграстим, плаквенил*, пириметамин, нитрофурантоин, пеницилламин, пенициллин и др. Псевдолимфомы как реакции на противосудорожные средства и ацетилхолинэнзимные ингибиторы сопровождаются системными симптомами. В таких случаях осложнения лекарственной терапии рассматривают как синдром псевдолимфомы.

Аллергические дерматиты от наружных лекарственных средств иногда приобретают персистирующее течение. В этих очень редких случаях дерматит может сопровождаться гистологическими изменениями, напоминающими грибовидный микоз.

Весьма обширна группа химических раздражителей, вызывающих истинную псевдолимфому кожи: технические масла, ароматические вещества, бензолы, бензин, керосин, резина, фотореактивы и др. Воздействуют они наружно (в основном), а также проникая в организм через органы дыхания.

Провоцирующую роль могут сыграть черная смородина, водка, пиво, красные вина и дерматомицеты.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинически истинная псевдолимфома кожи проявляется пятнами, папулами, бляшками и эритродермиями. Все эти высыпания, особенно эритродермии, сопровождаются субъективными ощущениями обычно в виде зуда и экссудативными явлениями. Количество пятен, папул и бляшек колеблется от единичных до множественных. Обычно они поражают кожный покров в различном сочетании друг с другом. Локализация повсеместная. Изолированно расположенные пятна, папулы и бляшки имеют четкие границы и округлые или овальные очертания. При их слиянии очертания становятся фестончатыми и даже причудливыми, а границы остаются четкими. Размеры пятен обычно не превышают 5–6 см в диаметре, папул — 1,5–2 см, бляшек — 10–15 см, иногда более. Основная окраска всех этих высыпаний розово-красная. К ней могут примешиваться синюшные (чаще всего), желтоватые, буроватые, темные и другие тона. Для истинной псевдолимфомы кожи, обусловленной производными сульфонилмочевины, характерен отчетливый фиолетовый оттенок, что имеет диагностическое значение.

Поверхность пятен, папул и особенно бляшек покрыта в разном количестве и в разном сочетании чешуйками, эрозиями, экскориациями, серозными и геморрагическими корочками; пушковые волосы частично или полностью выпадают. Папулы и небольшие пятна могут быть гладкими. Форма папул и бляшек плоская. В случае массивного инфильтрата они приобретают полусферическую форму и резко выстоят над поверхностью кожи (рис. 25-4).



Рис. 25-4. Псевдолимфома области щеки.

Эритродермическая разновидность характеризуется утолщением кожного покрова, главным образом за счет инфильтрации, утрированным рисунком кожи и синюшно-розовой окраской с буроватым оттенком. Этот фон покрыт мелкими, средними и крупными чешуйками, эрозиями, многочисленными экскориациями (последствие расчесов) и серозно-геморрагическими корочками. Пушковые волосы местами отсутствуют. Нередко развивается гиперкератоз ладоней и подошв, особенно в области пяток. Постоянны чувство стянутости кожи и зуд разной силы.

Разнообразные проявления истинной псевдолимфомы кожи могут сопровождаться лимфаденопатией и другими системными симптомами. В таких случаях речь идет о синдроме псевдолимфомы. **Синдром псевдолимфомы** чаще развивается у больных эритродермической разновидностью истинной псевдолимфомы кожи. С разной частотой и в разной комбинации наблюдают следующие системные симптомы: генерализованную лимфаденопатию, гепатомегалию, ухудшение общего состояния, нарушение сна, субфебрильную температуру тела, общую слабость, анорексию, снижение массы тела. Наиболее частый симптом — генерализованная лимфаденопатия, почти закономерная при эритродермической разновидности, и самый редкий — снижение массы тела, возникающий при той же эритродермической разновидности.

Увеличенные лимфатические узлы (обычно шейные, подкрыльцовые, кубитальные и паховые) имеют диаметр 1,5–2,5 см, плотноэластическую консистенцию, при пальпации безболезненны и подвижны: они не спаяны друг с другом и с окружающими тканями.

Согласно исследованиям О.Ю. Олисовой с использованием современных технологий в крови, костном мозге, органах грудной и брюшной полости нет каких-либо отклонений, связанных с истинной псевдолимфомой кожи, за исключением нередкого увеличения печени, обычно у больных эритродермической разновидностью этого заболевания.

Примером истинной псевдолимфомы кожи может служить ее вариант, синдром псевдолимфомы, обусловленный двойной дерматомицетной инфекцией. У больного 67 лет клинически вполне типичная парциальная руброфитийная эритродермия сопровождалась сильным зудом, анорексией, субфебрильной температурой тела, общей слабостью, нарушением сна, снижением массы тела на 7 кг за последние 6 мес болезни. Культурально с гладкой кожи, стоп и ногтей стоп получены *Trichophyton rubrum* и *Epidermophyton floccosum*. Первоначально столь необычно тяжелое течение дерматомицетного поражения кожи предположительно связывали с фоном, обусловленным злокачественным новообразованием. Однако детальный онкологический поиск отверг это предположение. Проведенное патогистологическое исследование пораженной кожи выявило картину псевдолимфомы. Окончательный диагноз: синдром псевдолимфомы, вызванный двойной дерматомицетной инфекцией (*Tr. rubrum* и *E. floccosum*). Лечение ламизилом* (тербинафином) по 250 мг/сут за 16 нед привело к излечению: на 8-е сут прекратился зуд, с 10-х сут началось клиническое угасание эритродермии, закончившееся к 40-м сут полным регрессом. В течение этого времени стала нормальной температура тела и сон, появился аппетит и восстановилась масса тела. На гладкой коже патогенные грибы не обнаружены. Однако в ногтях стоп, межпальцевых складках и на сводах стоп микроскопически обнаружены патогенные грибы. Долечивание стоп, включая ногти, проводили по месту жительства больного (рис. 25-5).

ПАТОГИСТОЛОГИЯ

Гистологически выявляют полосовидный инфильтрат, расположенный в дерме, преимущественно в сосочковом слое, плотно прилежащий к эпидермису. Дермоэпидермальное соединение «закрыто» для наблюдения. Зона Гренза отсутствует.



Рис. 25-5. Синдром псевдолимфомы.

Иногда инфильтрат приурочен главным образом к сосудам и придаткам кожи, принимая вид узелков. Инфильтрат состоит преимущественно из мелких, средних и крупных лимфоцитов, многие из которых атипичны: имеют щелевидно «разделенные» и церебриформные ядра, четко определяемые при электронной микроскопии. Есть примесь умеренного количества гистиоцитов и эозинофилов; плазматические и бластные клетки, клетки Березовского–Штернберга редки. Атипичные клетки, бластные клетки и клетки Березовского–Штернберга создают сходство с грибовидным микозом. Нередко в сосочковом слое определяют отек, не свойственный грибовидному микозу.

Изменения в эпидермисе разнообразны: гиперкератоз, паракератоз, акантоз, фокусы спонгиоза, эпидермотропизм и микроабсцессы Потрие. Они подвержены различной степени представительства, выраженности и сочетанию. Сходство с грибовидным микозом придают эпидермотропизм и микроабсцессы Потрие, хотя их наблюдают редко. Эпидермотропизм обычно выражен слабо или умеренно, а небольшие скопления лимфоцитов лишь выглядят по типу микроабсцессов Потрие.

ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Прогноз благоприятный. Течение идиопатической истинной псевдолимфомы кожи неопределенно долгое. При провоцирующих факторах оно зависит от длительности воздействия этих факторов: может колебаться от краткого до весьма продолжительного.

При длительном течении заболевания первоначальные высыпания: пятна, папулы и бляшки — обычно единичны. Со временем они увеличиваются в количестве и размерах, покрывая подчас большие участки кожного покрова. При их слиянии образуются обширные очаги поражения, вплоть до эритродермии. О.Ю. Олисова наблюдала двух больных, у которых эритродермия развилась спустя 35 и 36 лет после первых высыпаний (технические масла и фотореактивы соответственно).

ДИАГНОСТИКА

При сборе анамнеза делают акцент на выявление провоцирующего фактора. Учитывают особенности клинического течения истинной псевдолимфомы кожи и ее манифестных проявлений, а также сходство с грибовидным микозом. Диагноз следует подтвердить гистологически, а при необходимости, иммунофенотипиче-

ски и молекулярно-биологически. В некоторых случаях необходимо дифференцировать с грибовидным микозом.

Выявление провоцирующего патогена следует рассматривать как убедительный маркер псевдолимфомы кожи. В пользу грибовидного микоза клинически свидетельствует тенденция высыпаний к эрозированию, ульцерации и трансформации в узлы, а гистологически довольно многочисленные и хорошо выраженные микроабсцессы Потрие из атипичных лимфоидных клеток, а также отсутствие отека в сосочковом слое дермы.

ЛЕЧЕНИЕ

В основе лечения истинной псевдолимфомы кожи лежит устранение провоцирующего фактора. Высыпания постепенно угасают до полного регресса с возможными поствысыпными пигментациями. Для ускорения этого процесса целесообразно назначение при ограниченных высыпаниях мазей и кремов, содержащих глюкокортикоиды, а при распространенных высыпаниях, кроме того, присоединение антигистаминных ЛС и энтеросорбентов. При эритродермических разновидностях показаны плазмаферез (6–10 процедур) и системные глюкокортикоиды: преднизолон, метилпреднизолон в начальной суточной дозе 8–10 таблеток с последующим постепенным снижением вплоть до полной отмены и дипроспан* по 2 мл на инъекцию 2–3 инъекции с недельным интервалом. При идиопатической разновидности показаны те же подходы, иногда псорален ультрафиолетовая терапия.

Лимфоматоидный папулез

Лимфоматоидный папулез, выделенный как самостоятельное заболевание кожи W.L. Macaulay в 1968 г., рассматривают в наши дни как лимфому низкой степени злокачественности с медленной опухолевой прогрессией. Лишь немногие дерматологи относят его к псевдолимфомам кожи. Что касается нашей точки зрения, то она претерпела изменения. Если вначале мы считали лимфоматоидный папулез вариантом псевдолимфомы кожи, то теперь после пересмотра прежних наблюдений и особенно после углубленного анализа первичных высыпаний этого дерматоза, а также в свете последних данных литературы мы убеждены в его опухолевой природе, причем злокачественной.

Первичные высыпания (элементы) при лимфоматоидном папулезе склонны к эрозированию, изъязвлению и исходу в рубец, а также к трансформации не только в бляшки, но и в узлы. Эти свойства присущи узелкам, но не папулам, не подвергающимся ни эрозированию, ни изъязвлению, ни исходу в рубец и трансформирующимся лишь в бляшки, но не в узлы. Таким образом, первичным морфологическим элементом при лимфоматоидном папулезе бывает не папула, а узелок, поэтому было бы правильнее это заболевание кожи обозначать как **узелковый лимфоматоид**, что отражало бы и его злокачественную опухолевую природу. Отметим, что О.К. Шапошников и соавт. почти четверть века назад рассматривали лимфоматоидный папулез как узелковую лимфому. Тем не менее лимфоматоидный папулез по традиции изложен в данной главе, и использовано его традиционное обозначение.

Лимфоматоидный папулез — редкое заболевание. Поражает детей и взрослых с некоторым преобладанием мужчин. Спектр возрастных категорий широк, пиковая частота приходится на средний возраст.

Первичные высыпания при лимфоматоидном папулезе представлены изолированно расположенными плоскими и полусферическими узелками небольших размеров — от 0,3 до 1 см в диаметре. Очертания округлые, границы четкие, поверхность гладкая, окраска от синюшно-красной до коричнево-красной, консистенция плотная. В процессе развития узелков на их поверхности обычно появляются шелуше-

ние, пузырьки, пустулы, корочки, эрозии и изъязвления. Узелки либо разрешаются бесследно, либо оставляют гипо- и гиперпигментацию и атрофические рубчики по типу штампованных. Цикл развития узелков от момента появления до исхода в рубчик колеблется от 3 до 8 нед. В связи с этим при длительном течении заболевания сыпь выглядит довольно пестрой: она состоит из высыпаний в различных стадиях развития — от начальных узелков до штампованных рубчиков. Локализация повсеместная, преимущественно на туловище, верхних и нижних конечностях. Высыпания, как правило, множественные, единичные наблюдают главным образом в начале заболевания, хотя могут быть и при затяжном его течении.

Субъективные ощущения либо отсутствуют, либо сводятся к умеренному зуду.

ПАТОГИСТОЛОГИЯ

Эпидермальные изменения первоначально минимальны: незначительный паракератоз, спонгиоз и акантоз. В дальнейшем появляется экзоцитоз мононуклеарными клетками, везикулы, пустулы и некроз.

Дерма занята лимфоидным инфильтратом. Количество атипичных клеток варьируют от очень незначительного до подавляющего во всем объеме лимфоидного инфильтрата. Цитологически инфильтрат принято подразделять на три типа.

- Тип А (смешанноклеточный или подобный ходжкинской лимфоме) неэпидермотропен. Характеризуется пролиферацией крупных атипичных лимфоцитов с плеоморфными ядрами, напоминающих клетки Рида–Штернберга, а также наличием малых лимфоцитов, гистиоцитов, нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов. Атипичные клетки рассеяны или образуют небольшие скопления. В сосочковом слое дермы — выраженный отек.
- Тип В (подобен грибковидному микозу) эпидермотропен. Бывает редко. Состоит преимущественно из малых и средних лимфоидных клеток и атипичных клеток с гиперхромными и церебриформными ядрами. Возможен диапедез эритроцитов в дерму и эпидермис.
- Тип С (подобен анапластической крупноклеточной лимфоме) характеризуется пролиферацией крупных атипичных клеток, образующих крупные скопления. Реактивный компонент из малых лимфоцитов и гранулоцитов практически отсутствует.

ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Течение лимфоматоидного папулеза отличается большой вариабельностью. Наиболее благоприятен вариант, когда через несколько месяцев от начала заболевание подвергается полному регрессу без признаков тенденции к рецидивам. Обычно же лимфоматоидный папулез протекает неопределенно долго в виде чередования рецидивов и ремиссий. Наибольшая продолжительность — 40 лет — зафиксирована О.Ю. Олисовой. Ремиссии возникают под влиянием лечения или спонтанно. Их продолжительность колеблется в очень широких пределах, может быть многолетней. Самочувствие больных постоянно остается хорошим, лимфатические узлы и другие органы в патологический процесс не вовлечены.

Однако не так уж редко лимфоматоидный папулез подвергается озлокачествлению: ремиссии сокращаются, рецидивы становятся более продолжительными вплоть до формирования стойких высыпаний, узелки трансформируются в бляшки и узлы, склонные к распаду, появляются геморрагические высыпания, очаги пойкилодермии, патологический процесс распространяется на лимфатические узлы и другие органы, нарушается общее состояние. В конечном итоге формируется лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина), грибовидный микоз или крупноклеточная лимфома, риск развития которых составляет, по Gary S. Wood, 20%. Иногда эти заболевания предшествуют началу лимфоматоидного папулеза.

Прогноз лимфоматоидного папулеза настораживающий, при его озлокачествлении плохой.

ДИАГНОСТИКА

Клинически основана на чередовании рецидивов и ремиссий, а также на наличии небольших узелков, склонных к спонтанному регрессу с исходом в штампованные рубчики; гистологически — на выявлении атипичных лимфоидных клеток (крупных или мелких), количество которых варьирует от очень незначительного до подавляющего во всем объеме лимфоидного инфильтрата. Дифференциальную диагностику следует проводить с хроническим и острым парапсориазом, папулонекротическим ангиитом и папулонекротическим туберкулезом.

Особые сложности возникают при отличии лимфоидного папулеза от узелкового язвенно-некротического ангиита, особенно у тех больных, у которых первые проявления лимфоматоидного папулеза возникают на нижних конечностях. В этих случаях необходимо учитывать, что ангииту, как правило, предшествуют разнообразные простудные (инфекционные) заболевания, прежде всего начало или рецидивы тонзиллита, преимущественная локализация проявлений ангиита вокруг суставов, выраженный геморрагический компонент высыпаний. Следует принимать во внимание также результаты иммунологических исследований.

Проявления папуло-некротического туберкулеза расположены главным образом на разгибательных поверхностях крупных суставов. Типичны для него некрозы в толще высыпаний, тогда как при лимфоматоидном папулезе узелки покрыты плотно сидящими чешуйко-корками. Несомненное значение имеет туберкулезный анамнез и результаты туберкулиновых проб. Показана консультация фтизиатра.

Каплевидный парапсориаз имеет преимущественную локализацию — внутренние поверхности верхних конечностей, бедер, боковые поверхности туловища и живота. Характерно острое начало, распространенность высыпаний, скрытое шелушение, феномен «облатки», симптом пурпуры, выраженный эволюционный полиморфизм (более отчетливый, чем при лимфоматоидном папулезе), отсутствие рубчиков.

Решающее значение в распознавании лимфоматоидного папулеза принадлежит патогистологическому исследованию. В связи с тем, что при упомянутых выше трех заболеваниях кожи есть сходство в общей топографии патологического процесса, основное внимание необходимо обращать на состояние лимфоидных клеток в инфильтратах, на выявление признаков нарушения дифференцировки, незрелости и атипии, присущих лимфомам. Обнаружение характерных для ангиитов изменений сосудов и отсутствие незрелых лимфоцитов служит весомым основанием для исключения лимфоматоидного папулеза.

ЛЕЧЕНИЕ

Радикальное лечение до сих пор не разработано. С временным успехом применяют различные ЛС: топические и системные глюкокортикоиды, псорален ультрафиолетовую терапию (4 облучения в неделю), метотрексат внутрь (10–25 мг/нед в течение 1 мес), электронно-лучевое облучение, винкристин, циклофосфамид, циклоспорин А (сандиммун*), сульфоны, ретиноиды и др.

Актинический ретикулоид

Актинический ретикулоид впервые описан в 1969 г. F. Ive с соавт. как заболевание, при котором повышенная фоточувствительность ассоциирована с клиническими и гистологическими признаками злокачественной лимфомы. Актинический ретикулоид считают относительно редким дерматозом, однако D. Bilsland и соавт. приводят свои 20-летние наблюдения за 231 пациентом с актиническим ретикулоидом. В нашей стране первыми опубликовали описание больного актиниче-

ским ретикулоидом А.А. Каламкарян и соавт. в 1986 г. Последующие единичные наблюдения освещены в медицинских журналах А.С. Беловым с соавт. [1988] и Б.А. Беренбейном с соавт. [1990].

В настоящее время актинический ретикулоид принято рассматривать как дерматоз, протекающий по типу псевдолимфомы кожи, провоцирующим фактором которого служит инсоляция. Подобная точка зрения обусловила двойственный подход к определению нозологического места актинического ретикулоида. В отечественной литературе одни авторы [Беренбейн Б.А. и др.; Акимов В.Г.] упорно относят это заболевание к фотодерматозам, другие [Потекаев Н.С., Сергеев Ю.В.] — к псевдолимфомам кожи.

J.L. Hawk и L.A. Magnus, предложившие в 1979 г. термин «хронический актинический дерматит» для обозначения идиопатического фоточувствительного синдрома, рассматривают актинический ретикулоид в группе фотодерматозов вместе с полиморфным фотодерматозом, фоточувствительной экземой и хроническим фоточувствительным дерматитом. C. Wolf и H. Honigsmann интерпретируют клинические, гистологические и фотобиологические признаки актинического ретикулоида как результат фотоаллергической реакции.

Вместе с тем другие зарубежные авторы относят актинический ретикулоид к псевдолимфомам кожи, включая его в гетерогенную группу Т-клеточных псевдолимфом [Rijlaarsdam J.U. et al.; Ploysangam T. et al.]. Сторонники этой точки зрения считают, что актинический ретикулоид и фотодерматозы — разные заболевания. Таким образом, до настоящего времени нельзя считать точно определенным нозологическое место актинического ретикулоида.

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология актинического ретикулоида не установлена. Вероятнее всего, она носит мультифакториальный характер. Причинами могут быть контактная аллергия или фотоаллергия. Предполагают, что фотосенсибилизатором при актиническом ретикулоиде выступает кинуреновая кислота. Хорошо известными аллергенами бывают олеосмолы из композитных материалов, компоненты, входящие в состав резины, бихромат калия и ароматические вещества, особенно мускус. Невыявленные контактные аллергены могут быть ответственны за внезапные вспышки болезни или приобретение заболеванием хронического течения, а устранение аллергии может привести к полному разрешению высыпаний, но локальная гиперчувствительность к свету может персистировать в течение многих лет. Предполагают, что происходит активация аутореактивных клеток в области проявлений актинического ретикулоида.

Точный механизм фотосенсибилизации также не известен. Среди различных гипотез две особенно интересны: это аутосенсибилизация белков кожи к эндогенным фотосенсибилизаторам и клеточная гиперчувствительность к свету. Иммунофенотипическое исследование подтвердило, что при актиническом ретикулоиде происходит хроническое нарушение иммунной регуляции.

Возможно, воздействие ультрафиолетового излучения способно индуцировать активность клеток-супрессоров. В пользу диагноза актинического ретикулоида с высокой степенью точности свидетельствуют преобладание $CD8^+$ в дермальном инфильтрате и изменение коэффициента $CD4^+/CD8^+$ в периферической крови.

К настоящему времени появились работы, в которых сообщается о возможности трансформации актинического ретикулоида в лимфому кожи. В литературе описано несколько наблюдений, когда у больных актиническим ретикулоидом через несколько лет после начала заболевания развилась злокачественная лимфома. Так, N.E. Jensen и I.B. Sheddon сообщили о трансформации актинического ретикулоида в ретикулярноклеточную саркому, а K. Thomsen — в болезнь Ходжкина. Однако абсолютное большинство авторов считает, что актинический ретикулоид не пред-

злокачественное заболевание, и эти наблюдения могут отражать случайные сочетания двух различных заболеваний или нераспознанную изначально лимфому.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Актиническим ретикулоидом страдают за редким исключением пожилые мужчины. В связи с высокой фоточувствительностью — основной составляющей патогенеза этого заболевания — поражаются преимущественно открытые участки кожного покрова — лицо, шея, область «декольте», реже тыл кистей. Заболевание всегда дебютирует в весенне-летний период. После инсоляции появляются пятна и папулы розовато-синюшного цвета. Сливаясь, они образуют бляшки с отчетливой инфильтрацией и четкими границами. Иногда заболевание развивается после многолетних предшествующих экземаподобных высыпаний. С течением времени инфильтрация бляшек нарастает, они сливаются между собой. Кожа лица в связи с этим становится утолщенной, отечной с грубыми складками, она приобретает синюшно-красную окраску: возникает сходство с *Facies leonina*.

Из 10 больных актиническим ретикулоидом, которых мы наблюдали в клинике кожных и венерических болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, *Facies leonina* сформировалось у трех из них, причем эти больные поступили в клинику с предположительным диагнозом лимфомы кожи. Иногда высыпания в виде эритематозно-сквамозных очагов могут распространяться на закрытые участки кожного покрова с возможной генерализацией процесса вплоть до эритродермии. Вследствие постоянного сильного зуда имеются множественные серозно-геморрагические корочки и экскориации. Часто зуд бывает мучительным, что также заставляет предполагать лимфому кожи. Лимфатические узлы обычно не увеличены, но иногда отмечают генерализованную лимфаденопатию. Течение актинического ретикулоида упорное, длительное с ухудшением в весенне-летнее время. Актинический ретикулоид протекает, как правило, доброкачественно, известны случаи спонтанного излечения.

ПАТОГИСТОЛОГИЯ

В эпидермисе обычно выявляют акантоз, порой по типу псориазиформного, очаговый паракератоз, выраженный спонгиоз.

Изменения в дерме можно охарактеризовать как плотный полосовидный инфильтрат, расположенный не только в ее верхней части, но и в более низких слоях. Инфильтрат может вплотную примыкать к базальному слою эпидермиса, однако при небольшом инфильтрате в сосочковом слое дермы подэпидермальная полоска коллагена сохраняется.

Очень часто отмечают вариабельный экзоцитоз лимфоцитов и формирование очаговых скоплений лимфоцитов в эпидермисе по типу микроабсцессов Потрие. Бывает тенденция к группировке лимфоцитов вокруг волосяных фолликулов с разрушением клеток базального слоя. Клетки дермального инфильтрата представлены, главным образом, лимфоцитами и гистиоцитами, редко — с примесью эозинофилов и плазматических клеток. Иногда отмечают единичные клетки с гиперхромными ядрами, напоминающие микозные клетки, что наряду с проникновением клеток в эпидермис и наличием в нем очаговых скоплений, аналогичных микроабсцессам Потрие, делает гистологическую картину весьма сходной с грибовидным микозом. При длительном течении заболевания наблюдают подэпидермальные пучки грубых вертикально ориентированных коллагеновых волокон.

ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Актиническому ретикулоиду присуще длительное волнообразное течение с нарастающей тяжестью клинических и патогистологических проявлений от экземоподобных пятен до стойких высыпаний псевдолимфомы, заканчивающей-

ся обширным поражением кожи, сходным с грибовидным микозом. Прогноз для жизни благоприятный.

ДИАГНОЗ

Диагноз актинического ретикулоида, нередко представляющий трудности, может быть поставлен на основании следующих признаков:

- пожилой возраст больных, обычно мужчин;
- начало и обострение заболевания в весенне-летнее время;
- высокая чувствительность к ультрафиолетовым лучам, выражающаяся в резком снижении минимальной эритемной дозы;
- наличие стойких инфильтрированных папулезных элементов и бляшек на открытых участках кожи с постепенным распространением на другие места вплоть до эритродермии с развитием *Facies leonina*;
- выраженный зуд;
- гистологическая картина, напоминающая грибовидный микоз, которая характеризуется плотным дермальным инфильтратом с единичными атипичными клетками, изменениями в эпидермисе в виде акантоза, спонгиоза, гипер- и паракератоза, экзоцитоза лимфоцитов в эпидермис, иногда по типу микроабсцессов Потрие, преобладанием в дермальном инфильтрате $CD8^+$-клеток;
- отсутствие клональности при ПЦР-диагностике.

Дифференциальную диагностику на ранних стадиях актинического ретикулоида проводят с экземой и фотодерматозами, на поздних — с грибовидным микозом.

ЛЕЧЕНИЕ

При лечении актинического ретикулоида особое место отводят профилактическим мероприятиям с использованием средств защиты от инсоляции, начиная с перевода на другую работу и правильного проведения досуга до ношения солнцезащитной одежды и применения местных фотозащитных средств с высоким индексом защиты. Следует, по возможности, отказаться от приема лекарственных средств, способствующих сенсибилизации к солнечному свету.

А.А. Каламкарян и соавт. лечили своего пациента проспидином*, но в связи с развившимися явлениями непереносимости препарата ограничились назначением витамина Е и липоевой кислоты в качестве стабилизаторов клеточных мембран для повышения резистентности к ультрафиолетовому облучению.

А.С. Белов и соавт. получили хороший результат от применения никотиновой кислоты, делагила* (хлорохина) и липоевой кислоты с последующим проведением курса повторных кровопусканий.

Прием ЛС хинолинового ряда и системных глюкокортикоидов сопровождается незначительным и кратковременным эффектом, так же как и прием препаратов фотодесенсибилизирующего действия. Вместе с тем хороший результат получен от применения ретиноидов в низких дозах, цитостатиков и иммуносупрессоров: азатиоприна, циклоспорина А. Есть сообщение, что применение азатиоприна в течение нескольких месяцев приводит к ремиссии приблизительно у $^2/_3$ пациентов. Однако при впечатляющей терапевтической эффективности применение данных ЛС ограничено некоторыми проблемами: высокой стоимостью препаратов и риском развития тяжелых побочных эффектов, вплоть до злокачественных новообразований кожи. Противоречивые результаты получены и при проведении псорален ультрафиолетовой терапии: некоторые дерматологи считают малоэффективным этот метод лечения, другие отдают предпочтение именно фотохимиотерапии. Больному, описанному Б.А. Беренбейном с соавт., после неудачной попытки применить проспидин* проводили облучение псорален ультрафиолетовым излучением зоны А, в результате которой отмечено улучшение, хотя полного клинического излечения не достигнуто.

Хорошие результаты получены при проведении дискретного плазмафереза за счет его дезинтоксикационного, противовоспалительного и иммуномодулирующего действия. В особо резистентных случаях плазмаферез можно сочетать с системными глюкокортикоидами (дипроспаном*). Для достижения хороших результатов необходимо не менее 10 процедур плазмафереза, во время которых удаляют около 700 мл плазмы в сеанс с последующим замещением солевыми растворами (трисоль*) в адекватном объеме. Кроме того, для уменьшения зуда, который бывает упорным и мучительным, назначают антигистаминные препараты, а в некоторых случаях амитриптилин (0,025 г) и тизерцин* (0,025 г) по «противозудной» схеме, предложенной Н.С. Потекаевым (утром и днем амитриптилин по $^1/_2$ таблетки, вечером тизерцин* $^1/_2$ таблетки). При мучительном зуде дозы препаратов увеличивают до одной таблетки в день. В комплексную терапию также следует вводить смягчающие мази и кремы с добавлением местных глюкокортикоидов высокой степени активности: целестодерм-В* (бетаметазон), дермовейт* (клобетазол).

Лимфоцитарная инфильтрация Джесснера–Канофа

Заболевание впервые описано M. Jessner и N. Kanof в 1953 г., которые определили его как самостоятельное заболевание с лимфоцитарной инфильтрацией дермы. С 1965 г. прослеживается связь лимфоцитарной инфильтрации с псевдолимфомами кожи, когда K. Mach под термином «доброкачественная лимфоплазия кожи» объединил лимфоцитому и лимфоцитарную инфильтрацию. С тех пор ее стали ассоциировать с псевдолимфомами кожи.

В 1975 г. O. Braun-Falko и G. Burg отнесли лимфоцитарную инфильтрацию к В-клеточным псевдолимфомам. Однако позже иммуногистохимические исследования показали, что инфильтрат при этой патологии состоит из Т-лимфоцитов, и заболевание отнесено к группе Т-псевдолимфом. Включение в группу псевдолимфом кожи опиралось на доброкачественное течение с возможностью спонтанного регресса и на гистологические признаки, напоминающие лимфому. По Кильской классификации злокачественных лимфом кожи в модификации H. Kerl с соавт. [1984] лимфоцитарную инфильтрацию также относят к псевдолимфомам кожи. В последние годы в отечественных журналах и руководствах лимфоцитарную инфильтрацию относят к группе псевдолимфом кожи.

ЭТИОЛОГИЯ

В развитии лимфоцитарной инфильтрации немаловажную роль играет сопутствующая патология пищеварительного тракта, чаще всего хронический гастрит, хронический колит, хронический холецистит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Вместе с тем обсуждают связь заболевания с инсоляцией, приемом ЛС и укусами клещей. В диссертационной работе Ю.Р. Полозова представлены результаты серологического обследования больных лимфоцитарной инфильтрацией с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции, которые позволили автору предположить роль *Borrelia burgdorferi* в развитии заболевания и считать его самостоятельным процессом.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Лимфоцитарная инфильтрация поражает преимущественно мужчин в возрасте от 30 до 50 лет. Проявляется единичными плоскими инфильтрированными бляшками размерами от 2 до 5–7 см в диаметре синюшно-розового цвета, округлых или неправильных очертаний с гладкой поверхностью, крайне редко покрытой скудными белесоватыми чешуйками. Бляшки имеют четкие границы, плоскую форму, плотноватую или плотную консистенцию, за счет инфильтрации приподняты над окружающей здоровой кожей. При разрешении центральной части очаги

приобретают дугообразные очертания. По мнению А.А. Ляха, формированию бляшек может предшествовать стадия сгруппированных папулезных высыпаний, розово-красного цвета, полусферической формы, плотных на ощупь, с четкими границами, 0,5–0,6 см в диаметре, с гладкой поверхностью и тенденцией к периферическому росту с образованием инфильтрированных бляшек. Обычно в течение первого года заболевания отмечают прогрессирование процесса в виде медленного роста очагов.

Чаще всего высыпания лимфоцитарной инфильтрации локализованы в области лица: на щеках, скуловых дугах и лбу. Однако есть сообщения об их локализации на спине, шее и груди. Редко наблюдают множественные очаги. Заболевание отличает длительное упорное течение. Со временем заболевание принимает волнообразное течение с сезонным ухудшением и тенденцией к спонтанной ремиссии. Атрофические явления или изъязвления в очагах поражения не развиваются. Сезонные ухудшения в течении заболевания приходятся на осенне-весенний период, но обострения лимфоцитарной инфильтрации могут быть связаны и с обострением сопутствующих заболеваний пищеварительного тракта. Общие симптомы и субъективные ощущения отсутствуют. Редко больных беспокоит незначительный зуд.

ПАТОГИСТОЛОГИЯ

Практически всегда определяют интактный эпидермис, крайне редко наблюдают незначительный акантоз и гиперкератоз. Инфильтрат при лимфоцитарной инфильтрации отделен от неизмененного эпидермиса полосой неинфильтрированного коллагена. Напротив, W. Clark и соавт. обнаружили изменения коллагена в верхней части дермы.

В дерме плотный полосовидный инфильтрат с относительно четкой границей, состоящий из малых лимфоцитов и гистиоцитов, в некоторых наблюдениях с примесью эозинофилов и плазматических клеток. Иногда клетки инфильтрата проникают в эпидермис без их скопления и образования микроабсцессов. Инфильтрат располагается чаще вокруг придатков, несколько реже — вокруг кровеносных сосудов.

А. Ackerman выделил в качестве гистологических критериев отсутствие изменений в эпидермисе, что важно также при проведении дифференциальной диагностики с эритематозом, мономорфность лимфоцитарного инфильтрата и отложение муцина между коллангеновыми волокнами ретикулярного слоя дермы.

Иммуногистохимические исследования последних лет показали важную роль иммунных механизмов в развитии лимфоцитарной инфильтрации. В частности, что Т-лимфоциты при этом заболевании представлены преимущественно $CD4^+$-клетками. Полагают, что антиген CD4 играет роль в процессе образования иммунного ответа.

ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Течение лимфоцитарной инфильтрации длительное, волнообразное, со склонностью к спонтанному разрешению. Прогноз благоприятный.

ДИАГНОСТИКА

Критерии распознавания лимфоцитарной инфильтрации:

- преимущественное поражение мужчин;
- длительное доброкачественное течение с тенденцией к спонтанному излечению;
- отсутствие прогрессирования процесса с вовлечением других органов и систем;
- улучшение в летний период;
- связь начала заболевания и обострений с сопутствующей патологией пищеварительного тракта или иногда с приемом ЛС;

- клиническая картина в виде одиночных бляшек, реже папул, в основном на лице без шелушения на поверхности, изъязвлений, атрофии и рубцевания, как бы долго не длился кожный процесс;
- данные гистологического исследования: интактный эпидермис, отсутствие вакуольной дистрофии базального слоя и микроабсцессов Потрие, густой лимфо-гистиоцитарный инфильтрат вокруг придатков кожи и сосудов без атипичных клеток, отделенный от эпидермиса полосой неизмененного коллагена;
- отсутствие свечения IgG и C3 компонента комплемента на границе дермо-эпидермального соединения;
- преобладание Т-лимфоцитов, представленных Т-хелперами;
- отсутствие клональности при проведении молекулярно-биологических методов исследования.

K. Fan и соавт. предложили в качестве диагностического критерия определение содержания ДНК в клетках методом проточной цитофлюориметрии, которое показало при лимфоцитарной инфильтрации абсолютное преобладание диплоидных (нормальных) клеток, на 97,2% находящихся в G_0–G_1 фазе клеточного цикла. Дифференциальную диагностику следует проводить в первую очередь с дискоидной красной волчанкой, особенно с ее начальными проявлениями, и центробежной эритемой Биетта, лимфоцитомой, саркоидозом, медикаментозными токсидермиями, злокачественной лимфомой кожи.

ЛЕЧЕНИЕ

Для лечения лимфоцитарной инфильтрации, по литературным данным, выбор средств невелик. Существует опыт успешного применения синтетических аминохинолинов и нестероидных противовоспалительных препаратов с глюкокортикоидами местно.

G. Moulin и соавт. получали неплохие результаты от применения талидомида[®], который назначали по 100 мг вечером с последующим снижением дозы до 50–25 мг по достижении клинического эффекта. E.A. Johansson и соавт. сообщили об эффективном лечении больных лимфоцитарной инфильтрацией нестероидным противовоспалительным препаратом проквазоном[®], оказывающим иммуномодулирующее действие. После 1–2 мес лечения у половины больных высыпания полностью исчезли. В случае возникновения рецидивов их устраняли путем проведения повторного 3-месячного курса лечения.

По мнению Ю.Р. Полозова, обосновано лечение больных лимфоцитарной инфильтрацией антибиотиками в связи с обнаружением у них боррелиозной инфекции.

В упорных случаях показано системное назначение глюкокортикоидов отдельно или в сочетании с терапией псорален ультрафиолетовым излучением зоны А.

Есть сведения об эффективности назначения длительных курсов витамина Е и препаратов никотиновой кислоты, хотя другие авторы считают эту терапию неэффективной. Некоторые дерматологи предлагают глюкокортикоидные мази в виде аппликаций или внутриочаговое введение глюкокортикоидов, а в упорных случаях их системное назначение.

О.Ю. Олисова и Е.В. Сотникова получили хорошие результаты от применения различных энтеросорбентов (полифепан*, полисорб*, активированный уголь), которые можно назначать курсами. При идиопатическом варианте лимфоцитарной инфильтрации энтеросорбенты сочетают с внутримышечными инъекциями 2 мл дипроспана* (на курс 1–3 инъекции). При упорных формах с частыми рецидивами проводят дискретный плазмаферез (7–8 сеансов). Местно применяют нефторированные глюкокортикоидные мази и кремы: элоком-С*, локоид* (гидро-

кортизон), адвантан*. Большое внимание следует уделять корригирующей терапии сопутствующей патологии пищеварительного тракта.

Болезнь Кимуры

Болезнь Кимуры впервые описана в Японии в 1948 г. как «необычный гранулематоз, сочетающийся с гиперпластическими изменениями в лимфоидной ткани и эозинофилией». Позднее в европейской литературе появилось сообщение о похожем процессе, который авторы назвали ангиолимфоидной гиперплазией с эозинофилией. В качестве синонимов ангиолимфоидной гиперплазии с эозинофилией нашли применение термины «папулезная ангиоплазия», «эпителиоидная гемангиома» и «псевдопиогенная гранулема». До сих пор нет единого мнения по поводу нозологического места описанных процессов и постоянно обсуждается вопрос, являются ли болезнь Кимуры и ангиолимфоидная гипреплазия с эозинофилией разными вариантами одного и того же патологического процесса или это различные нозологические единицы. Некоторые авторы рассматривают ангиолимфоидную гиперплазию с эозинофилией как порок развития кровеносных сосудов, вызванный артериовенозным шунтом, и считают инфильтрат при этом поражении, напоминающий лимфоидную гиперплазию кожи, второстепенным признаком. Сторонники точки зрения, что ангиолимфоидная гиперплазия с эозинофилией — отдельное, самостоятельное заболевание, приводят аргумент, что подобно болезни Кимуры, очаги поражения при ангиолимфоидной гиперплазии с эозинофилией имеют меньшие размеры и более заметную гиперплазию кровеносных сосудов, признаки артериовенозных анастомозов, лимфоидные фолликулы в единичных наблюдениях и частое отсутствие лимфаденопатии.

В отечественной литературе болезнь Кимуры и ангиолимфоидную гиперплазию с эозинофилией описывают как синонимы. Действительно, основное гистологическое сходство состояний, описанных под различными названиями, достаточно убедительно, чтобы рассматривать их как единый процесс.

По современным представлениям, болезнь Кимуры — доброкачественное заболевание кожи, клиническим проявлением которого служат папулы и узлы, сопровождающиеся регионарным лимфаденитом и эозинофилией, а патоморфологической основой — лимфоидная инфильтрация с образованием фолликулов и пролиферация кровеносных сосудов, в основном капиллярного типа. Доброкачественное течение и патоморфологическая картина позволили отнести это заболевание к группе псевдолимфом кожи[1].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

По современным представлениям, болезнь Кимуры рассматривают как реактивный процесс с иммунными нарушениями, этиология которого неизвестна. Есть сообщения об отягощенном аллергологическом анамнезе у больных в виде непереносимости некоторых ЛС, поллиноза, бронхиальной астмы и повышения уровня IgE в крови. Предполагают связь с аутоиммунным тиреоидитом.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание наблюдают редко, может возникнуть в любом возрасте, но чаще у молодых женщин. Поражение кожи характеризуется одиночными или множественными папулами и узлами, которые локализуются на голове в области ушных раковин, щек, нижней челюсти, веках и шее. При диссеминированных формах

[1] Однако в настоящее время вряд ли можно безоговорочно рассматривать болезнь Кимуры как вариант псевдолимфомы кожи. Общеизвестно, что, помимо папул, она проявляется узлами, которые, как показало наше недавнее наблюдение, могут подвергаться распаду с последующим рубцеванием, а узлы с таким исходом не свойственны псевдолимфомам кожи. Окончательно вопрос будет разрешен лишь со временем. — *Авт.*

высыпания распространяются на бедра, ягодицы, молочные железы, паховые складки, локтевые сгибы, подмышечные впадины, однако такие наблюдения единичны. Папулы имеют полусферическую форму, округлые очертания, гладкую и блестящую поверхность, лишенную волос, четкие границы, плотноэластическую консистенцию, насыщенную синюшно-красную окраску, по внешнему виду напоминают ангиомы. Размеры папул варьируют от булавочной головки до 1 см в диаметре и имеют тенденцию к группировке. Характерна кровоточивость при незначительной травме.

Узлы располагаются подкожно, размером от 3 до 7 см в диаметре, имеют не такую насыщенную окраску, как папулы, могут быть и плотноэластической, и мягкоэластической консистенции, не спаяны с окружающими тканями и не кровоточат. Субъективные ощущения отсутствуют.

Поражение кожи, как правило, сопровождается увеличением регионарных лимфатических узлов до 3–5 см. Они приобретают плотноэластическую консистенцию, подвижны, безболезненны, кожа над ними не изменена. В общем анализе крови у больных определяют эозинофилию. Внутренние органы не поражены.

Без лечения заболевание приобретает длительное хронически прогрессивное, но доброкачественное течение. После иссечения очагов через несколько лет могут появляться новые очаги в тех же местах. Возможен спонтанный регресс высыпаний.

ПАТОГИСТОЛОГИЯ

Эпидермис может быть истончен. В дерме или в подкожной клетчатке выявляют диффузный или очаговый плотный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов с примесью гистиоцитов и эозинофильных гранулоцитов. Обычно отмечают значительное количество вторичных лимфоидных фолликулов с заметно выраженными герминативными центрами по периферии или, особенно, в подкожной клетчатке. В дерме и/или подкожной клетчатке выявляют гиперплазию мелких кровеносных сосудов с утолщенным эндотелием в виде долек, окружающих инфильтрат. Сосуды выстланы крупными атипичными плеоморфными, часто представленными 2–3 слоями, выступающими в просвет эндотелиоцитами. При электронной микроскопии в таких эндотелиальных клетках видны внутриплазматические вакуоли. Эндотелий утолщен и в венулах лимфоидной ткани. Эти венулы служат основным пунктом лимфоцитарного сообщения между кровью и паракортикальной Т-клеточной областью лимфатических узлов.

ДИАГНОСТИКА

При постановке диагноза учитывают:

- характерные папулезные и узловатые высыпания с преимущественной локализацией на голове и шее;
- регионарный лимфаденит;
- эозинофилию в крови;
- в гистологической картине: лимфоидную инфильтрацию с эозинофилами, лимфоидные фолликулы и пролиферацию кровеносных сосудов с гиперплазией эндотелия.

Дифференциальную диагностику следует проводить с сосудистыми опухолями, пиогенной и эозинофильной гранулемами, доброкачественной лимфоплазией, саркоидозом.

ЛЕЧЕНИЕ

Из-за возможности появления рецидивов рекомендовано иссечение узлов в достаточном объеме или лазердеструкция. Показано внутриочаговое введение глюкокортикоидов, а также их системное применение. Хорошие результаты получены при лучевой терапии мягкими рентгеновскими лучами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Акимов В.Г. Актинический ретикулоид // Кожные и венерические болезни: В 2 т.: Т. 2 / Под ред. Ю.К. Скрипкина. — М., 1995. — С. 359–360.

Белов А.С., Бурштейн Ю.Я., Витенчук С.З., Кареев А.Ф. Случай актинического ретикулоида // Вестн. дерматол. — 1988. — № 9. — С. 60–64.

Воробьев А.И., Бриллиант М.Д., Кременецкая А.М. и др. Классификация опухолей лимфатической системы // Руководство по гематологии / Под ред. акад. А.И. Воробьева. — М., 2007. — С. 316–322.

Галил-Оглы Г.А., Берщанская А.М., Олисова О.Ю. Современная диагностика доброкачественной лимфоплазии // Рос. журн. кож. и вен. бол. — 2002. — № 5. — С. 12–16.

Галил-Оглы Г.А., Молочков В.А., Сергеев Ю.В. Дерматоонкология. — М., 2005. — С. 558–560.

Галил-Оглы Г.А., Воробьев А.И., Потекаев Н.С. и др. Псевдолимфомы кожи // Арх. пат. — 2003. — № 6. — С. 1–3.

Елькин В.Д., Митрюковский Л.С., Седова Т.Г. Избранная дерматология. — 2-е изд. — Пермь, 2004. — С. 90–91, 373–374.

Казаков А.В., Кемпф В., Самцов А.В., Бург Г. Злокачественные опухоли лимфоидной ткани с поражением кожи: современные принципы диагностики и краткая характеристика основных нозологических форм. Ч. I // Вестн. дерматол. — 2002. — № 1. — С. 26–27.

Лях А.А. Некоторые особенности клиники течения лимфоцитарной инфильтрации Йесснера–Канофа: Тезисы научных работ VIII Всероссийского съезда дерматовенерологов. Ч. I: Дерматология. — М., 2001. — С. 235–236.

Машкиллейсон А.Л. Лечение кожных болезней: Руководство для врачей. — М., 1990. — С. 371.

Меликян А.Л. Болезнь Кастлемана // Атлас опухоли лимфатической системы / Под ред. А.И. Воробьева, А.М. Кременецкой. — М., 2007. — С. 259–262.

Меликян А.Л., Капланская И.Б., Корнева Е.П., Франк Г.А. Болезнь Кастлемана // Тер. арх. — 2005. — Т. 77. — № 7. — С. 48–53.

Олисова О.Ю. Псевдолимфомы кожи (этиология, клиника, диагностика и лечение): Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2002. — 342 с.

Олисова О.Ю. Лимфоматоидный папулез // Materia Medica. — 2002. — № 3. — С 8–14.

Олисова О.Ю., Ситникова Е.В. Лечение псевдолимфом кожи энтеросорбентами // Сб. науч. тр. «Хронические дерматозы: новые аспекты патогенеза и терапии. Инфекции, передаваемые половым путем». — М., 1984.

Полозов Ю.Р. Лимфоцитарная инфильтрация Йесснера–Канофа: клиника, диагностика и лечение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1997.

Потекаев Н.С. Сыпи и их морфологические элементы // Клин. дерматол. и венерол. — 2004. —№ 3. — С. 6–14.

Потекаев Н.С., Олисова О.Ю., Потекаев Н.Н. и др. Псевдолимфомы кожи инфекционной природы // Врач. — 2002. — № 12. — С. 34–36.

Потекаев Н.С., Олисова О.Ю., Теплюк Н.П. и др. Синдром псевдолимфомы как клиническая форма двойной микотической инфекции // Успехи медицинской микологии. — М., 2003. — Т. 2. — С. 125–127.

Потекаев Н.С., Курдина М.И. Гиперпластические реакции кожи как побочное действие препаратов сульфанил-мочевины (клинические проявления диагностика) // Тер. арх. — 1992. — № 10. — С. 24–26.

Потекаев Н.С., Сергеев Ю.В. Псевдолимфомы // Кожные и венерические болезни / Под ред. Ю.К. Скрипкина. — М., 1996. — Т. 3. — С. 16–113.

Потекаев Н.С., Сергеев Ю.В. Кожные и венерические болезни: Справочник / Под ред. О.Л. Иванова. — М., 1997. — С. 220–223.

Потекаев Н.С., Иванов О.Л., Сергеев Ю.В. Псевдолимфомы кожи // Дифференциальная диагностика кожных болезней / Под ред. Б.А. Беренбейна, А.А. Студницина. — М., 1989. — С. 258–366.

Разнатовский И.М., Елецкая Л.В., Мошкалова И.А. и др. Ошибки диагностики полиморфно-клеточной узелковой лимфомы кожи // Вестн. дерматол. — 1991. — № 3. — С. 40–44.

Самсонов В.А., Чистякова И.А., Какезей И.А., Вавилов А.М. К вопросу о лимфоматоидном папулезе // Вестн. дерматол. — 1993. — № 3. — С. 35–39.

Самсонов В.А., Чистякова И.А., Нецветаева Т.П. и др. Десятилетнее наблюдение больного лимфоматоидным папулезом // Вестн. дерматол. — 2004. — № 1. — С. 34–36.

Сергеев Ю.В. Доброкачественная лимфоплазия кожи (новое в клинике, морфологии и лечении): Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1982.

Шапошников О.К., Разнатовский И.М., Родионов А.Н. и др. «Лимфоматоидный папулез» — узелковая лимфома кожи с медленной опухолевой прогрессией // Вестн. дерматол. — 1984. — № 3. — С. 3–8.

Ackerman A.B. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. — Philadelphia: Lea and Febiger, 1978. — P. 282, 283, 442–447.

Begemann H. Klinische Hämatogie. — Stuttgart, 1970.

Bilsland D., Crombie I.K., Ferguson J. The photosensitivity dermatitis and actinic reticuloid syndrome: no association with lymphoreticular malignancy // Br. J. Dermatol. — 1994. — Vol. 131, N 2. — P. 209–214.

Braun-Falco O., Burg G. Lymphoretikulare Proliferationen in der Haut cytochemische und immunocytologishe Untersuchungen bei Lymphadenois benigna cutis // Hautarzt. — 1975. — Vol. 26, N 3. — P. 124–132.

Braun-Falco O., Plewiq Wolf H.H., Winkelmann R.K. Dermatology. Second completely revised edition. — Berlin. Heidelberg. N. Y., 2000. — P. 1603–1609.

Cazal P. La reticulose maligne: In: Handbuch dez gesamten hamatologie. — Munchen; Berlin, 1964. — Vol. 5, N 1. — P. 90–121.

Clark W.H., Mihm M.C., Reed R.J., Ainswarth A.M. The lymphocytic infiltrates of the skin // Hum. Pathol. — 1974. — Vol. 5. — P. 25–43.

Fan K., Kelly R., Kendrick V. Nonclonal lymphocytic proliferplasia: aflowcytometric and morphological analysis // Dermatology. — 1992. — Vol. 185. — P. 113–119.

Gottron H.A. Reticulosen der Haut // Dermatologie und venerologie. — Stuttgart, 1960. — Vol. IV. — P. 501–590.

Hawk J.L.M., Magnus I.A. Chronic actinic dermatitis: an idiopathic syndrome including actinic reticuloid and photosensitive eczema // Br. J. Dermatol. — 1979. — Vol. 101. — P. 24.

Jensen N.E., Sheddon I.B. Actinic reticuloid with lymphoma // Br. J. Dermatol. — 1970. — Vol. 82. — P. 287–291.

Johansson E.A., Niemi K.M., Rankia Modification of lymphocyte sufsets in jessner's lymphocytic infilration of the skin during proquazone treatment // Dermatologica. — 1988. — Vol. 176. — P. 70–75.

Macaulay W.L. Lymphomatoid papulosis. A continuing self-healing eruption, clinically benign-histologically malignant // Arch. Dermatol. — 1968. — Vol. 97. — P. 23–30.

Moulin G., Bonnet F., Barrut D., Franc M.P. Traitement de la maladie des jessner et kanof par la thalidomide // Ann. Dermatol. Venerol. — 1983. — Vol. 110, N 8. — P. 611–614.

Ormsby O.S., Montgomery H. Diseases of the skin. — Philadelphia, 1955. — P. 1004.

Ploysangam T., Breneman D.L., Mutesim D.F. Cutaneous pseudolympfomas // J. Am. Acad. Dermatol. — 1998. — Vol. 38, N 1. — P. 877–895.

Rijlaarsdam J.U., Meijer C.J.L., Willemze R. Differentiation between lymphadenosis benigna cutis and primary cutaneous follicular center lymphomas: competetive study of 57 patients // Cancer. – 1990. – Vol. 123. – P. 587–593.

Thomsen K. The development of Hodglin's diseases in a patient with actinic zeti Culoid // Clin. Exp. Dermatol. – 1977, N 2. – P. 109–113.

Weber K., Neubert U. Clinical features of early erythema migrans disease and related disorders // Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg. (A). – 1986. – Vol. 263, N 1–2. – P. 209–228.

Wolf C., Honigsmann H. Das Sindrom der chronisch-aktinischen Dermatitis // Hautarzt. – 1988. – Vol. 39. – P. 635–641.

Wood Gary S. Inflammatory Diseases that Simulate Lymphomas: Cutaneous Pseudolymphomas // Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. – 6th ed. – 2003. – P. 1567–1580.

Глава 26

Опухоли кожи

В последние годы врачи-дерматовенерологи все чаще отмечают у своих пациентов появление различных новообразований кожи (папилломы, базально-клеточный рак, меланоцитарные невусы, меланома и другие опухоли), что может быть обусловлено инсоляцией, местным раздражением кожи, эндокринными и иммунными нарушениями. Возможность злокачественного перерождения некоторых образований, а также выраженные косметические дефекты, связанные с заболеванием или возникающие вследствие оперативных вмешательств, делают эту проблему актуальной. Нередко практикующие врачи испытывают трудности с ранним выявлением меланомоопасных невусов, меланомы, плоскоклеточного и базально-клеточного рака, папилломавирусной инфекции редкой локализации (эндоуретральной и на шейке матки), о чем свидетельствует высокая частота диагностических ошибок. Внимание специалистов к меланоцитарным невусам связано с неуклонным ростом заболеваемости меланомой — наиболее злокачественной пигментной опухолью человека, которая сопровождается выраженным гематогенным и лимфогенным метастазированием и высоким уровнем смертности.

Клинический опыт исследователей и практикующих врачей, занимающихся проблемой новообразований, за последнее время заметно обогатился. Предложены новые классификации, подробно изучены механизмы патогенеза, разработаны рациональные, в том числе системные, подходы к лечению с использованием современных иммунных препаратов.

КЛАССИФИКАЦИЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ

Многообразие новообразований кожи, их гистогенеза, морфологического строения и характера роста послужило причиной создания большого числа классификаций, в которых непросто ориентироваться практикующему врачу.

В последние годы специалисты используют МКБ-10. Однако она представляет собой лишь статистическую классификацию, при использовании которой невозможно оценить происхождение и клинические особенности опухолевого процесса.

Более полезной для врача-дерматовенеролога нам представляется клинико-морфологическая классификация Б.А. Беренбейна и А.М. Вавилова (1999 г.) с гистогенетическим подходом для систематизации нозологических форм, дополненная новообразованиями кожи и слизистых оболочек, вызванными папилломавирусной инфекцией.

Классификация новообразований кожи

- Эпителиальные опухоли.

◊ Пороки развития кожи:
- папилломатозный порок развития (ихтиозиформный, бородавчатый невус);
- комедоновый невус (угревидный невус);
- эпидермальная киста;
- волосяная киста (сальная киста);
- дермоидная киста.

◊ Доброкачественные опухоли эпидермиса невыясненной этиологии:
- папиллома;
- себорейный кератоз;
- старческая кератома;
- кожный рог;
- кератоакантома;
- карциноидный папилломатоз кожи Готтрона.

• Доброкачественные опухоли и пороки развития придатков кожи:
- сирингома;
- сосочковая сирингоцистаденома;
- эккриная спираденома;
- эккриная порома;
- гидраденома папиллярная;
- фолликулярная кератома;
- трихоэпителиома (аденоидно-кистозная эпителиома Брука);
- цилиндрома.

• Доброкачественные опухоли, обусловленные папилломавирусной инфекцией:
- подошвенные бородавки;
- вульгарные бородавки на руках;
- плоские бородавки;
- папилломы мясников;
- нитевидные бородавки (акрохорды);
- аногенитальные бородавки (остроконечные кондиломы);
- папилломы гортани (респираторный папилломатоз).

• Предраковые заболевания.

◊ Вирусной этиологии:
- верруциформная эпидермодисплазия Левандовского–Лютца;
- бовеноидный папулез;
- гигантская кондилома Бушке–Левенштейна.

◊ Обусловленные врожденной повышенной чувствительностью к ультрафиолетовым лучам и вызванные радиацией:
- ксеродерма пигментная;
- солнечный кератоз;
- дерматит радиационный.

• Внутриэпидермальный рак:
- болезнь Боуэна;
- эритроплазия Кейра;
- экстрамаммарная болезнь Педжета.

• Меланоцитарные невусы.

◊ Меланомонеопасные невусы:
- пигментный внутридермальный («родимое пятно»);
- пограничный;
- сложный (смешанный);
- невус Шпитц;
- голубой;

- галоневус (Сеттона);
- Оты;
- Ито;
- Беккера;
- папилломатозный.

◊ Меланомоопасные невусы:
- диспластический невус;
- врожденный невоклеточный.

• Меланоз предраковый ограниченный Дюбрея.
• Злокачественная меланома.
• Базально-клеточный рак кожи.

◊ Опухолевая форма:
- крупноузелковая;
- конглобированная;
- бородавчатая;
- мелкоузелковая;
- опухолево-язвенная.

◊ Язвенная форма:
- разъедающая язва Джекоба;
- прободающая базалиома.

◊ Поверхностная форма:
- экземоподобная;
- склеродермоподобная (рубцово-атрофическая);
- пигментная базалиома.

• Синдром невоидной базально-клеточной эпителиомы (синдром Гольтца–Горлина).
• Плоскоклеточный рак:
- инфильтративно-язвенная форма;
- папиллярная форма.

• Опухоли кожи мезенхимального происхождения:
- фиброма;
- дерматофиброма;
- дерматофибросаркома выбухающая Дарье–Феррана;
- лейомиома.

• Опухоли кровеносных и лимфатических сосудов:
- гемангиома;
- ангиокератома;
- лимфангиома;
- ботриомикома.

ПОРОКИ РАЗВИТИЯ КОЖИ

Папилломатозный порок развития

Синонимы: невус ихтиозиформный, гиперкератотический, бородавчатый, твердый, односторонний, линейный.

В гистологической классификации опухолей кожи, предложенной ВОЗ (1980 г.), папилломатозный порок развития отнесен к гамартомам, тем самым подчеркнуто его происхождение в результате нарушения эмбрионального развития кожных покровов.

Клиническая картина

Заболевание проявляется возникновением бородавчатых папилломатозных разрастаний на любом участке кожного покрова у лиц обоего пола в раннем воз-

расте, но могут появляться и позднее (например, после травмы). Возможно наличие папилломатозного порока у нескольких членов одной семьи [Шанин А.Н., 1964]. Различают ограниченную и диссеминированную формы папилломатозного порока развития кожи (рис. 26-1).

При ограниченной форме наблюдают серовато-коричневое образование с широким основанием и папилломатозными выростами на поверхности, покрытыми корковыми наслоениями. При множественной форме папилломатозного порока развития очаги поражения могут быть беспорядочно разбросаны по всему кожному покрову, но чаще они расположены на туловище или в зонах Захарьина–Геда, а также линейно по ходу нервов и крупных сосудов. Папилломатозный порок развивается крайне медленно и чаще за счет нарастания грязно-серых или коричневых корочек, особенно после травматизации и инфицирования кожи. Возможно его сочетание с другими пороками развития: пигментным невусом, невусом сальных желез, а также с заболеваниями ЦНС, эпилепсией [Solomon L.M. et al., 1968].

Гистология

Определяют выраженный акантоз с изменением эпидермальных отростков, папилломатоз и гиперкератоз преимущественно ортокератического типа. Возможна пролиферация базальных клеток эпидермиса и их пигментация, что создает картину, напоминающую себорейный кератоз [Апатенко А.К., 1973]. Толщина зернистого слоя и степень развития папилломатоза и гиперкератоза различна в разных патологических элементах и зависит от их размеров [Lever W.F., 1958].

Диагноз

Диагноз ставят, учитывая особенности клинической картины — возникновение в детском возрасте характерных разрастаний на коже (реже их появление у взрослых) — и результаты гистологического исследования.

Папилломатозный порок развития следует дифференцировать от обыкновенной бородавки, папилломы, линейно расположенных дерматозов, в том числе нейродермита, красного плоского лишая, а также от реактивных сосочкообразных разрастаний эпидермиса на фоне мацерации кожи или других воспалительных процессов.

Лечение

При лечении отдельных небольших поражений показано иссечение (хирургическое, электро- или радиоволновое), механическая или лазерная дермабразия (с предварительным исследованием биоптата).



Рис. 26-1. Папилломатозный порок развития кожи.

Невус комедоновый

Синоним: невус угревидный.

Комедоновый невус наблюдают у лиц любого возраста, но чаще он развивается в детском и юношеском возрасте.

Клиническая картина

Комедоновый невус — образование на коже, в пределах которого тесно сгруппированные фолликулярные папулы слегка возвышаются над поверхностью

кожи. Центральная часть их пронизана плотной роговой массой темно-серого или черного цвета. При удалении роговой пробки образуется углубление, с последующей атрофией. Нередко отмечают вторичное воспаление и нагноение очагов поражения.

Комедоновый невус локализован преимущественно на коже конечностей и туловища. Выделяют сегментарную и полосовидную формы невуса с унилатеральным [Plevig G., Christophers E., 1975] и билатеральным расположением [Paige T.N., Mendelson C.E., 1967].

Гистология

Обнаруживают глубоко проникающие в дерму инвагинации эпидермиса, заполненные роговыми массами. Подобные углубления могут представлять собой рудиментарные фолликулы волос, окруженные воспалительным инфильтратом [Цветкова Г.М., Мордовцев В.Н., 1986].

Диагноз

Диагноз «комедоновый невус» ставят при наличии у детей и юношей с рождения или появившихся в детском возрасте сгруппированных типичных фолликулярных папул с центральным роговым кратером и характерной гистологической картины.

Комедоновый невус следует дифференцировать от папилломатозного порока развития, порокератоза Мибелли.

Лечение

Показаны иссечение, электро- или радиоволновая эксцизия с последующим исследованием биоптата.

Киста эпидермальная

Синоним: киста эпидермоидная.

Эпидермальные кисты образуются как следствие травмы, приводящей к инвагинации эпидермиса внутрь дермы [Leonforte J.E., 1978]. Развитие этой патологии возможно как у детей, так и у взрослых.

Клиническая картина

По мнению А.К. Апатенко [1973], эпидермальные кисты могут быть ретенционными, травматическими и воспалительными. Для них характерно возникновение округлого опухолеподобного образования диаметром 3–5 см и более, мягкой консистенции, безболезненного при пальпации, несколько выступающего над поверхностью кожи. Киста обычно расположена на коже волосистой части головы, лице, шее, груди. Описаны случаи локализации кисты на подошвах, ладонях, в области вульвы [Onuigbo W., 1976; Leonforte J.E., 1978]. Кожа в пределах очага поражения не изменена.

Гистология

Эпидермальная киста представляет собой полость, стенки которой выстланы эпителием, состоящим из зернистых и шиповатых клеток. Придатки кожи отсутствуют. Полость заполнена роговыми массами и чешуйками. В ряде случае (обычно после травмы) стенки кисты разрушаются, и ее содержимое проникает в дерму, вызывая воспалительную реакцию. Иногда на отдельных участках наблюдают пролиферацию эпителия кисты.

Диагноз

Диагноз ставят на основании характерной клинической картины и результатов гистологического исследования.

Следует дифференцировать от дермоидной кисты, трихилеммальной кисты, липомы, синдрома Гольтца–Горлина.

Лечение

Показано хирургическое иссечение, электро-, лазерная (CO_2) и радиоволновая эксцизия.

Киста волосяная

Синонимы: киста трихилеммальная, киста фолликулярная, киста сальная.

Волосяные кисты наследуются по аутосомно-доминантному типу [Lepparda B.J., Sanderson R., 1976].

Строение стенки волосяной кисты и характер формирующегося кератина указывают на происхождение кист этого типа из эпителия волосяного фолликула, расположенного на участке между местом прикрепления мышцы, поднимающей волос, и местом впадения протока сальной железы [Pincus H., 1969].

Клиническая картина

Характерно наличие крупных (диаметром 3–7 см и более) округлых или овальных опухолевидных образований плотноватой консистенции. В 90% случаев они локализованы на коже волосистой части головы (рис. 26-2) и только в 10% — на коже других частей тела (спина, плечи, шея и др.) [Lever W.F., Schaumburg-Lever G., 1983]. При травмировании или разрыве стенки киста воспаляется.

Гистология

Волосяная киста представляет собой полость, стенки которой выстланы эпителием, не содержащим клеток зернистого слоя. Содержимое кисты — гомогенные массы, в которых обнаруживают слущенные дистрофические эпителиальные клетки, кристаллы жирных кислот. В 25% случаев наблюдают обызвествление волосяных кист [Цветкова Г.М. и Мордовцев В.Н., 1987].

Диагноз

Диагноз устанавливают на основании клинической картины и результатов обязательного гистологического исследования.



Рис. 26-2. Волосяная киста.

Волосяные кисты следует дифференцировать от эпидермальных и дермальных кист.

Лечение

Лечение волосяных кист, как правило, хирургическое. При разрыве кисты необходимо предварительно провести терапию, направленную на снятие воспаления.

Киста дермоидная

Синонимы: дермоид.

Дермоидную кисту относят к врожденным заболеваниям.

Клиническая картина

Характеризуется развитием округлых или овальных опухолеподобных безболезненных образований диаметром 2–4 см, локализованных преимущественно по линиям смыкания эмбриональных щелей, а также на шее, в промежности. Поверхность кожи в зоне кисты не изменена, при пальпации эластична, подвижна по отношению к подлежащим тканям.

Гистология

Стенки дермоидной кисты выстланы эпидермисом со всеми производными кожи: волосяные фолликулы, сальные, эккринные и апокринные потовые железы [Brownstein M.H., Helvig E., 1973]. В полости кисты обнаруживают скопление липидов, роговых масс, волос, а в ряде случаев — хрящевую или костную ткань [Апатенко А.К., 1973].

Диагноз

Диагностируют на основании клинических особенностей: развитие в детском возрасте или с рождения, локализация в области смыкания эмбриональных щелей, а также по результатам гистологического исследования.

Дермоидную кисту следует дифференцировать от эпидермальной кисты и волосяной кисты.

Лечение

Оперативное удаление; возможно, путем лазерной (CO_2) или радиоволновой вапоризации.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЭПИДЕРМИСА НЕВЫЯСНЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ

Папиллома

Папиллома (*Papilloma*) — доброкачественное новообразование; чаще развивается у лиц старше 40 лет.

Клиническая картина

Папиллома проявляется в виде одиночного или множественных бородавчатоподобных образований, возвышающихся над поверхностью кожи. Имеет широкое основание или прикреплена на ножке, подвижна (за исключением длительно существующих кератопапиллом), сероватого или темно-коричневого цвета, диаметром от 0,3–0,5 см до 1–1,5 см и более, округлых или неправильных очертаний. Поверхность ее покрыта ворсинками или легко отделяющимися роговыми массами. Локализованы папилломы чаще всего на коже лица или туловища, но могут возникать на любом участке тела.

Гистология

Наблюдают сосочковые разрастания эпидермиса или акантотические тяжи вглубь дермы, состоящие из клеток шиповатого слоя, в ряде случаев с некоторым полиморфизмом. Возможен значительно выраженный ортокератотический гиперкератоз (кератопапиллома).

Диагноз

Диагноз ставят на основании клинических данных и результатов гистологического исследования после открытой (в том числе операционной) биопсии.

Лечение

Показаны электрокоагуляция, лазерная вапоризация (CO_2 и др.). Однако предпочтение следует отдавать методам, дающим возможность получения операционной биопсии, — хирургическому и радиоволновому удалению.

Кератоз себорейный

Кератоз себорейный (*Keratosis seborrheic*) — доброкачественная эпителиальная опухоль. Развивается чаще в пожилом возрасте, реже у молодых и детей [Andrade R., Steigleder G.K., 1959].

Впервые опухоль описал S. Politzer в 1890 г. под названием «себорейная бородавка».

Синонимы: бородавка себорейная, кератома себорейная, бородавка старческая.

Клиническая картина

Опухоль растет очень медленно — в течение нескольких десятилетий. Вначале возникает ограниченное пятно желтоватого или коричневатого цвета, которое, постепенно увеличиваясь, достигает иногда диаметра 4–6 см и более. Поверхность пятна постоянно покрывается жирными корками, которые можно легко удалить. Со временем очаг несколько возвышается над поверхностью кожи, корки становятся более плотными, но нередко сохраняют сальную поверхность, испещренную трещинами. Толщина корок может достигать 1–2 см. Опухоль приобретает желто-коричневую, темно-коричневую или черную окраску. Локализация может быть самой разнообразной: чаще опухоль возникает на закрытых участках кожного покрова, но может появиться на лице, в области шеи, на волосистой части головы, конечностях. Очаги поражения бывают одиночными, но чаще — множественными (рис. 26-3).



Рис. 26-3. Себорейный кератоз.

Гистология

Отмечают разрастание акантотических тяжей эпидермиса и наличие

между ними роговых кист. Пролиферирующие клетки в большинстве своем мелкие, компактные, напоминают базальные клетки эпидермиса, в связи с чем названы базалоидными. Часто обнаруживают скопления меланина. В зависимости от преобладания гистологических компонентов выделяют кератотический, акантотический, аденоидный и смешанный типы опухоли [Апатенко А.К., 1973].

Диагноз

Себорейный кератоз диагностируют на основании типичной клинической картины. В сложных случаях необходимо гистологическое исследование.

Следует дифференцировать себорейный кератоз от старческой кератомы, кератопапилломы, обыкновенной бородавки, базалиомы, меланомы.

Лечение

Лазерная вапоризация (неодиновый лазер, CO_2 и др.) и радиоволновое удаление.

Кератома старческая

Кератома старческая (*Keratoma senilis*) — доброкачественная эпителиальная опухоль. Встречается преимущественно у лиц пожилого возраста.

Синонимы: кератоз старческий, кератопапиллома старческая.

Впервые описана I. Neumann в 1880 г. N. Montgomery и J. Dorfel в 1932 г. дифференцировали старческую кератому от себорейного кератоза на основании клинических и гистологических признаков. По мнению А.С. Рабена и С.М. Паршиковой, при старческой кератоме малигнизация встречается редко.

Клиническая картина

Старческая кератома встречается преимущественно у лиц пожилого и старческого возраста на открытых участках кожи (лицо, шея, верхние конечности). Очаги поражения могут быть одиночными или множественными. Сначала появляются участки ограниченного гиперкератоза. После насильственного отторжения чешуек они неизменно появляются вновь и уплотняются. Сформировавшееся новообразование диаметром 1–1,5 см имеет более округлые очертания и плотно покрыто серыми корками. Опухоль самопроизвольно не исчезает. Злокачественное перерождение старческой кератомы возможно лишь при длительном травмировании или нерациональном лечении.

Гистология

При гистологическом исследовании отмечают выраженный акантоз, гиперкератоз орто- и паракератотического характера, а также участки папилломатоза. Пролиферирующие тяжи состоят из клеток шиповатого слоя эпидермиса. Могут встречаться и мелкие клетки с темными ядрами, а также участки клеточной дискомплексации и ядерный полиморфизм, что напоминает гистологическую картину при болезни Боуэна.

Диагноз

Диагноз ставят на основании клинической картины и данных гистологического исследования.

Старческую кератому следует дифференцировать от себорейного кератоза, кератопапилломы, обыкновенной (вульгарной) бородавки, болезни Боуэна.

Лечение

Рекомендованы лазерная (неодиновый лазер, CO_2 и др.) и радиоволновая вапоризация после морфологического исследования.

Кожный рог

Кожный рог (*Cornu cutaneum*) представляет собой доброкачественное эпителиальное новообразование.

Клиническая картина

Различают первичный кожный рог, который возникает на ранее неизмененной коже, и вторичный, развивающийся на фоне предшествующего патологического процесса (себорейного кератоза, эритематоза, старческой кератомы, туберкулеза кожи и др.). Развивается у лиц любого возраста. Очаги поражения локализованы преимущественно на открытых участках кожи или в местах трения, давления. Возможно появление образования на красной кайме губ и слизистой оболочке рта на фоне лейкоплакии [Машкиллейсон А.Л., 1984]. Первичный кожный рог формируется из участка ограниченного гиперкератоза, очень медленно растет в длину, диаметр основания при этом почти не меняется. Сформированная опухоль представляет собой конусообразною роговую массу (рис. 26-4), длина которой во много раз превышает диаметр опухоли у основания [Цветкова Г.М., Мордовцев В.Н., 1986] и может достигать значительных размеров.

Гистология

При гистологическом исследовании отмечают резко выраженный гиперкератоз, преимущественно ортокератотического характера, незначительный папилломатоз и акантоз из пролиферирующих шиповатых клеток эпидермиса с участками беспорядочно расположенных клеток.

Диагноз

Установление диагноза не вызывает затруднений в связи с характерной клинической картиной и подтверждается данными гистологического исследования.

При умеренном разрастании роговых масс кожный рог следует дифференцировать от кератопапилломы, обыкновенной бородавки, старческой кератомы.

Лечение

Лечение состоит в удалении новообразования в пределах здоровой ткани методами иссечения, электро-, лазерной или радиоволновой эксцизии.



Рис. 26-4. Кожный рог.

Кератоакантома

Кератоакантома (*Keratoacanthoma*) — относительно редко встречающееся эпителиальное доброкачественное новообразование, для которого характерно быстрое развитие и часто спонтанная регрессия.

Синонимы: киста сальная вегетирующая, псевдоэпителиома, веррукома эпителиомоподобная, кератоз опухолевидный, рак ложный, акантома доброкачественная, моллюск роговой и др.

Принято считать, что первое описание кератоакантомы принадлежит A. Dupont [1930], однако есть данные, что заболевание, подобное кератоакантоме, было известно и раньше. Так, H. Barge, R.K. Winkelmann [1969] предполагали, что множественный вариант кератоакантомы у нескольких членов одной семьи впервые наблюдал Хатчинсон еще в 1889 г. Термин «кератоакантома» был предложен Фруденталом.

Этиология кератоакантомы неизвестна. Вирусная природа заболевания не доказана. Появление кератоакантомы чаще связывают с травматизацией, воздействием высоких температур, инсоляцией; а также с эндокринными расстройствами и иммунодепрессивной терапией больного. Кератоакантома возникает преимущественно в возрасте 40–70 лет у лиц обоего пола, у мужчин несколько чаще.

Клиническая картина

Кератоакантома обычно расположена на открытых участках кожи, особенно на голове и лице (область щек, виски, нос) [Жуков Н.А. и др., 1960; Исаева В.С. и др., 1966; Venkei T., Sugar J., 1962]; редко — на красной кайме губ. Есть сообщения об иной, не характерной для кератоакантомы, локализации: в области подногтевого ложа, на конъюнктиве, слизистой оболочке рта, в гортани, перианальной области, на внутренней поверхности препуциального мешка.

В типичных случаях кератоакантома представляет собой одиночную, не спаянную с подлежащими тканями, округлую или овальную опухоль, всегда выступающую над поверхностью кожи, серовато-розовой окраски или цвета нормальной кожи, плотной консистенции. Центральная часть опухоли имеет углубление, заполненное плотными сероватыми роговыми массами (рис. 26-5), которые могут выступать над поверхностью опухоли. В пределах валикообразной зоны, окружающей роговые массы, кожный рельеф сглажен. Величина этой зоны зависит от длительности существования опухоли — в развивающихся опухолях она больше. Обычно кератоакантома имеет диаметр 10–20 мм, но описаны и гигантские опухоли размером до 22×19 см [Del Rossi C. et al., 1977].



Рис. 26-5. Кератоакантома.

Различают следующие атипичные клинические формы кератоакантомы [Kopf A.W., 1968]:

- околоногтевая (подногтевая);
- множественная;
- эруптивная (количество опухолей может достигать нескольких сотен);
- гигантская;
- мультинодулярная (опухоль развивается при слиянии нескольких

очагов; конгломерат таких опухолей растет медленно, при этом центральный кратер часто отсутствует);
- веррукозная (поверхность опухоли покрыта разросшимися гиперкератотическими массами);
- вегетирующая (поверхность представлена разрастаниями, покрытыми роговыми массами);
- стойкая (продолжительность стадии стабилизации до 8 мес и более).

В развитии кератоакантомы различают периоды роста, стабилизации и регрессирования. Период роста продолжается в среднем 3–4 нед, но особенно быстрое ее развитие происходит в первые 8–10 дней с момента возникновения [Торсуев Н.А., 1959]. В течение месяца кератоакантома достигает максимального размера, затем рост прекращается, стадия стабилизации продолжается 2–3 нед, после чего опухоль регрессирует. В этот период кератоакантома уплощается, роговые массы отторгаются, границы опухоли на отдельных участках становятся менее четкими. Обычно срок развития и регрессирования кератоакантомы составляет 2–3 мес, однако описаны случаи медленного развития и длительного существования кератоакантомы [Rook A., Whimster I., 1959; Huriez C., Desmons F., 1957; Vollum D.J., 1976; Шанин А.П., 1969].

Выделяют две формы множественной кератоакантомы: наследственно обусловленную, соответствующую семейной саморубцующейся плоскоклеточной карциноме Фергюсона–Смита, и ненаследственную [Grzybowskyi M., 1950]. Клинически и гистологически эти формы не различимы.

Гистология

Выявляют значительный гиперкератоз и псевдокарциноматозную гиперплазию эпидермиса. На срезе через эпицентр опухоли отмечают утолщенный эпидермис, вдавленный в виде кратера и заполненный роговыми массами. Часть пролиферирующего эпидермиса по краям кратера истончается и клювовидно нависает над ним, охватывая роговые массы в виде воротника.

При множественной эруптивной кератоакантоме клиническая картина и данные гистологического исследования аналогичны таковым при солитарных очагах поражения, но величина элементов меньше, а их число может достигать нескольких сотен.

Диагноз

При постановке диагноза принимают во внимание клинические особенности и результаты гистологического исследования.

Кератоакантому следует отличать от высокодифференцированного плоскоклеточного рака кожи, обыкновенной бородавки, гигантского контагиозного моллюска, старческой кератомы, кожного рога, базалиомы; а множественную форму кератоакантомы — от болезни Кирле.

Лечение

Методы лечения зависят от фазы развития опухоли, количества очагов и их локализации. Крупные солитарные опухоли, расположенные на лице в окологлазничной области, на носу, в области носогубных складок, на красной кайме губ, слизистой оболочке рта, а также все опухоли, находящиеся в фазе стабилизации в течение более 6 мес, целесообразно удалять. Наиболее эффективно иссечение с обязательным гистологическим исследованием. Одиночные кератоакантомы небольшого размера можно удалять с помощью лазера (CO_2 и др.) или путем электро- или радиоволновой эксцизии.

Папилломатоз карциноидный Готтрона

Папилломатоз карциноидный Готтрона (*Papillomatosis cutis carcinoidea*) представляет собой доброкачественное эпителиальное образование.

Заболевание редкое. Впервые болезнь описал H.A. Gottron в 1932 г. Название предложили W. Nikolowski и E. Eisenlohr [1950]. Гистогенез его окончательно не ясен. По мнению H.A. Gottron [1932], это самостоятельное заболевание, не имеющее отношения к плоскоклеточному раку.

Этиология и патогенез изучены недостаточно. Развитие болезни могут провоцировать механическая травма и хроническое воспаление при длительно существующих дерматозах, а также нарушение кровообращения, склонность организма к папилломатозным реакциям [Райчев Р., Андреев В., 1965; Gertler W., 1973].

Мужчины болеют чаще, чем женщины. Возраст больных варьирует от 40 до 85 лет [Беренбейн Б.А., 1980].

Клиническая картина

Для карциноидного папилломатоза характерно симметричное расположение высыпаний на нижних конечностях, длительное существование (в течение десятилетий), отсутствие некроза, обширных язвенных изменений или метастазов.

Заболевание обычно развивается на фоне какого-либо длительно существующего дерматоза (экзема, красный плоский лишай, ихтиоз, туберкулезная волчанка и др.); иногда папилломатозные бородавчатые разрастания возникают на рубцах. Опухолевидный очаг тестообразной консистенции резко отграничен от здоровой кожи и выступает над ее уровнем на 1–1,5 см. Поверхность его покрыта вегетациями цвета сырого мяса приблизительно одинаковой высоты, придающими очагу сходство с цветной капустой. Бороздки между разрастаниями заполнены желтовато-беловатой роговой массой, напоминающей мазь. Отделяемое густое, липкое, с неприятным запахом; на некоторых участках ссыхается в желтовато-серые корки. Иногда возникают эрозии и поверхностные язвы, участки обызвествления [Фомин К.Ф. и др., 1971]. В зависимости от клинических особенностей выделяют язвенно-инфильтративную (эндофитную), опухолевидную (экзофитную) и гиперкератотическую формы папилломатоза [Беренбейн Б.А., 1980].

Гистология

Гистологически обнаруживают акантоз с разросшимися эпителиальными выростами, проникающими глубоко в дерму. При потере связи тяжей с эпидермисом в дерме выявляют гнезда эпителиальных клеток.

Диагноз

Диагноз ставят на основании характерной клинической картины и данных обязательного гистологического исследования.

Карциноидный папилломатоз кожи Готтрона следует отличать от высокодифференцированного плоскоклеточного рака кожи, хронической вегетирующей пиодермии, бородавчатого туберкулеза кожи, хромомикоза.

Лечение

Из системных препаратов с успехом использовали проспидин* (внутримышечно по 50–100 мг ежедневно; 2–2,5 г на курс лечения) [Беренбейн Б.А. и др., 1983]. По показаниям назначают антибиотики, витамины. При наличии гнойного отделяемого делают примочки с антисептическими растворами: ихтиола* (ихтаммол), фурацилина* (нитрофурал), калия перманганата и др. Затем применяют криодеструкцию; лазерное лечение (CO_2, эрбиевый и др.), радиоволновую вапоризацию. При обширном распространении высыпаний и низкой эффективности лечения показано хирургическое иссечение с последующей пластикой.

ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ПРИДАТКОВ КОЖИ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Сирингома

Сирингома (*Syringoma*) — доброкачественная опухоль внутридермального протока потовых желез. Можно отнести к порокам развития потовых желез [Апатенко А.К., 1973]. Наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Клиническая картина

Заболевание характеризуется наличием симметрично расположенных множественных узелковоподобных округлых элементов диаметром 1–5 мм желтовато-коричневого цвета, плотных, слегка возвышающихся над поверхностью кожи. Образования обычно локализованы в периорбитальной области, на веках, шее, в области ключиц, на груди, боковых поверхностях туловища, на половых органах. Болеют преимущественно женщины (чаще с детского возраста).

Гистология

В поверхностных и средних отделах дермы выявляют множественные мелкие кистозно-расширенные протоки, стенки которых выстланы двумя рядами эпителиальных клеток. Клетки, обращенные в просвет кисты, напоминают клетки выводных протоков эккринных потовых желез. Помимо кист, отмечают тяжи из мелких темноокрашенных клеток; часть из которых связана с кистами, образуя «хвостики», что является характерным гистологическим признаком сирингомы.

Диагноз

Диагноз ставят на основании характерной для этого заболевания клинической картины, а также результатов гистологических исследований.

Сирингому следует отличать от других опухолей потовых желез: сосочковой сирингоцистаденомы, эккринной спираденомы, множественных ксантом.

Лечение

Рекомендовано удаление образований, лазерная, электро- или радиоволновая вапоризация, реже — кюретаж.

Сирингоцистаденома сосочковая

Сосочковая сирингоцистаденома (*Syringocystadenoma*) — редкая доброкачественная опухоль потовых желез. Возникает у лиц обоего пола в раннем возрасте.

Клиническая картина

Имеет вид одиночного очага застойно-розовой окраски, возвышающегося над поверхностью кожи. Поверхность опухоли неровная, с папиллярными выростами, которые могут быть покрыты сероватыми чешуйками. Опухоль обычно расположена на волосистой части головы, шее, в паховых и подмышечных впадинах. Наряду с нодулярно-бляшечными образованиями можно обнаружить бородавчатоподобные и кистозные элементы.

Гистология

Выявляют папилломатоз и кистозные и трубчатые образования в дерме, окруженные густым инфильтратом из плазматических клеток. Часто отмечают недоразвитые железы и волосяные структуры.

Диагноз

Диагноз ставят на основании гистологического исследования.

Сосочковую сирингоцистаденому следует дифференцировать от сирингомы, невуса сальных желез, базалиомы. Гистологически невус сальных желез отличается от сосочковой сирингоцистаденомы наличием сально-железистых структур и пролиферацией клеток, напоминающих базальные клетки эпидермиса.

Лечение

Показаны электроэксцизия, радиоволновая или лазерная (CO_2) вапоризация.

Спираденома эккринная

Спираденома эккринная (*Spiradenoma eccrinicum*) представляет собой доброкачественную опухоль эккринных потовых желез.

Клиническая картина

Проявляется в виде одиночной округлой плотной опухоли диаметром 3–5 см, глубоко заложенной в коже, но выступающей над ее поверхностью. При пальпации отмечают болезненность. Встречается чаще у молодых мужчин, на коже лица или передней поверхности туловища. Ладони и подошвы не поражает [Вихерт А.М. и др., 1973].

Гистология

Опухоль обычно имеет дольчатое строение, часто инкапсулирована, не связана с эпидермисом. В конгломератах опухоли различают два вида клеток – более темные и светлые, – которые иногда формируют участки, напоминающие базалиому.

Диагноз

Диагноз чаще ставят на основании данных гистологического исследования.

Эккринную спираденому следует дифференцировать от сирингомы, эпидермоидной и дермоидной кист, липомы, эккринной поромы.

Лечение

Показано хирургическое иссечение, лазерная (CO_2) или радиоволновая эксцизия.

Гидраденома сосочковая

Сосочковая гидраденома (*Hidradenoma papillare*) – это доброкачественная опухоль апокринной потовой железы.

Клиническая картина

Встречается преимущественно у женщин в области больших половых губ, промежности, реже – на других участках кожного покрова, где расположены апокринные потовые железы.

Опухоль шаровидная, мягкоэластической консистенции, подвижна, безболезненна, диаметром от 1 до 5 см; расположена в глубоких слоях дермы, окружена капсулой, не связанной с эпидермисом. Такие крупные образования значительно выступают над поверхностью кожи.

Гистология

Чаще гидраденома имеет железистое строение: состоит из трубочек, кистозных образований, выстланных призматическими клетками с характерным для апокринных желез апикальным типом секреции. В зависимости от преобладания морфологических структур выделяют железистый, железисто-кистозный и тубулярный виды гидраденомы [Апатенко А.К., 1973].

Диагноз

Диагностируют на основании клинических проявлений и гистологического исследования.

Сосочковую гидраденому следует дифференцировать от сосочковой сирингоцистаденомы, дермоидной и эпидермоидной кист.

Лечение

Показано хирургическое лечение.

Порома эккринная

Эккринная порома (*Poroma eccrinicum*) — доброкачественная опухоль интраэпидермальной части протока эккринной железы. Впервые описана H. Pincus и соавт. [1956], чаще возникает у лиц 40–50 лет и старше.

Клиническая картина

Обычно это одиночное уплощенное опухолевидное образование с гладкой или гиперкератотической поверхностью, приподнятое над поверхностью кожи. Опухоль имеет размер около 1–2 см в диаметре, окраску от сочной розовой до темно-коричневой; при пальпации безболезненна. При частой травматизации могут появиться кровоточивость, изъязвление. Локализована преимущественно на подошвах, ладонях, внутренних поверхностях пальцев рук. Описан так называемый «эккринный пороматоз», когда на ладонях и подошвах было отмечено более 100 элементов [Goldner R., 1970]. При длительном существовании возможно злокачественное перерождение [Pinkus H., Mehregan A.H., 1963].

Гистология

Опухоль состоит из клеток, напоминающих базалоидные, но более крупных по размеру, с мелкими, интенсивно окрашенными ядрами, образующих широкие, часто анастомозирующие между собой тяжи. Характерно наличие в клетках большого количества гликогена.

Диагноз

Диагноз ставят на основании клинических особенностей и данных гистологического исследования.

Эккринную порому следует дифференцировать от подошвенной и обыкновенной бородавок, базалиомы, эккринной спираденомы.

Лечение

Показано оперативное лечение, электро-, радиоволновая или лазерная эксцизия.

Кератома фолликулярная

Синоним: кератоз фолликулярный инвертированный, инфундибулома, акротрихома, порома фолликулярная.

Впервые заболевание описал E. Helwig в 1955 г.

Одни авторы [Апатенко А.К., 1973; Mehregan A., 1983; Mascaro J., 1983] признают фолликулярную кератому как самостоятельное новообразование, гистогенетически связанное с эпителием воронки волосяного фолликула; другие полагают, что инвертированный фолликулярный кератоз представляет собой либо инволютивную обыкновенную бородавку [Ackerman A. et al., 1993], либо «раздраженную» себорейную бородавку [Lever W.F., Schaumburg-Lever G., 1983].

Фолликулярная кератома (*Keratoma folliculare*) — довольно редкая опухоль, на ее долю приходится 1–1,4% всех эпителиальных новообразований кожи. Несколько чаще возникает у женщин (1,7÷1) в возрасте от 25 до 83 лет.

Клиническая картина

Локализована преимущественно на коже лица и волосистой части головы. Чаще всего опухоль проявляется в виде папилломатозных разрастаний различной формы, иногда — в виде сгруппированных бляшковидных или узелковоподобных образований розоватого цвета с выраженным гиперкератозом в центре диаметром 0,5–1 см. В редких случаях фолликулярная кератома может изъязвляться, напоминая базалиому.

Гистология

Опухоль состоит из кератиноцитов, в различной степени дифференцированных и образующих эпителиальные тяжи с признаками очаговой и диффузной кератинизации. Тяжи обычно связаны с эпидермисом или эпителием воронки волосяного фолликула. Характерно наличие очагового типа кератинизации в виде концентрических структур («завихрений»). Диффузный тип кератинизации сопровождается гипер- и паракератозом, погружением в опухоль кератиновых масс, имеющих вид воронкообразных пробок. Иногда в опухоли формируются кератиновые кисты и откладывается меланин. В целом ультраструктурные признаки в клетках «завихрений» характерны для кератинизации эпидермоидного типа незавершенного характера [Вавилов А.М., 1990].

Диагноз

Диагноз устанавливают на основании клинической картины и обязательного гистологического исследования.

Фолликулярную кератому следует дифференцировать от себорейного кератоза, кератоакантомы, трихобазалиомы.

Лечение

Показано оперативное удаление опухоли: возможна электро-, радиоволновая или лазерная эксцизия.

Трихоэпителиома

Синонимы: эпителиома аденоидно-кистозная Брука, невус трихоэпителиоматозный, эпителиома кистозная доброкачественная множественная, акантома аденоидно-кистозная, невус кистозный эпителиоматозный, невус фолликулярный, невус аденоидно-кистозный трихоэпителиоматозный и др.

Трихоэпителиома (*Trichoepithelioma*) представляет собой трихогенную опухоль придатков кожи, впервые описанную A. French и J. Headington [1962].

Клиническая картина

Различают простую трихоэпителиому, которая может быть солитарной или множественной, и десмопластическую.

Солитарная трихоэпителиома чаще возникает у женщин (соотношение 3÷1, по данным A.B. Ackerman et al., 1993) в возрасте от 9 до 87 лет (средний возраст 50 лет). Локализована преимущественно (до 90% случаев) на коже лица (щеки, крылья носа, ушные раковины). Опухоль обычно имеет вид папилломатозного или фибропапилломатозного выроста плотноватой консистенции розового или телесного цвета с сетью расширенных капилляров на поверхности. Кожа вокруг опухоли не инфильтрирована. Растет медленно.

При множественной трихоэпителиоме заболевание в 50–75% случаев может иметь семейный характер и наследоваться по аутосомно-доминантному типу.

Первые элементы возникают в детском возрасте, их размер и количество возрастают с наступлением пубертатного периода. Множественные мелкие плотные внутридермальные элементы, незначительно выступающие над поверхностью кожи, диаметром 2–8 мм, телесного цвета возникают в носогубных складках, по ходу надбровных дуг, переносицы, на лбу, ушных раковинах, в заушной области, на коже волосистой части головы, между лопатками. Отдельные опухолевидные элементы сливаются в конгломераты. При локализации на ушных раковинах они становятся причиной механической окклюзии слуховых проходов и, в дальнейшем, снижения слуха. В редких случаях конгломераты изъязвляются, что может быть признаком возникновения базалиомы. Иногда множественная трихоэпителиома сочетается с опухолями иного генеза: эккринной спираденомой, цилиндромой.

Гистология

Трихоэпителиома состоит преимущественно из фолликулярных и герминативных клеток, расположенных в дерме, где они формируют разнообразные структуры (гроздевидные, сетевидные и др.), которые могут иметь связь с инфундибулярно-кистозными комплексами.

Опухоль имеет четкие границы и обычно отделена от окружающих тканей хорошо видимыми щелями. Поверхностно расположенные комплексы могут быть связаны с эпидермисом, особенно в зоне перехода межфолликулярного эпителия в эпителий волосяной воронки.

Клеточные комплексы различны по размеру и форме. Клетки по периферии комплексов обычно имеют вытянутую призматическую форму и расположены палисадно. Скопления фолликулярных клеток образуют структуры типа зародышевых почек и рудиментарных сосочков. Среди них встречаются инфундибулярно-кистозные структуры, содержащие ороговевающие клетки. Степень зрелости фолликулярных структур может варьировать от примитивных зачатков эмбрионального типа до элементов, напоминающих фолликулярные луковицы с сосочками, богатыми фиброцитами, и неправильно сформированные каналы волосяных стержней.

Строма опухоли состоит из большого числа вытянутых фиброцитов и нежных пучков коллагена, охватывающих эпителиальные комплексы в виде муфт. Фиброэпителиальные комплексы отделены друг от друга щелями, создавая впечатление, что опухоль состоит из изолированных субъединиц. Этот признак является дифференциально-диагностическим в отношении базалиомы: в ней щели, как правило, делят клеточные комплексы и строму.

Редко в эпителиальных комплексах встречают очаги микронекроза по типу апоптоза и, как следствие, глобулы амилоида в строме.

В большинстве трихоэпителиом воспалительные клеточные инфильтраты отсутствуют. При разрыве стенки инфундибулярно-кистозных структур возможны реакция хронического воспаления, гранулематоз, фиброз, отложение солей кальция.

Диагноз

Трихоэпителиому диагностируют на основании клинической картины и данных гистологического исследования.

Множественные трихоэпителиомы следует дифференцировать от базалиомы, сирингомы, туберозного склероза Бурневилля–Прингла, а солитарные — от эккринной спираденомы, дермоидной и эпидермоидной кист.

Лечение

Показано оперативное удаление, электроэксцизия, радиоволновая лазерная вапоризация; криодеструкция (с предварительной биопсией).

Цилиндрома

Синонимы: опухоль тюрбанная, опухоль Шпиглера.

Это новообразование впервые описал H. Ancell в 1842 г., а затем E. Spigler в 1899 г. Опухоль, по мнению большинства авторов [Головин Д.И., 1958; Апатенко А.К., 1973; Вихерт А.М. и др., 1973; Цветкова Г.М., Мордовцев В.Н., 1986; Lever W.F., Schaumburg-Lever G., 1983], относится к новообразованиям придатков кожи сложного строения и происходит из эпителия потовых желез или волосяных фолликулов [Машкиллейсон Л.Н., Смелов Н.С., 1931; Апатенко А.К., 1973; Lever W.F., Hachimoto K., 1966; Lever W.F., Schaumburg-Lever G.].

Цилиндрома (*Cylindroma cutis*) — доброкачественная опухоль, но в литературе описаны единичные случаи злокачественной трансформации как одиночных, так и множественных очагов поражения [Luger A., 1949; Gertler W., 1953; Korting G.W. et al., 1970], в том числе с метастазами в регионарные лимфатические узлы. Возможны семейные случаи множественной цилиндромы, наследуемые по аутосомно-доминантному типу [Цветкова Г.М., Мордовцев В.Н., 1986].

Клиническая картина

Для цилиндромы характерно медленное развитие множественных и гораздо реже солитарных опухолевидных образований, преимущественно у женщин молодого возраста. Как правило, опухоли расположены на лице и коже волосистой части головы, в редких случаях — и на туловище.

Опухоли плотные, округлые, значительно возвышаются над поверхностью кожи. Сливаясь между собой, они образуют конгломераты, покрывающие иногда всю волосистую часть головы, отсюда название — «тюрбанная опухоль». Кожа над опухолью лишена волос, имеет слабо- или ярко-розовую окраску, пронизана сеткой капилляров.

Гистология

Для цилиндромы характерно наличие внутридермальных клеточных комплексов различной формы и величины, не связанных с эпидермисом. Клетки по периферии комплексов мелкие, с овальными базофильными ядрами; в центральных отделах — более крупные, с просветленной цитоплазмой. В некоторых дольках видны небольшие полости, выстланные двухрядным эпителием, и кисты, заполненные гомогенным веществом розового цвета. Встречаются плоскоэпителиальные структуры, состоящие из концентрически расположенных клеток типа «завихрений». Дольки окружены толстой, четко видимой гомогенной мембраной. Часто внутри долек отмечают скопления аналогичного гомогенного вещества, местами связанного с наружной мембраной. Ранее ее рассматривали как гиалиновую, однако в последнее время установлено, что ультраструктурно и иммуноморфологически вещество вокруг и внутри эпителиальных комплексов соответствует базальной мембране [Вавилов А.М., 1990; Weber L. et al., 1984; Lever W.F., Schaumburg-Lever G., 1990].

В зависимости от преобладающей дифференциации опухоли выделяют 4 типа цилиндромы [Апатенко А.К., 1973]:

- гидраденоматозный (с железистой дифференцировкой);
- трихоэпителиоматозный (с пилоидной дифференцировкой);
- недифференцированный;
- смешанный тип (сочетание железистой и пилоидной дифференцировки).

Диагноз

Цилиндрому диагностируют на основании типичной клинической картины и результатов гистологического исследования.

Ее следует дифференцировать от базалиомы, эккринной спираденомы, узловатой, или выбухающей, дерматофибросаркомы Дарье–Феррана, а также от атеромы.

Лечение

Показано хирургическое лечение.

ОПУХОЛИ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Папилломавирусная инфекция чрезвычайно распространена и разнообразна по клиническим проявлениям: подошвенные бородавки, обыкновенные (вульгарные) бородавки, плоские бородавки, нитевидные бородавки (акрохорды), папилломы гортани и слизистой оболочки полости рта, аногенитальные бородавки (остроконечные кондиломы), а также предраковые заболевания: бородавчатая (веррушиформная Левандовского–Лютца) эпидермодисплазия, бовеноидный папулез, гигантские кондиломы Бушке–Левенштейна.

Подошвенные бородавки

Подошвенные бородавки (*Verrucae plantares*) обусловлены *Human Papillomavirus* ВПЧ 1, 3, 4 типов.

Клиническая картина

Бородавки расположены на подошвах в местах наибольшего давления и трения при движении. Представляют собой участки гиперкератоза, несколько возвышающиеся над поверхностью кожи, плоской или полушаровидной формы, размером от 0,5 до 5 см в диаметре, желто-серого цвета, плотной консистенции. При движении больные часто испытывают болевые ощущения. После удаления роговых масс обнаруживают кратерообразное углубление с сосочковидной поверхностью, а также незначительное (точечное) кровотечение.

Гистология

Определяют резко выраженный гиперкератоз с крупными базофильными ядрами в роговом слое, в верхней части шиповатого и зернистого слоев — большое число вакуолизированных клеток.

Диагноз

Диагностика основана на характерной клинической картине и данных гистологического исследования.

Подошвенные бородавки следует отличать от мозолей, пустулеза Эндрюса, кератодермии, плоскоклеточного рака кожи.

Вульгарные бородавки

Вульгарные бородавки (*Verrucae vulgaris*) наиболее часто встречаются на кистях в детском и юношеском возрасте и обусловлены ВПЧ типа 2.

Клиническая картина

Обнаруживают на пальцах конечностей, тыльных сторонах кистей и ладонях. Обыкновенные бородавки представляют собой плотные, величиной 3–10 мм, плоские или полушаровидные, невоспалительные, чаще диссеминированные или малочисленные узелки розово-серого цвета, дольчатой структуры. Субъективными ощущениями не сопровождаются.

Гистология

Определяют акантоз, папилломатоз, гиперкератоз, иногда паракератоз. Эпителиальные выросты длинные, направлены от периферии к центру. Клетки верхней части шиповатого и зернистого слоев вакуолизированы; гранулы кератогиалина отсутствуют.

Диагноз

Диагноз ставят на основании клинической картины и результатов гистологического исследования.

Бородавки следует отличать от ботриомикомы, папилломы, кожного рога, дерматофибромы.

Плоские бородавки

Плоские бородавки (*Verrucae planae juveniles*) чаще проявляются в детском и юношеском возрасте, но могут встречаться и у взрослых; обусловлены ВПЧ 3, 5, 8, 9, 10, 12, 14, 15 типов.

Клиническая картина

Высыпания имеют вид множественных узелков желто-коричневого или телесного цвета до 1 см в диаметре, с четкими границами; располагаются на лице, тыльных сторонах кистей, реже — в области наружных половых органов. Субъективных ощущений не вызывают, возможно самопроизвольное обратное развитие.

Гистология

Характерен акантоз, гиперкератоз с вакуолизированными клетками в верхней части шиповатого, зернистого и рогового слоев. В базальном слое наблюдают скопление меланина.

Диагноз

Диагностируют на основании характерной клинической картины и результатов гистологического исследования при открытой биопсии.

Следует дифференцировать от папиллом и меланоцитарных невусов.

Нитевидные бородавки (акрохорды)

Нитевидные бородавки (*Acrochordon*) появляются чаще после 30 лет, однако встречаются и в детском возрасте. Обусловлены ВПЧ типа 2.

Нередко возникают на фоне эндокринных расстройств.

Клиническая картина

Бородавки расположены в подмышечных впадинах, паховой области, на шее, вокруг глаз. Имеют вид слабо пигментированных узелков, которые в дальнейшем вытягиваются и увеличиваются до 5–7 мм. При травматизации возможна гиперемия и мацерация элементов.

Диагноз

Диагноз ставят на основании характерной клинической картины и подтверждают данными гистологического исследования.

Акрохорды следует дифференцировать от невусов, фибропапиллом, вульгарных бородавок.

Респираторный папилломатоз

Папилломы гортани (респираторный папилломатоз) и слизистой оболочки полости рта встречается как у взрослых, так и у детей; обусловлены ВПЧ типа 6, 11.

Клиническая картина

Появляются на слизистой оболочке полости рта, глотки, гортани, на языке, твердом небе. Имеют вид дольчатых узелков, расположенных на широком основании или тонкой ножке, серо-розового или буроватого-красного цвета, до 2–3 см в диаметре. Безболезненны, мягкой или плотноватой консистенции, чаще бывают единичными, реже — множественными.

Гистология

Выявляют сосочковые разрастания шиповатого слоя эпидермиса (акантоз) и врастание тяжей в сосочковый и сетчатый слои дермы (папилломатоз). В этих выростах видны соединительнотканные стромы, богатые сосудами.

Диагноз

Кроме клинической картины, в установлении диагноза используют данные дерматоскопии; подтверждают диагноз гистологическим исследованием.

Следует отличать от фолликулярной ангины, красного плоского лишая, лейкоплакии, плоскоклеточного рака, папулезного сифилида.

Аногенитальные бородавки (остроконечные кондиломы)

Остроконечные кондиломы (*Condyloma acuminatum*) обусловлены ВПЧ типа 11. Заражение происходит при сексуальных и бытовых контактах, при медицинских исследованиях, в родах. Инкубационный период после первичного инфицирования составляет от 2 мес и более. Заболевание часто развивается на фоне иммуносупрессии: нарушений функций эндокринных желез, вторичных иммунодефицитов при инфекциях и воспалительных заболеваниях [ВИЧ, ИППП, воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ)].

Клиническая картина

У мужчин кондиломы расположены на головке полового члена, в венечной борозде и на внутреннем листке крайней плоти, реже — вокруг наружного отверстия уретры; у гомосексуалистов — в перианальной области.

У женщин чаще локализованы на больших и малых половых губах и в перианальной области; реже — во влагалище, на шейке матки (рис. 26-6) и у наружного отверстия уретры.

Вначале появляются сгруппированные сосочковидные узелки диаметром до 3–5 мм, мягкой консистенции, телесного или бледно-розового цвета. Образования увеличиваются, превращаются в дольчатые сосочковидные разрастания чаще на тонкой ножке (если ранее не подвергались криотерапии) (рис. 26-7).

Эндоуретральные кондиломы выступают в просвет уретры в виде ярко-розовых или опаловых мономорфных ворсинчатых образований мягкой консистенции величиной до 2–4 мм в диаметре, сидящих на тонкой и короткой ножке (рис. 26-8). Определяются при эндоскопии у 5,2% больных с аногенитальными бородавками. Расположены как в висячей части передней, так и в задней уретре.

Гистология

Гистологическая картина представлена папилломатозом, акантозом с удлинением эпидермальных отростков. Отмечают большое число митозов, отек дермы с расширением капилляров и инфильтрацией лимфоидными клетками.



Рис. 26-6. Кондиломы шейки матки.



Рис. 26-7. Остроконечные кондиломы.



Рис. 26-8. Эндоуретральные кондиломы.

Диагностика

Диагностируют на основании характерной клинической картины, выявления ДНК вируса методом ПЦР, а также данных гистологического исследования.

При поражении шейки матки плоские или интраэпителиальные кондиломы невозможно обнаружить невооруженным глазом, поэтому их выявляют только при кольпоскопии и гистологическом исследовании.

Эндоуретральные кондиломы выявляют при диагностической ирригационной уретроцистоскопии [Дубенский В.В., 2003].

Остроконечные кондиломы на поверхности кожи следует дифференцировать от папиллом, гигантских кондилом Бушке–Левенштейна и широких кондилом при сифилисе; эндоуретральные кондиломы — от эндоуретральной папилломы, кист эндоуретральных желез и полипов уретры.

ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КОЖИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Бородавчатая эпидермодисплазия

Синонимы: верруциформная эпидермодисплазия Левандовского–Лютца.

Бородавчатая эпидермодисплазия (*Dysplasia epidermidis verrucosa*) наследуется по аутосомно-рецессивному типу, возникает обычно в детском возрасте; обусловлена ВПЧ типов 3, 5, 8, 9, 10, 12, 14, 15.

Клиническая картина

Имеет вид множественных, незначительно возвышающихся над кожей узелков телесного, застойно-красного или красно-бурого цвета с полигональными очертаниями, гладкой или дольчатой поверхностью. Узелки могут располагаться группами (полосовидное расположение) или сливаться, образуя бородавчатые бляшки (рис. 26-9). На лице, кроме основных высыпаний, возможно появление светло-коричневых участков пигментации, напоминающих веснушки, а на коже туловища — ихтиозиформного шелушения. Отдельные элементы могут перерождаться в базалиому или эпителиому.



Рис. 26-9. Верруциформная эпидермодисплазия Левандовского–Лютца.

Гистология

Отмечают акантоз с утолщением эпидермальных выростов и гиперкератоз. Выражена вакуолизация клеток верхних слоев эпидермиса.

Диагноз

Кроме клинической картины, при установлении диагноза используют данные дермоскопии; подтверждают диагноз гистологическим исследованием.

Следует дифференцировать от папилломы, меланоцитарных невусов, базалиомы и эпителиомы.

Папулез бовеноидный

Заболевание вирусной природы, обусловленное ВПЧ типа 16 [Horwitz R.M. et al., 1987].

Впервые заболевание описано K.M. Lloyd в 1970 г. как множественная пигментированная форма болезни Боуэна на половых органах. Термин «бовеноидный папулез» предложили T.R. Wade и соавт. [1979].

Клиническая картина

Заболевание характеризуется одиночными или множественными папулами диаметром 2–4 мм буроватой или коричневой окраски, тестоватой консистенции, с гладкой поверхностью или покрытых серозной корочкой. У мужчин папулы расположены на головке полового члена, у женщин — в области вульвы и перианально. Выделяют три клинических типа заболевания:

- в виде эритематозных пятен;
- лихеноидные и пигментированные папулы;
- лейкоплакиеподобные очаги поражения.

У женщин преобладают пигментированные папулы; у мужчин — лихеноидные и пигментированные [Gross G. et al., 1985].

Заболевание протекает неопределенно долго. Рецидивы чередуются с самопроизвольными ремиссиями [Berger B.W., Hori Y., 1978]. Рост очагов поражения может быть поверхностным [Gross G. et al., 1985]. Поражает лиц в возрасте от 17–18 до 40 лет и старше. Существуют данные об обнаружении заболевания и у детей [Halasz G., 1986].

Гистология

Отмечают дискомплексацию шиповатых клеток, гиперхромазию ядер и их плеоморфизм, атипичные митозы.

Диагноз

Болезнь диагностируют на основании клинической картины и результатов гистологического исследования (картина рака *in situ*).

Бовеноидный папулез дифференцируют от сифилитических папул, бородавок, болезни Боуэна, токсидермий.

Кондилома гигантская Бушке–Левенштейна

Заболевание впервые описано A. Buschke в 1896 г., а в 1925 г. A. Buschke совместно с L. Loewenstein представили описание гигантской кондиломы на половом члене под названием «карциномоподобная остроконечная кондилома».

G. Gross и соавт. [1982] установили, что возбудитель остроконечных кондилом, в том числе гигантских, — ВПЧ типа 16. Чаще болеют молодые и люди среднего возраста, но встречается и у маленьких детей.

Клиническая картина

Новообразования локализованы на наружных половых органах, шейке матки, в перианальной области у женщин; на половом члене, вокруг ануса и коже паховой области у мужчин. У маленьких детей наиболее часто поражают перианальную область. Гигантские кондиломы представляют собой бородавчатоподобное образование до 10 см в диаметре, возвышающееся над уровнем кожи. Сосочковидные выросты, вегетации, бороздки с липким отделяемым на его поверхности напоминают участки гиперкератоза.

Наряду с инвазивным ростом возможно преимущественно экзофитное разрастание папилломатозных очагов; сливаясь между собой, они формируют опухолевидные образования наподобие цветной капусты.

Характерная клиническая особенность гигантской кондиломы Бушке–Левенштейна — ее прогрессирующий рост, вследствие чего опухоль разрушает подлежащие ткани и способна к рецидивам даже при широком ее иссечении [Sonth H.F. et al., 1977]. Гигантская остроконечная кондилома может трансформироваться в веррукозную карциному [Gheorghiu Gh. et al., 1986].

Гистология

В роговом слое эпидермиса отмечают паракератоз (в зернистом он отсутствует). Эпидермис с выраженным акантозом и папилломатозом, с утолщенными, удлиненными и ветвящимися эпидермальными отростками, большим числом делящихся клеток. В эпителии отмечают вакуолизированные клетки. Дерма резко отечна с расширенными сосудами и скоплением очагового воспалительного инфильтрата.

Диагноз

Дифференциальная диагностика гигантской кондиломы основана на характерной клинической картине, выявлении ДНК вируса ВПЧ типа 16 методом ПЦР, а также на данных гистологического исследования.

Гигантские кондиломы следует отличать от остроконечных кондилом, широких кондилом сифилитической природы и плоскоклеточного рака.

Лечение

Используемые методы лечения папилломавирусной инфекции можно разделить на несколько основных групп [Дубенский В.В., 1999; Аполихина И.А., 2002; Beggich M.S., 1999].

- Физические методы:
  - хирургическое удаление;
  - электрокоагуляция;
  - химио-, радиоволновая и лазерная деструкция;
  - криотерапия;
  - радиохирургия.
- Химические методы:
  - трихлоруксусная кислота;
  - солкодерм*.
- Цитостатические и цитотоксические препараты:
  - фторурацил;
  - подофиллин*;
  - подофиллотоксин.
- Противовирусные и иммуномодулирующие препараты:
  - оксолин*;
  - теброфен*;
  - бонафтон*(бромнафтохинон);

- госсипол*;
- иммунные (интерфероны-α, -β, панавир*).

• Комбинированные методы (сочетание нескольких способов лечения).

Несмотря на значительное число препаратов и методов лечения, проблема противовирусной терапии остается актуальной.

Так, эффективными оказались методы, сочетающие радиоволновую вапоризацию в комплексе с применением интерферона альфа-2 и панавира* [Дубенский В.В. и др., 2002].

Учитывая возможность злокачественного перерождения гигантской остроконечной кондиломы Бушке–Левенштейна, необходимо тотальное широкое иссечение опухоли в максимально ранние сроки с последующей криодеструкцией раневой поверхности. Рентгенотерапия неэффективна. Если опухоль проникает в пещеристые тела или в ткани промежности, то наряду с удалением опухоли рекомендовано парентеральное введение блеомицина по 15 мг через день (на курс примерно 300 мг) и человеческого лейкоцитарного интерферона для инъекций по 2 000 000 МЕ 3 раза в сутки внутримышечно или внутривенно. Допустимо обкалывать интерфероном очаг поражения по 2 000 000 МЕ на одно обкалывание с обязательным захватом пограничной, внешне неизмененной, кожи.

В.В. Дубенским [1999] предложена методика комплексного лечения с «островковым» удалением CO_2 лазером или с помощью радиохирургии в комплексе с системным и внутриочаговым введением человеческого лейкоцитарного интерферона.

ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ВРОЖДЕННОЙ ПОВЫШЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫМ ЛУЧАМ И ВЫЗВАННЫЕ РАДИАЦИЕЙ

Ксеродерма пигментная

Пигментная ксеродерма (*Xeroderma pigmentosum*) впервые описана M. Kaposi в 1870 г. под названием «*menalosis lenticularis progressive*». Заболевание встречается редко, наследуется в большинстве случаев по аутосомно-рецессивному типу. Выявлено 8 генетических субтипов. Характеризуется повышенной чувствительностью к ультрафиолетовому излучению и высоким риском развития опухолей. В основе развития пигментной ксеродермы лежит нарушение репарации повреждений ДНК, вызванных ультрафиолетовым излучением. По данным Robbins et al. [1974], заболеваемость в популяции составляет 4 на 1 000 000.

Клиническая картина

Первые признаки заболевания у большинства больных появляются в возрасте от 3 мес до 3 лет.

Выделяют три стадии развития пигментной ксеродермы.

- В I стадии (воспалительной) на открытых участках кожного покрова появляется воспалительная эритема, на месте которой затем образуется гиперпигментация с чешуйками (по типу лентиго, веснушек).
- Во II стадии (пойкилодермической) появляются телеангиэктазии, участки атрофии и гиперпигментации кожи. Возможны бородавчатые разрастания, трещины и изъязвления. Атрофия кожи лица сопровождается мутиляцией: истончением хрящей носа и ушных раковин, сужением носовых ходов и ротового отверстия. В 80% случаев [Kraemer K.N. et al., 1987] отмечено поражение глаз: фотофобия, конъюнктивит, выворот века, сращение конъюнктивы (синблефарон) и изъязвление слизистой оболочки век, пигментация век и др.

- В III стадии (опухолевой) на фоне гиперпигментации появляются доброкачественные и злокачественные новообразования: фибромы, ангиомы, кератомы, базально-клеточный и плоскоклеточный рак кожи, меланома. Риск развития опухоли и ее метастазирование во внутренние органы в большей степени выражен у больных с бородавчатыми поражениями.

Гистология

Выявляют гиперкератоз, атрофию мальпигиевого слоя; возможно наличие тонких тяжей, проникающих в глубину. В соединительной ткани отмечают субэпидермальный отек и хроническую воспалительную, главным образом периваскулярную, инфильтрацию. В базальном слое эпителия и в меланофорах соединительной ткани увеличено количество меланина.

Диагноз

Диагноз ставят на основании клинической картины, а также при выявлении генетических изменений в хромосомах 9 и 2.

Ксеродерму пигментную следует отличать от солнечного кератоза, пойкилодермии, радиационного дерматита.

Лечение

Для профилактики рекомендованы витаминотерапия (A, B_1, B_6, B_{12}, PP), а также использование фотозащитных средств. При образовании опухолей кожи проводят соответствующее лечение.

Кератоз солнечный

Синоним: кератоз актинический.

Клиническая картина

Обнаруживают отграниченные, чаще множественные, плотные очаги гиперкератоза удлиненных или неправильных очертаний, покрытые сероватыми плотными корками на фоне атрофии кожи, а также элементы с резко выраженным гиперкератозом наподобие кожного рога. Возникает у лиц со светлой кожей на участках тела, подверженных избыточной инсоляции: на лице, волосистой части головы, тыльной стороне кистей; возможно поражение красной каймы губ (солнечный хейлит). Болеют, как правило, мужчины (рис. 26-10).

Злокачественная трансформация очагов солнечного кератоза происходит медленно.

Плоскоклеточный рак, развивающийся из очагов солнечного кератоза, отличается благоприятным течением, метастазы возникают очень редко — в 0,5% случаев [Lund H., 1965]; из очагов солнечного хейлита — примерно в 11% случаев [Moller R. et al., 1979].



Рис. 26-10. Актинический кератоз.

Гистология

На фоне выраженной атрофии эпидермиса обнаруживают отграниченный очаг гиперкератоза ортокератотического характера, под которым заметна пролиферация атипичных базальных клеток, образующих участки в виде трубочек, проникающих вглубь дермы. В дерме отмечают выраженную дегенерацию соединительной ткани и

воспалительный инфильтрат; в эпидермисе — участки пролиферации шиповатых клеток с выраженным ядерным полиморфизмом, дискомплексацией клеток, но сохраненной базальной мембраной (т.е. гистологическая картина не отличается от таковой при болезни Боуэна).

Диагноз

Диагноз ставят на основании клинической картины, данных анамнеза (избыточная инсоляция) и результатов гистологического исследования.

Дифференцируют солнечный кератоз от старческой кератомы, себорейного кератоза, радиационного дерматита, болезни Боуэна.

Лечение

Возможно применение деструктивных методов: удаление лазером (неодимовым, CO_2), криотерапия. Рекомендовано также местное применение 5% мази со фторурацилом или 30% мази проспидина*. С профилактической целью необходимо использование фотозащитных средств и рациональное трудоустройство.

Дерматит лучевой

Возникает под действием ионизирующего излучения.

Клиническая картина

Независимо от характера излучения возникают однотипные изменения: ранний и поздний дерматит. Ранний лучевой дерматит развивается при воздействии больших доз ионизирующего излучения и имеет короткий латентный период. Острые повреждения возникают примерно через 2 мес после воздействия ионизирующего излучения и проявляются в виде эритемы, буллезных изменений и ограниченных очагов некроза.

Развитие злокачественных новообразований кожи возможно при позднем лучевом дерматите. Поздний лучевой дерматит может развиться иногда спустя десятилетия после рентгеновского облучения. Для него характерна пестрая клиническая картина: очаги гипер- и депигментации, рубцовые изменения, участки ограниченного гиперкератоза, телеангиэктазии и длительно не заживающие трофические язвы. Последние вначале имеют вид трещин на участках рубцовой атрофии, затем постепенно увеличиваются, приобретают неправильные очертания, покрываются кровянистой коркой. Признаком малигнизации такой язвы является краевое уплотнение в виде валика. Обычно на фоне позднего лучевого дерматита развивается плоскоклеточный рак, гораздо реже — базально-клеточный; на фоне очагов ограниченного гиперкератоза — бовеноидная гиперплазия и болезнь Боуэна.

Гистология

Обнаруживают атрофию эпидермиса, фиброз соединительной ткани, облитерацию кровеносных сосудов, исчезновение всех придатков кожи.

Диагноз

Диагноз «поздний лучевой дерматит» ставят на основании характерной клинической картины (участки гипер- и депигментации, телеангиэктазии, рубцовые изменения, очаги гиперкератоза, трофические язвы) и указаний в анамнезе на факт воздействия ионизирующего излучения.

Поздний лучевой дерматит необходимо дифференцировать от пойкилодермии, меланодермии.

Лечение

Среди общих методов лечения рекомендовано применение препаратов общеукрепляющего действия, витаминов, противосклеротических средств и средств,

улучшающих микроциркуляцию в тканях. Назначают солкосерил* внутримышечно по 2 мл 2 раза в сутки (курс лечения составляет 4–6 нед), биостимуляторы (экстракт алоэ*), витамины группы В, ферменты (липаза), препараты никотиновой кислоты (ксантинола никотинат). Использование средств для наружного применения направлено на ускорение эпителизации эрозий и язв.

При развитии на фоне позднего лучевого дерматита ограниченных очагов гиперкератоза показана криодеструкция с экспозицией до 1 мин после предварительного снятия роговых чешуек 10% салициловым вазелином. Низкотемпературное воздействие можно повторять 2–3 раза с интервалом 8–10 дней. Эффективны мази, содержащие 5% фторурацила или фторафура* (тегафура) или 30–50% проспидина* и т.д.

ВНУТРИЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ РАК

Болезнь Боуэна

Болезнь Боуэна (*Morbus Bowen*) впервые описана J.T. Bowen в 1912 г. как форма предракового дерматоза.

Клиническая картина

Выделяют несколько клинических разновидностей: экземоподобную, бородавчатую и гиперкератотическую [Венкей Т., Шувгар Я., 1962]. По локализации очагов поражения выделяют два типа болезни Боуэна: первый возникает на местах, подверженных инсоляции; второй — на закрытых участках кожи. Заболевание характеризуется появлением одиночных (реже множественных) плоских очагов серо-красного цвета с неправильными полигональными очертаниями, покрытых серозно-геморрагическими корками (рис. 26-11). Отмечают неравномерный рост образования по периферии с чередованием эрозивных участков, поверхностной атрофии, гиперкератоза и возвышающейся краевой зоны. Для экземаподобной формы характерна эрозивная поверхность с выраженным мокнутием. При трансформации болезни Боуэна в плоскоклеточный рак формируется плотная «узловатость», с последующим изъявлением. Частота перерождения колеблется в широких пределах: от 11 до 80%.



Рис. 26-11. Болезнь Боуэна.

Гистология

Гистологически выявляют акантоз, в пределах которого выражены дискомпенсация клеток, ядерный полиморфизм, участки дискератоза, многочисленные фигуры митоза, крупные многоядерные клетки.

Диагноз

Диагностика болезни Боуэна основана на клинических особенностях заболевания и результатах гистологического исследования (особенно при раке *in situ*).

Необходимо дифференцировать от микробной экземы, псориаза, туберкулеза кожи (плоская и бородавчатая формы туберкулезной волчанки), базалиомы и метатипического рака.

Лечение

При локализации очага поражения на коже применяют 30–50% мазь проспидина* в виде ежедневных аппликаций под компрессную бумагу в течение 20–22 дней. Если величина опухоли не превышает 1,5–2 см, показана криодеструкция с экспозицией 2 мин дважды после оттаивания с обязательным захватом 0,5–1 см прилегающей к очагу поражения неизмененной кожи.

Небольшие очаги в складках кожи удаляют хирургическим путем или с помощью CO_2 лазера в пределах здоровой кожи [Ракчеев А.П., 1986; Bahma F., Tahg E., 1984].

При поражении слизистых оболочек рта, половых органов или прямой кишки целесообразно ежедневное в течение 5–6 нед применение свечей, содержащих 0,1 г фторурацила, и неотигазона* (ацитретин) внутрь по 1 мг/кг в течение 1–2 мес [King S. et al., 1984; Schmidt K.U. et al., 1986]. Если перечисленные методы лечения использовать невозможно, показана близкофокусная рентгенотерапия.

Всех лиц с болезнью Боуэна надо обследовать для исключения злокачественных новообразований внутренних органов.

Эритроплазия Кейра

Синоним: болезнь Боуэна головки полового члена.

При эритроплазии Кейра (*Erythroplasia Queyrat*) очаг поражения чаще всего расположен на головке полового члена при наличии крайней плоти. Впервые заболевание описал в 1911 г. L. Queyrat.



Рис. 26-12. Эритроплазия Кейра.

Клиническая картина

Очаг ярко-красного цвета имеет плоскую форму, бархатистую или блестящую поверхность; при присоединении вторичной инфекции образуется бело-серый налет (рис. 26-12). При трансформации в плоскоклеточный рак (в 30% случаев) усиливается инфильтрация, образование изъязвляется и покрывается гнойно-геморрагическими корками.

Гистология

Гистологическая картина сходна с таковой при болезни Боуэна, но отсутствует очаговый дискератоз.

Диагноз

Эритроплазию Кейра диагностируют на основании клинической картины и результатов гистологического исследования.

Дифференцируют эритроплазию Кейра от твердого шанкра, ограниченного плазмоцитарного баланита Зуна, лейкоплакии, дрожжевого баланопостита.

Лечение

При инвазивной форме эритроплазии Кейра наиболее эффективен блеомицин или его отечественный аналог блеомицетина гидрохлорид*, который вводят внутривенно или внутримышечно (при попадании на кожу развивается некроз). Препарат вводят по 15 мг через день; доза на курс лечения не должна превышать 5–6 мг/кг. Интервал между повторными курсами лечения блеомицином должен составлять не менее 1,5–2 мес.

При поражении крайней плоти рекомендуют обрезание, в случае локализации очага в области головки полового члена и венечной борозды — воздействие жидким азотом с экспозицией 30–40 с 2 раза в неделю (всего 4–5 процедур). Перед проведением процедуры обязательно назначают обезболивающие средства. Хорошие результаты дает применение мазей, содержащих 5% фторурацила или фторафура* или 30% проспидина* (ежедневные аппликации в течение 20–22 дней).

При инвазивной форме эритроплазии Кейра в сочетании с поражением регионарных лимфатических узлов показана близкофокусная рентгенотерапия. Лимфатические узлы удаляют.

Болезнь Педжета

Болезнь экстрамамиллярная Педжета (*Morbus Paget*) является внутрипротоковым раком. Заболевание, по мнению многих авторов, представляет собой рак *in situ*, нередко имеющий гистогенетическую связь с протоком апокринных потовых желез [Шанин А.П., 1964; Вихерт А.М. и др., 1973; Цветкова Г.М., Мордовцев В.Н., 1986; Pinkus H., 1979; Lever W.F., Schaumburg-Lever G., 1983]. Заболевание встречается гораздо реже, чем внутрипротоковое поражение молочной железы, и наблюдается как у женщин, так и у мужчин среднего и пожилого возраста.

Английский ученый J. Paget в 1874 г. впервые описал экземоподобную болезнь соска с последующим развитием рака молочной железы. Кроме того, он наблюдал сходную картину при локализации очагов поражения вне молочной железы.

Клиническая картина

Очаги поражения в большинстве случаев локализованы на участках кожи, содержащих апокринные потовые железы: в промежности, на женских и мужских наружных половых органах, в паховых и подмышечных складках [Dupertat B., Mascaro J.M., 1964; Kawatsu T., Miki V., 1971]. Возможно вторичное возникновение заболевания в результате распространения рака других органов, например аденокарциномы прямой кишки или эндоцервикальной карциномы [McKee P.H., Hertoga K.T., 1980]. Болезнь Педжета представляет собой очаг розово-красного цвета с мацерированной поверхностью и неровными краями, покрытый смешанными корками, не склонный к росту. Больных беспокоит зуд.

Экстрамамиллярная форма болезни Педжета в большей степени, чем болезнь Боуэна и эритроплазия Кейра, имеет тенденцию к инвазивному росту и трансформации в плоскоклеточный рак.

У больных нередко выявляют рак других органов, чаще смежных с очагом поражения [Сельдам Р.Е. и др., 1980].

Гистология

В эпидермисе, преимущественно в базальном слое, обнаруживают клетки Педжета — крупные, со светлой цитоплазмой, большим ядром, без цитоплазматических мостиков. Клетки Педжета сдавливают эпидермоциты, вызывая их дегенерацию.

Диагноз

Диагноз ставят на основании клинической картины и данных гистологического исследования (по наличию в эпидермисе клеток Педжета).

Экстрамамиллярную болезнь Педжета следует дифференцировать от болезни Боуэна, экземы, педжетоидной эпителиомы (базально-клеточного рака).

Лечение

В лечении используют блеомицин (в той же дозе, что и при эритроплазии Кейра) или проспидин* (по 200 мг/сут, на курс 3–5 г).

В начальной стадии заболевания целесообразно использовать 5% фторурациловую, 30–50% проспидиновую* или 0,5% колхаминовую* (демеколцин) мази, которые накладывают под компрессную повязку ежедневно в течение 18–22 дней. Опухоль не всегда реагирует на лучевую терапию [Шанин А.П., 1969], поэтому более эффективно иссечение с широким захватом внешне неизмененной кожи. Показаны также лазерная терапия и криодеструкция.

Все больные должны быть обследованы для своевременного выявления рака других органов.

МЕЛАНОЦИТАРНЫЕ НЕВУСЫ

Среди факторов, вызывающих образование невусов, ведущую роль отводят ультрафиолетовому излучению. Но до конца причины злокачественной трансформации невусов остаются неясными.

Меланоцитарные невусы — это небольшие, диаметром около 1 см, четко очерченные гиперпигментированные пятна или папулы, представляющие собой образования нейроэктодермального происхождения, в состав которых входят содержащие меланин невусные клетки, локализованные в эпидермисе, дерме и изредка в подкожной жировой клетчатке.

Невусные клетки отличаются от нормальных меланоцитов отсутствием отростков. Традиционно дерматологи называют невусами пороки развития кожи различного гистогенеза (волосяной, сальный, эпидермальный, сосудистый и другие невусы), однако следует признать, что название «невус» применяется к этим образованиям весьма условно. Все варианты истинных невусов являются производными меланоцитов — клеток, продуцирующих пигмент меланин, чем и объясняется окраска этих новообразований, при этом клинические проявления невусов, как правило, определяются их гистологическим строением.

К так называемым «меланомонеопасным» невусам относят внутридермальный невус (обыкновенное родимое пятно), папилломатозный, веррукозный (волосяной), невус Сеттона, голубой невус, невус Оты, невус Беккера, пограничный и смешанный (сложный) невоклеточные невусы.

В соответствии с классификацией J. Bhawan [1979] выделяют четыре основные группы меланоцитарных невусов:

- эпидермального меланоцитарного происхождения;
- дермального меланоцитарного происхождения;
- смешанного дермального и эпидермального происхождения;
- предшественники меланомы (врожденный и диспластический).

Пигментный внутридермальный невус

Пигментный внутридермальный невус (обыкновенное родимое пятно) — наиболее частое невоидное образование на коже человека. Клетки этого невуса располагаются внутри дермы. Невус существует иногда с рождения, но чаще появляется в детстве и в период полового созревания, реже — в зрелом и даже пожилом возрасте.

Клиническая картина

Локализация может быть различной, но преимущественно невусы возникают на коже лица и туловища. Количество элементов варьирует от одного до нескольких десятков. Это безболезненное образование мягкой или мягко-эластической консистенции размером от нескольких мм в диаметре до величины фасоли и больше, полушаровидной формы, возвышается над уровнем кожи. Цвет невусов варьирует от цвета нормальной кожи, розовато-красного, синюшно-фиолетового до темно-коричневого. Поверхность ровная, но менее гладкая, чем у пограничного пигментного невуса (рис. 26-13). Образование пронизано пушковыми или щетинистыми волосами. От меланоопасных невусов отличается цветом (менее насыщен), формой, множественностью, наличием волос.

Гистология

Невусные клетки пронизывают дерму, трансформируются в волокнистые и фиброзные структуры и в дальнейшем утрачивают способность синтезировать меланин.

Диагноз

Диагноз устанавливают на основании клинической картины и результатов гистологического исследования.

Дифференцируют от пограничного и синего невусов, меланомы, атеромы, папилломы.

Пограничный невоклеточный невус

Синонимы: интраэпидермальный невус, юнкциональный невус.



Рис. 26-13. Пигментный внутридермальный невус.



Рис. 26-14. Пограничный (внутриэпидермальный) невус.

Клетки невуса этого типа расположены на границе эпидермиса и дермы.

Клиническая картина

Представляет собой участок пигментации или узелок, слегка приподнятый над уровнем кожи, правильных округлых или овальных очертаний, с четкими границами, размером менее 1 см, чаще до 6 мм (при диаметре свыше 1 см образование относят к диспластическим невусам или врожденным невоклеточным невусам.) Цвет однородный: желто-коричневый, светло-коричневый, темно-коричневый. Невус локализован на лице, туловище, конечностях, иногда — на коже ладоней и подошв (рис. 26-14).

Гистология

Для пограничного невуса характерен акантоз. На границе эпидермиса и дермы, на поверхности базальной мембраны, определяют скопление меланоцитов, а в сосочковом слое дермы — меланофоры.

Своеобразным вариантом пограничного пигментного невуса можно считать «кокардный невус» [Happe, 1974] с постепенно усиливающейся пигментацией по периферии в форме концентрических колец — «мишеневидный невус» [Mehregan, 1972].

Диагноз

Диагноз ставят на основании клинической картины и результатов гистологического исследования.

Следует отличать пограничный невус от себорейной кератомы, гемангиомы, базалиомы, меланомы.

Сложный (смешанный) невоклеточный невус

Синоним: дермоэпидермальный невус.

Сложные невоклеточные невусы сочетают в себе признаки пограничных и внутридермальных невусов: их клетки расположены на границе эпидермиса и дермы и в толще дермы.

Клиническая картина

Благодаря внутриэпидермальному компоненту сложные невусы обычно имеют темную окраску, из-за внутридермального компонента — приподняты над уровнем кожи и нередко напоминают бородавки. Узелки темно-коричневого, иногда почти черного, цвета. В процессе превращения сложного невуса во внутридермальный окраска может стать неравномерной. Форма куполообразная, полушаровидная, с гладкой, реже бородавчатой, поверхностью (рис. 26-15). Нередко отмечают ороговение и рост щетинистых волос. Образования локализованы на лице, коже волосистой части головы, на туловище, конечностях.

Гистология

Меланоциты расположены в базальном слое эпидермиса, в области базальной мембраны и в толще дермы, где постепенно меняют свою форму: они мономорфны, с розовой цитоплазмой, округлыми или овальными ядрами.

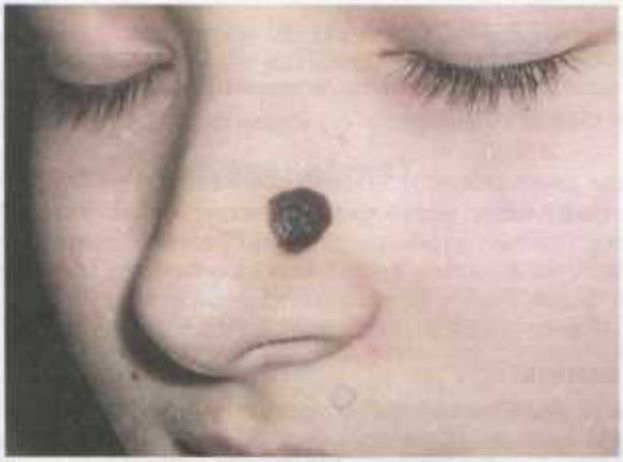


Рис. 26-15. Смешанный невоклеточный невус.

Диагноз

Диагноз устанавливают на основании клинической картины и результатов гистологического исследования.

Дифференцируют от внутридермального и пограничного невусов, гемангиомы, базалиомы, меланомы.

Невус Шпитц

Синонимы: эпителиоидный и веретеноклеточный невус, ювенильный невус, ювенильная меланома.

Американский патоморфолог Софи Шпитц описала этот невус в 1948 г. [Spitz S., 1948].

Опухоль доброкачественная, хотя обычно очень быстро растет.

Клиническая картина

Заболевание встречается в молодом возрасте. Примерно треть больных составляют дети младше 10 лет, треть — больные в возрасте 10–20 лет, и треть — старше 20 лет. После 40 лет эта патология появляется редко. Более 90% невусов — приобретенные, и появились они за несколько месяцев до обращения к врачу.

Невус Шпитц представляет собой небольшой (диаметром менее 1 см) куполообразный узелок розового, желто-коричневого или коричневого цвета с гладкой поверхностью и четкими границами. Волосы отсутствуют. Локализован на коже головы и шеи.

Гистология

Обнаруживают веретенообразные и эпителиоидные невусные клетки, иногда — с признаками атипизма. Гистологическая картина настолько напоминает меланому, что отличить эти два новообразования может только опытный патоморфолог.

Диагноз

Диагностика основана на результатах гистологического исследования препарата пораженного участка кожи.

Невус Шпитц необходимо дифференцировать от кисты сальной железы и меланомы.

Лечение

Показано широкое иссечение невуса. При неполном иссечении в 10–15% случаев возникают рецидивы. Большинство невусов Шпитц доброкачественны, меланома на их месте образуется редко.

Голубой невус

Синонимы: синий невус, меланоформный невус, синий невус Ядассона–Тише.

Голубой невус (*Naevus caeruleus*) — это приобретенное доброкачественное новообразование, которое появляется в подростковом возрасте одинаково часто у мужчин и женщин. Голубой невус почти никогда не беспокоит больных, единственная их жалоба — косметический дефект.

Клиническая картина

Голубой невус представляет собой узелок темно-синего, серого или черного цвета величиной не более 10 мм. Он имеет плоскую или полушаровидную форму, плотную консистенцию и четкие границы.

Выделяют несколько клинических форм голубого невуса:

- простой голубой невус;
- клеточный голубой невус;
- комбинированный (голубой и невоклеточный) невус.

Гистология

Определяют очаговую пролиферацию меланоцитов в сетчатом слое дермы. При простой форме обнаруживают скопления меланоцитов внутри стромы; при пролиферирующем невусе — внеклеточный меланин.

Диагноз

Диагноз устанавливают на основании клинической картины и результатов гистологического исследования.

Дифференцируют от пограничного невуса, гемангиомы, дерматофибромы, базалиомы, меланомы.

Галоневус

Синонимы: невус Саттона, невус Сеттона, центробежная приобретенная лейкодерма, лейкопигментозный невус, невус окаймленный.

Галоневус (*Halo-naevus*) — невоклеточный невус, окруженный депигментированным ободком. Депигментация обусловлена исчезновением меланоцитов из эпидермиса и снижением содержания в них меланина. Галоневусы обычно исчезают самопроизвольно, при этом пигментация периферического ободка восстанавливается в последнюю очередь.

Встречается у представителей всех рас и обоих полов, чаще в первые 30 лет жизни. Выявляют у 18–26% больных витилиго, в некоторых случаях появление невуса предшествует развитию витилиго. На патогенетическую связь этих дисмеланозов указывает и тот факт, что витилиго нередко встречается среди близких родственников больных галоневусом.

Клиническая картина

Галоневус представляет собой коричневый узелок диаметром около 5 мм (невоклеточный невус), окруженный четко очерченным депигментированным или гипопигментированным ободком. Ширина ободка в 2–3 раза превышает размеры гиперпигментированного узелка. Очертания правильные, округлые или овальные. Обычно на коже выявляют 5–6 элементов на любом участке кожного покрова, но чаще — на коже туловища.

Стадии развития:

- появление депигментированного ободка вокруг невоклеточного невуса (продолжается несколько месяцев; депигментации может предшествовать легкая эритема);
- исчезновение невоклеточного невуса (от нескольких месяцев до нескольких лет);
- исчезновение депигментированного ободка (от нескольких месяцев до нескольких лет).

Гистология

В центральной части галоневуса определяют участки смешанного или внутридермального невуса; по периферии, в зоне депигментации, — смешанный лимфоплазмоцитарный инфильтрат в дерме с полным или частичным отсутствием меланоцитов в эпидермисе.

Диагноз

Диагноз ставят на основании клинической картины и результатов гистологического исследования.

Следует дифференцировать от витилиго, истинной и ложной лейкодермы и гемангиомы.

Невус Оты

Синонимы: меланоз глазокожный, невус темно-синий глазнично-верхнечелюстной.

Невус Оты (*Ota naevus*) — это нарушение пигментации в зоне иннервации глазного и верхнечелюстного нервов (первой и второй ветвей тройничного нерва). Часто встречают у представителей монголоидной расы, например, в Японии — у 1% амбулаторных больных. Невус Оты описан у негров и уроженцев Юго-Восточной Азии, изредка он возникает у белых. Невус бывает врожденным, но не наследуется; чаще всего он возникает в раннем детстве или в период полового созревания. В отличие от монгольского пятна, невус Оты сохраняется до конца жизни. Меланома на его месте развивается редко.

Клиническая картина

Невус Оты представляет собой синевато-серое неравномерно окрашенное пятно на одной стороне лица. Он может быть едва заметным или ярким. Для невуса характерны неправильные очертания и нечеткие границы. Синий оттенок обусловлен скоплением меланоцитов в дерме. Вместе с кожей отмечают гиперпигментацию твердого нёба, конъюнктив, склеры и барабанной перепонки (рис. 26-16).



Рис. 26-16. Невус Оты.

Гистология

Гистологическая картина соответствует внутридермальному или (реже) голубому невусу.

Диагноз

Диагноз ставят на основании клинической картины и результатов гистологического исследования, дифференцируя от гемангиомы, гематомы, базальноклеточного рака.

Невус Ито

Невус Ито (*Ito naevus*) — пигментный невус, часто сочетающий в себе типичные признаки невуса Оты (или без них) и локализованный в надключичной и лопаточной области, спонтанно не регрессирует.

Гистология

Гистологическая картина соответствует внутридермальному или (реже) голубому невусу.

Диагноз

Диагноз ставят на основании клинической картины и результатов гистологического исследования.

Невус Беккера

Синонимы: пигментный волосяной эпидермальный невус, меланоз Беккера.

В 1949 г. S.W. Becker описал сочетание меланоза и гипертрихоза по ходу расположения линейного невуса.

В 50% случаев заболевание начинается до 10 лет, мужчины болеют в 5 раз чаще.

Клиническая картина

Невус Беккера представляет собой очаг крупных размеров, неравномерной окраски, от желто-коричневой до коричневой, нередко с бородавчатой поверхностью, четкими границами неправильных очертаний. В большинстве случаев отмечают усиленный рост длинных пигментированных и жестких волос. Расположен на любом участке кожного покрова, преимущественно линейно. Ни спонтанная инволюция, ни малигнизация для невуса Беккера не характерны.

Гистология

Гистологическая картина соответствует таковой при пограничном невусе.

Папилломатозный невус

Папилломатозный невус возникает у лиц обоего пола в детском, подростковом или юношеском возрасте на любом участке тела, но чаще всего — на коже волосистой части головы.

Клиническая картина

Характерны неровная, бугристая поверхность, напоминающая папиллому, чаще большие размеры (до детской ладони), обычно неправильные очертания. Цвет невуса широко варьирует от цвета нормальной кожи до грязно-буроватого, иногда с розоватым оттенком, реже бывает сильно пигментированным, темно-коричневым или даже черным. В большинстве случаев существует с рождения, растет постепенно и очень медленно.

Диагноз

Диагноз основан на клинической картине и результатах гистологического исследования. Следует отличать от вульгарной бородавки, папилломы, красного плоского лишая, реактивных разрастаний сосочков эпидермиса.

Диспластический невус

Синонимы: атипический невус, невус Кларка, атипичное родимое пятно.

Диспластический невус — это приобретенное пигментное образование, гистологически представленное беспорядочной пролиферацией полиморфных атипичных меланоцитов. Он возникает на чистой коже или как компонент сложного невоклеточного невуса. Диспластический невус обладает характерными клиническими и гистологическими признаками, отличающими его от приобретенных невоклеточных невусов. Его считают предшественником поверхностно распространяющейся меланомы и рассматривают как фактор риска развития этой злокачественной опухоли.

Диспластический невус встречается у 5% белого населения. Данных о его распространенности среди представителей негроидной и монголоидной рас нет. У японцев встречается очень редко. Его обнаруживают практически у всех больных с семейной меланомой и у 30–50% больных со спорадической меланомой. Одинаково часто поражает как мужчин, так и женщин.

Диспластические невусы, как правило, появляются позже, чем приобретенные невоклеточные невусы, — незадолго до начала полового созревания, и продолжают появляться на протяжении многих лет до самой старости. Для них нехарактерна инволюция (по крайней мере, такие случаи встречаются гораздо реже, чем у приобретенных невоклеточных невусов). В отличие от диспластического невуса, приобретенные невоклеточные невусы никогда не появляются у пожилых людей, а образовавшиеся ранее в пожилом возрасте исчезают.

Считается, что развитию диспластического невуса способствует инсоляция, тем не менее их часто обнаруживают на участках тела, всегда скрытых от солнечных лучей, например на коже волосистой части головы и в промежности. Многие диспластические невусы трансформируются из сложного невоклеточного невуса, реже из пограничного.

Диспластические невусы бывают спорадическими и семейными. В последнем случае заболевание называют синдромом диспластических невусов. При этом у других членов семьи даже при отсутствии у них невусов риск развития меланомы повышен.

Клиническая картина

Диспластические невусы представляют собой участок пигментации со слегка возвышающимся узелком (как правило, в центре элемента), имеющие вид «яичницы-глазуньи» или «мишени». Поверхность узелка может быть гладкой или бородавчатой; окраска неравномерная и характеризуется наличием оттенков коричневого, рыжеватого и светло-красного. Размеры диспластических невусов обычно больше, чем приобретенных невусов, и достигают размеров более 6 мм. Невусы обычно правильных округлых или овальных очертаний, с нечеткими границами (рис. 26-17). Количество невусов может быть различ-



Рис. 26-17. Диспластический невус.

ным. Чаще локализованы на туловище, верхних и нижних конечностях, на голенях, тыльной поверхности стоп, ягодицах, реже — на лице.

Гистология

В эпидермисе отмечают явления акантоза, дисплазию и пролиферацию меланоцитов, в дерме — лимфоплазмоцитарные инфильтраты.

В зависимости от состояния меланоцитов выделяют три степени их дисплазии:

- I степень — в базальном слое эпидермиса меланоциты с незначительной атипией располагаются «цепочкой»;
- II степень — меланоциты с незначительной атипией образуют скопления в акантотических тяжах эпидермиса в виде «ласточкиных гнезд», «медовых сот»;
- III степень — меланоциты со значительной атипией расположены диффузно в базальном и шиповатом слоях эпидермиса.

В отличие от меланомы, при диспластических невусах отсутствует инвазия в поверхностные слои эпидермиса.

Диагноз

Дифференциальная диагностика основана на клинической картине: асимметричное увеличение, неравномерная пигментация, появление прерывистых границ, наличие ареола анемии или гиперпигментации по периферии, «ощущение» невуса (легкий зуд, парестезии), уплотнение невуса при пальпации — и данных гистологического исследования.

Диспластический невус следует отличать от других меланоцитарных невусов, гемангиомы, меланомы, базалиомы, ихтиоза, себорейного кератоза.

Лечение

При росте элемента и увеличении степени дисплазии показано широкое оперативное иссечение невуса с последующим наблюдением у онколога.

Прогноз: диспластический невус трансформируется в поверхностно распространяющуюся меланому.

Врожденный невоклеточный невус

Врожденный невоклеточный невус — доброкачественное пигментное новообразование, состоящее из невусных клеток, производных меланобластов, и способное трансформироваться в меланому.

Обнаруживают, как правило, при рождении у 1% новорожденных независимо от пола. В некоторых случаях невусы становятся видимыми только через несколько недель или через год после рождения. Такие новообразования называют поздними врожденными невусами.

Клиническая картина

В зависимости от размера образования различают мелкие (до 1,5 см в диаметре), крупные (более 1,5 см) и гигантские врожденные невусы, занимающие целую анатомическую область или большую ее часть. Любой из них, независимо от размера, может стать предшественником меланомы.

Мелкие и крупные врожденные невоклеточные невусы представляют собой плоский узелок, незначительно возвышающийся над поверхностью кожи, правильных или неправильных очертаний, с четкими или нечеткими границами. Цвет светло- или темно-коричневый с мелкими темными вкраплениями на более светлом фоне. Поверхность невуса может быть гладкой или морщинистой, бугристой, дольчатой, покрыта сосочками. Локализация любая.

Необходимо дифференцировать приобретенные невусы от диспластических. Диспластические невусы клинически очень похожи на мелкие врожденные невусы, но при постановке диагноза имеет значение время появления новообразования.

Прогноз: риск развития меланомы при мелком невусе составляет 1–5%, при крупном — 6,3%.

Гигантский врожденный невоклеточный невус занимает поверхность кожи целой анатомической области (туловище, конечности, голова или шея) или большую ее часть. Представляет собой плоскую «бляшку» с обычно четкими границами различных очертаний, приподнятую над уровнем кожи. Кожный рисунок нарушен. На поверхности невуса часто обнаруживают узелки и грубые, темные волосы. Вокруг основного очага нередко располагаются невусы-сателлиты. Локализован симметрично либо монолатерально.

Гистология

Определяют расширение капилляров сосочкового слоя дермы, клеточные элементы веретенообразной формы, расположенные перпендикулярно к поверхности («симптом идущего дождя»); отдельные крупные многоядерные клетки.

Диагноз

Постановка диагноза не вызывает затруднений, основана на характерной клинической картине и результатах гистологического исследования после операционной биопсии. Иногда, при незначительном возвышении невуса над уровнем кожи, необходимо дифференцировать от невуса Беккера.

Лечение

При росте, травматизации элемента показано широкое оперативное иссечение опухоли.

Прогноз: у 1/3 больных в первые 3–5 лет жизни возможно развитие меланомы.

Меланоз предраковый ограниченный Дюбрея

Меланоз предраковый ограниченный Дюбрея (*Melanosis circumscripta praecancerosa Dubreuilh*) впервые был описан T. Hutchinson в 1892 г., подробное описание было сделано M.W. Dubreuilh в 1894 г.

Правильнее это новообразование называть не предраковым, так как опухоль неэпителиального происхождения, а предопухолевым меланозом. Очаг поражения возникает обычно у лиц старше 30 лет преимущественно на открытых участках кожного покрова (лицо, шея, тыльная сторона кистей), но может развиться на любом участке кожи и слизистых оболочках рта (у лиц более молодого возраста). Женщины болеют чаще, чем мужчины.

Клиническая картина

Меланоз Дюбрея обычно начинается с маленького коричневого пигментного очага с периферическим ростом. Клинически зрелый очаг имеет нечеткие границы и неровную поверхность темно-коричневого, местами черного цвета, более насыщенного, чем цвет пигментных невусов (рис. 26-18). Кожный рисунок над очагом поражения усиливается и становится более грубым. Возможно появление элементов, напоминающих старческую бородавку, иногда развивается атрофия, гиперкератоз, плоский папилломатоз с усилением пигментации по периферии очага. Воспалительные явления крайне редки. Размер очагов от 2–3 см до 5–6 см в диаметре. Многие авторы считают меланоз Дюбрея не столько «меланоопасным», сколько непосредственно «предмеланомным» [Венкей Т., Шугар Я., 1962; Трапезников Н.Н., Яворский А.В., 1972].



Рис. 26-18. Меланоз Дюбрея.

Гистология

Гистологически в эпидермисе обнаруживают скопления меланоцитов, в том числе атипичных. При вертикальном росте опухоли меланоциты проникают в сосочковый слой дермы, является признаком злокачественной меланомы. Следует подчеркнуть, что получение биоптата для гистологического исследования допустимо лишь при тотальном иссечении опухоли.

Диагноз

Диагноз ставят на основании клинической картины и результатов гистологического исследования.

Предраковый меланоз Дюбрея следует дифференцировать от бородавчатой формы пигментного родимого пятна, пигментной формы базалиомы, себорейного кератоза, злокачественной меланомы.

Одним из методов дифференциальной диагностики злокачественного перерождения служит радиоизотопное исследование. После приема пациентом препарата, меченного радиоактивным фосфором ^{32}P, определяют содержание изотопа в тканях кожи: в опухоли его накапливается в несколько раз больше, чем в симметричном участке здоровой кожи [Паршикова С.М., Яворский В.В., 1979].

Лечение

При локализации опухоли на туловище или конечностях показано ее широкое иссечение с захватом здоровой кожи на 2 см. Если меланоз развивается на лице, возможна близкофокусная рентгенотерапия, вапоризация CO_2 лазером.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ КОЖИ

Меланома злокачественная

Меланома злокачественная (*Melanoma malignum*) представляет собой опухоль меланоцитарного происхождения. Впервые описана в 1806 г. Рене Лаэннеком.

Это наиболее злокачественная опухоль человека, поэтому клиническая диагностика меланомы и ее отличие от меланоцитарных невусов имеет чрезвычайно важное практическое значение. В отличие от других злокачественных опухолей кожи, морфологическое подтверждение диагноза в большинстве случаев носит ретроспективный характер.

Меланома встречается у лиц в возрасте 30–60 лет, но может быть обнаружена и в более раннем возрасте.

Клиническая картина

Опухоль может появиться на любом участке кожного покрова и слизистых оболочек, на ногтевом ложе, в области глаз, как на внешне неизмененной коже, так и в зоне пигментного невуса или предракового меланоза Дюбрея.

Вначале большинство меланом растет в пределах эпидермиса (фаза радиального роста, преинвазивная стадия), затем прорастает в дерму (фаза вертикального или инвазивного роста). Путями метастазирования являются кровеносные и лимфатические сосуды дермы.

Выделяют три формы меланомы:

- поверхностно распространяющаяся;
- меланома типа «злокачественного лентиго»;
- узловатая меланома.



Рис. 26-19. Поверхностно распространяющаяся меланома.



Рис. 26-20. Лентиго-меланома.

Поверхностно распространяющаяся форма меланомы развивается на внешне неизмененной коже в виде пятна или небольшого плоского «узелка» темно-бурого или черного цвета диметром 1–3 мм. Очаг растет и, постепенно уплотняясь, приобретает полушаровидную форму; поверхность становится бугристой, легко травмируется и кровоточит (рис. 26-19). Нередко рост опухоли сопровождается субъективными ощущениями, в ряде случаев он может приостанавливаться на некоторое время, но определить продолжительность временного «покоя» опухоли бывает трудно. Уже на ранней стадии новообразование может давать метастазы в регионарные лимфатические узлы.

Форма «злокачественного лентиго» развивается на месте меланоза Дюбрея. При этом отмечают неравномерный рост очага по плоскости по типу «географической карты» с усилением пигментации и миграцией пигмента по периферии и в центре. Под участком измененной пигментации наблюдают плоские внутрикожные инфильтраты, несколько возвышающиеся над плоскостью меланоза (рис. 26-20).

Узловатая меланома представлена плотной, бугристой опухолью, с быстрым эндо- и экзофитным ростом. Ее поверхность изъязвляется, кровоточит и покрывается корками. Вокруг отмечают элементы черного цвета — метастатические очаги (рис. 26-21).

Все формы меланомы дают метастазы в регионарные лимфатические узлы, в кожу, а также во внутренние органы.



Рис. 26-21. Узловатая меланома.

Гистология

Злокачественная меланома характеризуется резко выраженным поли-

морфизмом, атипией клеточных элементов, которые могут напоминать эпителиальные клетки (меланокарцинома) или иметь вытянутую форму и переплетаться, создавая гистологическую картину, сходную с таковой при саркоме.

Диагноз

Болезнь диагностируют на основании клинических данных, результатов цитологического, гистологического, радиоизотопного (^{32}P) исследований, а также по экскреции с мочой фенольных кислот (при метастазировании).

Злокачественную меланому дифференцируют от пигментированной базалиомы, себорейного кератоза, пиогенной гранулемы, ангиофибромы, гистиоцитомы.

При подозрении на меланому больной должен быть направлен к онкологу. Какие-либо диагностические манипуляции (биопсия, экскориация или пункция для цитологического исследования) недопустимы.

Лечение

Лечение проводят в онкологическом учреждении. Применяют широкое иссечение очага поражения с захватом здоровой кожи на 5 см, экстирпацию лимфатических узлов, рентгенохимиотерапию.

Профилактика меланомы заключается прежде всего в предотвращении травматизации пограничных пигментных невусов, своевременной диагностике клинических изменений в зоне пигментного невуса, ранней диагностике и лечении предракового меланоза Дюбрея, а также в выявлении очага меланомы в более ранние сроки его развития. Важна защита кожи от инсоляции.

Рак базально-клеточный

Синонимы: базалиома, эпителиома эритематозная множественная Литтла, карциноид кожный, язва разъедающая.

Считают, что первое описание базально-клеточного рака кожи принадлежит A. Jacob (1872). L. Nekam (1901) предложил термин «базалиома», а E. Krompecher (1903) доказал ее эпителиальное происхождение.

Базалиома является наиболее распространенным эпителиальным новообразованием кожи и составляет, по данным различных авторов, 45–90% всех злокачественных эпителиальных опухолей кожи.

Заболевание возникает преимущественно у лиц старше 50 лет, но имеются сведения о наблюдаемых случаях развития опухоли и у лиц более молодого возраста [Milstone E.B., Helwig E.B., 1973; Hernander-Perez E., 1975]. Базально-клеточный рак возникает одинаково часто как у мужчин, так и у женщин.

В 80–90% случаев опухоль локализована на открытых участках кожного покрова: на лице, шее, на коже волосистой части головы [Головин Р.И., 1958; Шанин Н.П., 1969; Апатенко А.К., 1973; Пачес А.И., 1983; Coute A. et al., 1982].

Этиология и патогенез базалиомы неизвестны. Опухоль развивается вследствие длительной инсоляции, а также как результат перерождения позднего лучевого дерматита, пигментной ксеродермы и диспластической формы эпидермодисплазии Левандовского–Лутца [Шанин А.П., 1969; Gaughan L.J. et al., 1969; Margolos M.H., 1970].

В патогенезе базалиомы важную роль играют иммунные нарушения [Белецкая А.В. и др., 1982; Беренбейн Б.А. и др., 1983; Коган М.Г. и др., 1986; Epstein E., 1973].

H. Schubert и соавт. [1979] пришли к выводу, что приблизительно у 40% больных базалиомой в течение 10 лет возникают еще одна или несколько опухолей.

Как правило, базалиома не дает метастазов, за исключением редких случаев — при резистентных к терапии инфильтративно-язвенных формах опухоли [Mikhail G.R. et al., 1977].

Клиническая картина

Различают поверхностную, опухолевую, язвенную, пигментную и склеродермоподобную формы базалиомы [Апатенко А.К., 1973; Фалалеев Г.Ф., 1975; van Scott E.J., 1979; Lever W.F., Schaumburg-Lever G., 1983].

Поверхностная форма базалиомы имеет вид отграниченного очага поражения овальной, округлой или неправильной формы. По периферии наблюдают мелкие, плотные, поблескивающие при боковом освещении опухолевидные элементы, сливающиеся между собой и образующие приподнятый над поверхностью кожи валикообразный край с незначительным западением в центре. Цвет опухоли со временем приобретает темно-розовую, коричневатую, сероватую, а при пигментных формах — синеватую, фиолетовую или темно-коричневую окраску (рис. 26-22). Подобные очаги поражения могут быть одиночными или множественными. Как вариант поверхностной формы выделяют саморубцующуюся, или педжетоидную, базалиому с характерным периферическим ростом очага поражения, в центре которого формируется зона атрофии, а по периферии — цепочки мелких, плотных, опалесцирующих опухолевидных элементов. Такие очаги могут достигать значительной величины (5–7 см в диаметре и более).

При опухолевой форме базалиомы возникает одиночный элемент, постепенно (в течение нескольких лет) увеличивающийся, достигая 1,5–2 см в диаметре. Патологический очаг имеет округлые очертания, бледно-розовую или застойно-розовую окраску. Поверхность такой опухоли может быть гладкой, с выраженными телеангиэктазиями; в некоторых случаях центральная часть опухоли покрыта сероватыми плотными чешуйками. Иногда опухолевидное образование значительно выступает над поверхностью кожи, располагаясь на ножке (так называемый фиброэпителиальный тип). Если таких образований несколько, они могут сливаться, образуя конгломерат (конглобированная форма базалиомы) (рис. 26-23).

Язвенная форма базалиомы может возникнуть как первичный вариант опухоли или быть следствием дальнейшего развития поверхностной либо опухолевой



Рис. 26-22. Базально-клеточный рак; поверхностная форма.

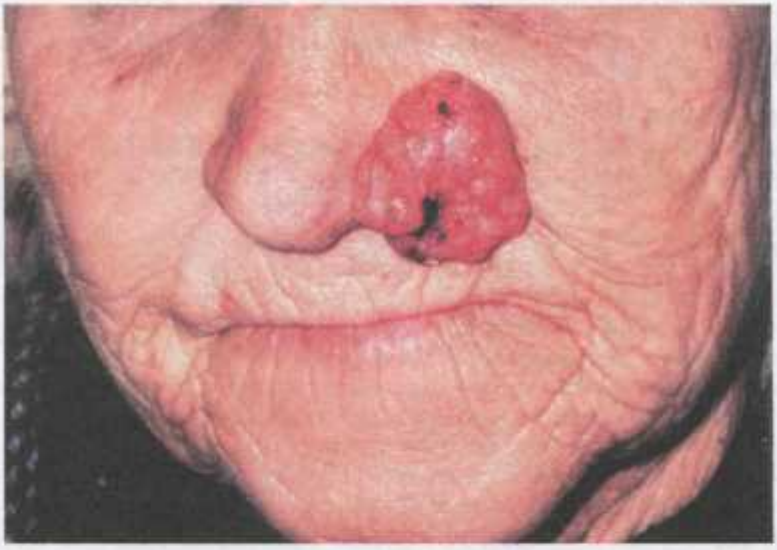


Рис. 26-23. Базально-клеточный рак; крупноузелковая форма.

формы новообразования. Для нее характерны небольших размеров кратерообразное изъязвление и массивное, спаянное с подлежащими тканями, основание, которое значительно больше самой язвы. Такую форму язвенной базалиомы выделяют под названием «ulcus rodens». Опухоль разрушает подлежащие ткани, растет вглубь и по периферии. Иногда язвенная форма базалиомы сопровождается папилломатозными, бородавчатыми разрастаниями и характеризуется интенсивным эндо- и экзофитным ростом (рис. 26-24). При локализации в области глаз, висков опухоль может привести к летальному исходу.

Пигментная форма базалиомы отличается диффузной пигментацией очага поражения (рис. 26-25).

Достаточно редкая склеродермоподобная базалиома имеет вид плотной белесоватой бляшки с несколько приподнятыми краями. Обычно такая форма базалиомы развивается очень медленно, растет по периферии, в центральной части возможно наличие телеангиэктазий.



Рис. 26-24. Базально-клеточный рак; опухолево-язвенная форма.



Рис. 26-25. Базально-клеточный рак; пигментная форма.

Гистология

Гистологически обнаруживают опухолевые клетки, напоминающие базальные клетки эпидермиса. Это сходство особенно заметно в периферической зоне, где они расположены в виде частокола, отличаясь от базальных клеток эпидермиса крупными, интенсивно окрашенными ядрами и отсутствием межклеточных отростков. В зависимости от особенностей строения выделяют следующие типы опухоли [Головин Д.И., 1958; Апатенко А.К., 1973; Вихерт А.М. и др., 1973; Lever W.F., 1958]:

- солидный;
- кистозный;
- аденоидный;
- базалиома с пилоидной дифференцировкой;
- с сальной дифференцировкой;
- с плоскоэпителиальной дифференцировкой;
- опухоль сложного строения.

Диагноз

При постановке диагноза учитывают совокупность клинических, цитологических и гистологических данных.

Необходимо дифференцировать различные клинические формы базалиомы (поверхностная, пигментная, склеродермоподобная, опухолевая и язвенная) и учитывать характер очагов поражения (множественный или солитарный).

Поверхностную солитарную форму базалиомы дифференцируют от себорейного кератоза, красной волчанки, болезни Боуэна; поверхностную множественную — от диссеминированной формы липоидного некробиоза, синдрома Гольтца–Горлина.

Склеродермоподобную форму базалиомы следует отличать от ограниченной склеродермии, атрофодермии Пазини–Пьерини, склеротического атрофического лихена.

Пигментную форму базалиомы следует дифференцировать от предракового меланоза Дюбрея и злокачественной меланомы; опухолевую солитарную форму — от кератоакантомы, некротизирующейся эпителиомы Малерба, эккринной спираденомы, ороговевающего плоскоклеточного рака, эозинофильной гранулемы и лимфоцитомы; опухолевую множественную форму — от трихоэпителиомы и цилиндромы.

Язвенную форму базалиомы следует отличать от плоскоклеточного рака кожи и болезни Боуэна.

Лечение

При диагнозе «базально-клеточный рак кожи» используют различные подходы.

- Оперативное лечение:
  - хирургическое иссечение очагов;
  - удаление опухолей с помощью лазера;
  - электрохирургия;
  - радиоволновое иссечение.
- Местная химиодеструкция:
  - инъекции проспидина*, интерферона;
  - нанесение фторурациловой, фторафуровой*, колхаминовой* (демеколцин) мазей.
- Криодеструкция.
- Системная химиотерапия:
  - проспидин* внутримышечно или внутривенно по 50 мг, постепенно увеличивая дозу до 100–200 мг/сут, на курс 3–4 г [Беренбейн Б.А. и др., 1983; Коган М.Г., 1986];
  - внутривенное введение блеомицина (по 15 мг 2 раза в неделю, на курс 0,3–0,4 г) [Фалилеев Г.Ф., 1975].

По данным Ф. Фалилеева [1975], хорошие результаты также дает использование близкофокусной терапии, внутритканевой гамма-терапии и электронной терапии с энергией излучения 15 МэВ.

Однако наиболее эффективно сочетание хирургических методик (операционная биопсия и удаление в пределах здоровых тканей) с системной терапией [Беренбейн Б.А. и др., 1983; Коган М.Г., 1986; van Scott E.J., 1979; Дубенский В.В., Гармонов А.А., 2001].

Независимо от методов лечения рецидивы базалиомы возникают приблизительно у 8–10% больных, а при лечении рецидивирующих опухолей — у 30–40% [Fleming R., 1984].

Профилактика базалиом заключается в защите кожных покровов от ультрафиолетового облучения и длительного травмирования одних и тех же участков кожи. Рекомендовано использование защитных кремов: «Луч», «Щит» (фабрика «Свобода»), «Ахромин» («Alen Mak», Болгария), «Антгелиос» («LA ROCHE-POSAY», Франция) и др.

Больные базалиомой должны находиться под диспансерным наблюдением на протяжении не менее 5 лет. При наличии на производстве факторов, провоцирующих развитие базалиомы (источники излучения, повышенная инсоляция, химические канцерогенные вещества и др.), больным необходимо сменить место работы.

Синдром невоидной базально-клеточной эпителиомы

Синоним: синдром невобазацеллюлярный, невобазалиома, синдром Гольтца–Горлина.

Синдром невоидной базально-клеточной эпителиомы — это наследственно обусловленное заболевание, передающееся по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью [Michel M., 1968]. W.F. Lever, G. Schaumburg-Lever [1983] обращают внимание на тот факт, что множественные базалиомы при этом синдроме не имеют каких-либо особенностей, отличающих их от обычной базалиомы, даже в период ранней, невоидной, стадии, когда опухолевые элементы на коже не сопровождаются инвазивным и деструктивным ростом.

Впервые невоидную форму базалиомы описал H. Jarisch в 1894 г. В 1932 г. R. Nomland обратил внимание на то, что у молодых людей множественные базалиомы невоидного характера сочетаются с другими пороками развития, а F.E. Streith в 1939 г. наблюдал больного одновременно со множественными базально-клеточными эпителиомами и врожденными кистами челюсти. Позднее, в 1951 г., W. Binkley и H.H. Johnson сообщили о больной со множественными базально-клеточными эпителиомами, существовавшими с раннего детства.

В дальнейшем R. Gorlin и соавт. [1965] при углубленном обследовании подобных больных обнаружили также изменения глаз, нарушения нервной, эндокринной систем и другие аномалии развития. Авторы определили совокупность указанных признаков как «невоидный базально-клеточный синдром».

Клиническая картина

Новообразования расположены преимущественно на лице: вокруг глаз, носа, в области лба. Характерно также наличие роговых кратерообразных пигментированных углублений в области ладоней и подошв. Подобные изменения, которые впервые описал W. Ward [1960], не встречаются при обычных множественных формах базалиомы.

Наряду с высыпаниями на коже, возникающими иногда с рождения, выявляют кисты челюстей (чаще нижней) одонтогенного происхождения, расщепление ребер, изменения глаз, нарушения нервной и эндокринной систем.

Гистология

Гистологически обнаруживают солидные, кератотические, аденоидные, кистозные и другие структуры.

Диагноз

Диагноз ставят на основании клинической картины: множественные базалиомы, сочетающиеся с кистами челюстей, изменениями ребер (раздвоение), нарушениями нервной и/или эндокринной систем — и результатов гистологического исследования.

Синдром невоидной базально-клеточной эпителиомы дифференцируют от тех же заболеваний, что и обычную базалиому (в зависимости от формы новообразования). Облегчают диагностику врожденный характер болезни, наличие одонтогенных кист челюсти, а также нарушений нервной системы и других органов.

Лечение

Лечение рекомендовано такое же, как при базально-клеточном раке кожи.

Плоскоклеточный рак

Синонимы: эпителиома плоскоклеточная, спиналиома, рак спиноцеллюлярный.

Плоскоклеточный рак (*carcinoma spinocellulare, carcinoma planocellulare*) — наиболее злокачественная опухоль среди эпителиальных новообразований кожи. По международной классификации ВОЗ [1980], различают два варианта образования плоскоклеточного рака:

- возникает на фоне актинического кератоза (метастазирует в 0,5% случаев);
- развивается в рубцовой ткани на месте ожогов, механических повреждений, рентгеновского дерматита и др. (метастазирует в 20–30% случаев).

Впервые P. Pott (1775) описал рак мошонки у трубочистов. В 1822 г. J.A. Paris высказал предположение о связи приема препаратов мышьяка с развитием рака мошонки, а J. Hutchinson (1887) наблюдал пациентов, у которых в процессе лечения препаратами мышьяка развивались множественный кератоз и плоскоклеточный рак кожи.

Плоскоклеточный рак, возникший на поврежденной солнечными лучами коже, в частности в очагах актинического кератоза, метастазирует редко — не более чем в 0,5% случаев [Lund H.Z., 1965]. В то же время частота метастазирования плоскоклеточного рака, возникшего на рубцах, в фистулах остеомиелита, составляет более 30% [Sedlin E.D., Fleming J.L., 1963], а в очагах позднего рентгеновского дерматита — примерно 20% [Martin H. et al., 1970].

Возникает чаще у мужчин старше 50 лет, преимущественно жителей южных широт.

Клиническая картина

Плоскоклеточный рак поражает открытые участки кожного покрова, подверженные постоянной травматизации, а также зоны перехода кожи в слизистую оболочку (губы, нос, аногенитальная область).

Различают две клинические формы плоскоклеточного рака: инфильтративно-язвенную и папиллярную.

Развитие инфильтративно-язвенной формы рака начинается с появления небольшого опухолевидного образование с гладкой или бугристой поверхностью, которое быстро растет и изъязвляется. Язва окружена плотным валиком и покрыта грануляциями (рис. 26-26). Плоскоклеточный рак характеризуется инвазивным ростом далеко за пределы язвы, при этом внешне опухоль растет незначительно. Новообразования папиллярной формы, также быстро растущие, имеют сосочковую поверхность желто-коричневого цвета с дольчатой структурой.

Выделяют 4 стадии клинического развития плоскоклеточного рака.

- I стадия — очаг площадью не более 2 см, подвижен; метастазы отсутствуют.
- II стадия — очаг площадью не более 2 см, не прорастает подлежащие ткани, но дает метастазы в регионарные лимфатические узлы.
- III стадия:
  - размер опухоли диаметром более 2 см, прорастает подлежащие ткани, не распространяется на кости и хрящи, метастазы отсутствуют;
  - дает метастазы в регионарные лимфатические узлы.
- IV стадия:
  - опухоль прорастает все ткани, но не сопровождается метастазами;
  - такая же опухоль, но с метастазами.



Рис. 26-26. Плоскоклеточный рак; инфильтративно-язвенная форма.

Гистология

Гистологически различают ороговевающую и неороговевающую формы плоскоклеточного рака. Для ороговевающей формы характерно разрастание эпителиальных тяжей, выраженный полиморфизм, дискомплексация и дискератоз отдельных клеток («роговые жемчужины»). При недифференцированной форме преобладают клетки с гиперхромными ядрами; пласты эпителиальных клеток в виде гнезд отшнуровываются от эпидермиса. Ороговения не наблюдают, или оно слабо выражено.

Диагноз

Во всех случаях при подозрении на плоскоклеточный рак необходимо проводить цитологические и гистологические исследования.

Необходимо дифференцировать от псевдоэпителиоматозной гиперплазии, базально-клеточного рака, болезни Боуэна.

Лечение

Используют хирургические методы (оперативное иссечение в пределах здоровых тканей, лазерная и радиоволновая хирургия), криодеструкцию, системную и местную химиотерапию, рентгенотерапию.

Для предупреждения развития плоскоклеточного рака кожи важно своевременное лечение предраковых дерматозов. Большое значение имеет защита кожи от воздействия ультрафиолетового излучения, канцерогенных факторов (как профессиональных, так и бытовых), особенно от ионизирующего излучения.

ОПУХОЛИ КОЖИ МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

В этом разделе описаны наиболее распространенные опухоли соединительнотканного происхождения, а также опухоли мышечной ткани.

Фиброма

Фиброма (*Fibroma*) — доброкачественная опухоль, исходящая из соединительной ткани, расположенная на любом участке кожного покрова как взрослых, так и детей.

Клиническая картина

Выделяют две клинические формы фибромы: твердую и мягкую.

Твердая фиброма представляет собой опухоль бледно-розового или телесного цвета с гладкой поверхностью (возможен незначительный гиперкератоз), плотной консистенции, чаще на широком основании, выступающая над уровнем кожи (рис. 26-27).

Мягкая фиброма — опухоль розово-коричневого цвета с дольчатой морщинистой поверхностью, часто локализована в складках кожи и участках наибольшего трения. Может быть одиночной или множественной, иметь вид висячих мешочкообразных элементов различной величины.



Рис. 26-27. Фиброма.

Гистология

Гистологически выявляют скопление клеток (фибробластов, фиброцитов) и коллагеновых волокон. Выраженная сеть коллагеновых волокон определяет плотность фибромы.

Диагноз

Диагностика основана на характерной клинической картине и результатах гистологических исследований.

Дифференцируют от пигментных невусов, дерматофибромы, вульгарной бородавки.

Дерматофиброма

Дерматофиброма (*Dermatofibroma*) — доброкачественная опухоль соединительной ткани, в большинстве случаев возникает у женщин на коже верхних и нижних конечностей, но может развиться на любом участке кожного покрова.

Клиническая картина

Представляет собой глубоко залегающую доброкачественную опухоль из соединительной ткани темно-коричневого цвета; имеет вид втянутого или полушаровидно выступающего образования небольшой величины (от 2–3 мм до 1–2 см) и плотной консистенции.

Гистология

Характерны скопление расположенных в различном направлении зрелых и молодых коллагеновых волокон и фибробластов, обилие мелких кровеносных капилляров и отечный эндотелий. В некоторых дерматофибромах отмечают скопление гистиоцитов, в связи с чем ее также называют гистиоцитомой.

Диагноз

Диагностика основана на характерной клинической картине и результатах гистологических исследований.

Дифференцируют от пигментных невусов, фибромы, вульгарной бородавки, кератоакантомы.

Лечение

При диагнозах «фиброма» и «дерматофиброма» отдают предпочтение хирургическому лечению, в том числе электро- и радиоволновой эксцизии с возможностью операционной биопсии.

Дерматофибросаркома выбухающая Дарье–Феррана

Впервые как самостоятельная форма заболевание описано в 1924 г. J. Darier и M. Ferrand. Термин «выбухающая дерматофибросаркома» предложен E. Hoffmann в 1925 г.

Клиническая картина

Местноинвазивная мезенхимальная опухоль, возникающая чаще у мужчин в области плечевого пояса или на груди.

Заболевание представлено, как правило, одиночным опухолевидным образованием, иногда значительно выступающим над поверхностью кожи, имеющим гладкую или бугристую поверхность, размером до 3–7 см и более. Иногда возникает несколько опухолей, которые могут сливаться в крупные конгломераты. Опухоль имеет цвет нормальной кожи или цианотическую окраску; иногда изъязвляется.

Выбухающая дерматофибросаркома растет медленно, невосприимчива к терапии. После иссечения возможны рецидивы, иногда спустя десятки лет.

Гистология

Гистологически опухоль расположена глубоко в дерме, проникает в подкожную клетчатку. Характерно наличие клеток с крупными ядрами, атипичными митозами, разрастанием коллагеновых волокон.

Диагноз

Диагностируют на основании клинической картины и результатов гистологического исследования.

Выбухающую дерматофибросаркому Дарье–Феррана следует дифференцировать от цилиндромы, плоскоклеточного рака, опухолевой стадии грибовидного микоза.

Лечение

Лечение хирургическое: возможно оперативное иссечение и электро- или радиоволновая эксцизия с операционной биопсией.

Лейомиома

Лейомиома (*Leiomyoma*) — доброкачественная опухоль, исходящая из гладких мышечных волокон.

Клиническая картина

Выделяют три разновидности лейомиомы:

- множественные лейомиомы (развиваются из мышц, поднимающих волос);
- солитарные лейомиомы половых органов и сосков молочных желез;
- ангиолейомиомы (возникают из мелких сосудов кожи).

Лейомиомы, развивающиеся из гладких мышц, поднимающих волос, представляют собой мелкие, диаметром 3–5 мм, округлые или овальные опухолевидные элементы с гладкой поверхностью, цвета нормальной кожи или розового, плотные, резко болезненные при пальпации. В большинстве случаев элементы множественные, расположены на коже туловища и конечностей, имеют тенденцию к группировке.

Солитарные лейомиомы обычно более крупных размеров.

Наиболее часто встречается ангиолейомиома. Это одиночная опухоль с неизмененной или красновато-синюшной поверхностью, слегка возвышается над кожей и, как правило, расположена на конечностях (в основном вблизи суставов). Она менее болезненна, чем множественные лейомиомы. Заболевание может быть наследственным.

Гистология

Гистологически обнаруживают хорошо отграниченную опухоль, состоящую из толстых пучков мышечных волокон, окруженных соединительнотканной прослойкой. Между опухолью и эпидермисом отмечают большое количество расширенных кровеносных и лимфатических сосудов (Цветкова Г.М., Мордовцев В.Н., 1986).

Диагноз

При диагностике учитывают характерную клиническую картину и результаты гистологического исследования.

Лейомиому, исходящую из мышц, поднимающих волос, следует дифференцировать от сирингомы, а ангиолейомиому — от кавернозной гемангиомы.

Лечение

Хирургическое лечение (иссечение) и электро- или радиоволновая эксцизия с операционной биопсией. Для снятия болевого симптома при множественной лейомиоме рекомендовано использование блокаторов медленных кальциевых каналов [Piccolino E.C. et al., 1986].

ОПУХОЛИ КРОВЕНОСНЫХ И ЛИМФАТИЧЕСКИХ СОСУДОВ

Гемангиома

Гемангиома (*Haemangioma*) — доброкачественная опухоль, развивающаяся из кровеносных сосудов.

В зависимости от вида пораженных сосудов, выделяют следующие формы гемангиомы:

- капиллярную;
- артериальную;
- артериовенозную;
- кавернозную.

Клиническая картина

Капиллярная гемангиома педставлена пятнами различного диаметра, от яркорозового до синюшно-багрового цвета, незначительно выступающими над уровнем кожи. Вариант таких гемангиом — телеангиэктазии («сосудистые звездочки», «гемангиома паукообразная»), при которых от пятна расходятся в сторону лучи-паутинки. Капиллярные гемангиомы могут быть врожденными, активно расти и рецидивировать в течение 1-го года жизни.

Артериальная гемангиома представляет собой четко отграниченное пятно от бледного до насыщенно-розового цвета; при поверхностной локализации опухоли отмечают пульсацию. Возможен вариант ветвистой артериальной гемангиомы, распространяющейся в межмышечное пространство. При этом наблюдают увеличение объема конечностей [Шанин А.П., 1969].

Артериовенозную форму отличает большая площадь поражения (до 10 см в диаметре), поверхностное расположение, синюшно-багровый цвет, извилистые пучки сосудов, истончение и легкая кровоточивость, которая может появляться самопроизвольно или при травмировании. По периферии можно заметить пульсацию сосудов.

Кавернозная форма появляется у новорожденных и увеличивается по мере роста ребенка. Имеет вид одиночного образования дольчатого строения синюшно-багрового цвета, выступающего над уровнем кожи по типу «тутовой ягоды». Чаще расположена на коже волосистой части головы, лица, шеи, мошонки, в паховых складках. Может самопроизвольно регрессировать [Ehringheus C., Doniaier H., 1986].

Гистология

Гистологическая картина представлена пролиферацией сосудов, строение которых характеризует тип опухоли (артериальная, кавернозная, артериовенозная или капиллярная). При поверхностных гемангиомах определяют выпячивания и полости, которые могут быть окружены капсулой с развитием фиброзной ткани.

Диагноз

Диагноз ставят на основании характерной клинической картины, данных диаскопии (отток крови при надавливании предметным стеклом на капиллярную гемангиому), дермоскопии. В некоторых случаях выполняют пункционную или открытую биопсию с последущим гистологическим исследованием, обзорную

рентгенографию с контрастированием (при обширных сосудистых опухолях лица, шеи, конечностей) и ультразвуковое исследование (допплерография).

Гемангиомы следует дифференцировать от лимфангиом, ангиокератомы мошонки и вульвы Фордайса, невоидной ангиокератомы пальцев Мибелли, диффузной ангиокератомы туловища Фабри, пигментных невусов, болезни Ослера–Рандю, меланомы и синдромов: Миллеса, Лауфорда, Ширмера, Гиппеля–Линдау и др.

Лечение

При лечении гемангиом необходимо учитывать их локализацию, размеры и разновидность. Выделяют консервативные, оперативные и консервативно-оперативные методы лечения. К консервативному воздействию относят склерозирующую терапию с использованием химических средств, криотерапию, электрокоагуляцию, лазеродеструкцию (CO_2, неодимовый лазер и др.), вапоризацию с помощью радиоволн, гормональную терапию, ультразвуковое лечение, локальную гипертермию с помощью сверхвысокочастотных волн и др.

Под оперативным лечением понимают хирургическое удаление сосудистого образования.

Консервативно-хирургическое лечение обширных гемангиом включает обшивание и прошивание гемангиом в сочетании со склерозированием; хирургическую «татуировку» плоских гемангиом; интраоперационную эмболизацию сосудов в месте локализации опухоли с последующей сверхвысокочастотной гипертермией (в области головы, шеи).

Ангиокератомы

Ангиокератомы (*Angiokeratoma*) — группа редких заболеваний кожи, характеризующихся избыточным разрастанием кровеносных сосудов и реактивными изменениями эпидермиса (акантоз, гиперкератоз). Впервые описано V. Mibelli в 1889 г.

Выделяют четыре клинические формы поражений:

- ангиокератома туловища Фабри;
- ангиокератома невоидная пальцев Мибелли;
- ангиокератома ограниченная туловища;
- ангиокератома мошонки и вульвы Фордайса–Саттона.

Этиология заболевания до конца не известна, однако для болезни Фабри установлено наследственное нарушение липидного обмена. В развитии других форм заболевания некоторые авторы отмечают роль туберкулезной интоксикации.

АНГИОКЕРАТОМА ДИФФУЗНАЯ ТУЛОВИЩА ФАБРИ

Ангиокератома диффузная туловища Фабри (болезнь Фабри, болезнь Андерсена–Фабри) впервые описана J. Fabry (1898) и W. Anderson (1898). Заболевание представляет собой наследственное, сцепленное с Х-хромосомой, рецессивное нарушение обмена гликосфинголипидов, обусловленное снижением активности фермента лизосомной α-галактозидазы А и, как следствие, накоплением в тканях и органах (мозг, периневрий периферических нервов, сердце, печень, кожа, почки, поджелудочная железа, легкие, лимфатические узлы, мышечная ткань) церамидтригексозида. Вместе с тем некоторые авторы указывают на дефект и другого фермента — L-фукозидазы, что приводит к отложению в тканях (в основном в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов) фукоз и, как следствие, к нарушению структуры и функций многих органов.

Клиническая картина

Болезнь Фабри чаще встречается у мужчин и протекает тяжелее, чем у женщин. Помимо поражений кожи, у больных развивается гипертония, инфаркт миокар-

да, почечная недостаточность, преходящая ишемия головного мозга, различные неврологические нарушения. Летальный исход наступает в молодом возрасте (чаще до 40 лет). У женщин заболевание протекает доброкачественно, кроме поражения кожи, характерно помутнение роговицы.

Высыпания могут быть расположены на любом участке кожного покрова, но чаще на коже нижней части туловища, в области ягодиц и бедер. Многочисленные ангиокератомы возникают в детском или подростковом возрасте и имеют вид сосудистых узелков 1–3 мм в диаметре темно-красного цвета, с четкими границами, правильных округлых очертаний, мягкой консистенции, с гладкой поверхностью или с умеренно выраженным гиперкератозом.

Гистология

Выявляют резкое расширение капилляров сосочкового слоя дермы, стенки которых покрыты одним слоем эндотелиоцитов, окруженных рыхлыми тяжами соединительной ткани. Эпидермальные отростки и волосяные фолликулы атрофированы вследствие давления на них расширенными и переполненными кровью сосудами. Гиперкератоз может быть резко выраженным с явлениями паракератоза, особенно при сочетанном поражении капилляров сетчатого и сосочкового слоев дермы. Липиды обнаруживают не только в ангиоматозно измененных сосудах, но и в клинически здоровой коже (используют окрашивание суданом черным В по методу Тарновского).

АНГИОКЕРАТОМА ОГРАНИЧЕННАЯ ТУЛОВИЩА

Ангиокератома ограниченная туловища (ангиокератотический невус) характеризуется единичными поражениями кожи туловища или конечностей. Обычно присутствует с рождения, однако у ряда больных возникает в детском или подростковом возрасте. Поражения представляют собой сосудистые узелки темно-красного цвета диаметром 2–5 мм с четкими границами, чаще правильных округлых или неправильных очертаний, мягкой консистенции. Гиперкератоз на поверхности элементов может быть умеренным или резко выраженным. Узелки имеют склонность к группировке и слиянию, в результате формируя достаточно крупные (до 2–3 см) образования различных очертаний, исчезающие при диаскопии.

АНГИОКЕРАТОМА НЕВОИДНАЯ ПАЛЬЦЕВ МИБЕЛЛИ

Чаще встречается у девочек, как правило в пубертатном периоде. Обычно поражает кожу пальцев рук и ног, реже — другие участки кожного покрова. Представляет собой единичные или множественные узелки диаметром до 1 см розового или темно-красного цвета, мягкой консистенции, округлых или неправильных очертаний, с четкими границами и поверхностью, покрытой гиперкератотическими наслоениями. В некоторых случаях заболевание носит семейный характер.

АНГИОКЕРАТОМА МОШОНКИ И ВУЛЬВЫ ФОРДАЙСА–САТТОНА

Представляет собой порок развития капилляров и характеризуется возникновением ангиокератом на коже половых органов. Заболевание появляется в возрасте 20–30 лет. У мужчин очаги расположены на мошонке, реже — на головке полового члена; у женщин — в области вульвы. Проявляется в виде множественных сосудистых узелков розового или красно-синюшного цвета диаметром 2–6 мм, округлых очертаний, с четкими границами, гладкой или гиперкератотической поверхностью; узелки исчезают при диаскопии. Свежие высыпания чаще имеют розовый цвет, гладкую поверхность; старые обычно синюшные, с выраженным гиперкератозом (рис. 26-28). Высыпания могут сопровождаться зудом. Течение заболевания длительное, зимой отмечают появление новых элементов, в редких

случаях наступает самопроизвольная их инволюция.

Гистология

Морфологические изменения при ограниченных формах ангиокератомы имеют одинаковые характеристики: в свежих высыпаниях наблюдают расширение капилляров верхней части дермы, в старых очагах — гиперкератоз, акантоз и папилломатоз, более резкое расширение капилляров, вокруг которых можно увидеть лимфоцитарные инфильтраты. Вместе с тем обнаруживают организующиеся или организованные тромбы и расширения капилляров в глубоких слоях дермы и подкожно-жировом слое.



Рис. 26-28. Ангиокератома мошонки Фордайса-Саттона.

Диагноз

Диагностика ангиокератом основана на особенностях клинической картины и результатах гистологического исследования.

Ангиокератомы следует дифференцировать от невусов, лентиго, гемангиом, болезни Ослера–Рандю.

Лечение

В лечении ограниченных форм ангиокератомы применяют средства, укрепляющие сосудистую стенку: кальцийсодержащие препараты, аскорбиновую кислоту (аскорутин*) и др. — повторными курсами по 2–3 мес; а также лазерную (CO_2) или радиоволновую коагуляцию.

Пиогенная гранулема

Пиогенная гранулема (ботриомикома) (*Botryomycoma*) — это доброкачественная воспалительная сосудистая опухоль кожи, которая образуется в результате чрезмерной васкуляризации кожи в ответ на незначительную травму.

Клиническая картина

Наиболее часто локализована на ладонях, пальцах рук и ног, на околоногтевых валиках, т.е. в местах порезов, уколов, через несколько дней или недель после повреждения. Представляет собой мягкое безболезненное опухолевидное образование ярко-красного или фиолетового цвета, чаще с бутристой поверхностью (похожая на малину или гриб), на тонкой или широкой ножке. Опухоль легко кровоточит при травматизации, что может приводить к образованию на поверхности геморрагической корки (рис. 26-29).

Гистология

В дерме определяют очаг, образованный из пролиферирующих капилляров с отечным эндотелием, расширенными просветами и уплощенным эпидермисом. В рыхлой строме присутствуют клетки воспаления и патогенная микрофлора. В основании эпидермис утолщен и имеет вид «воротничка» вокруг ножки опухоли.

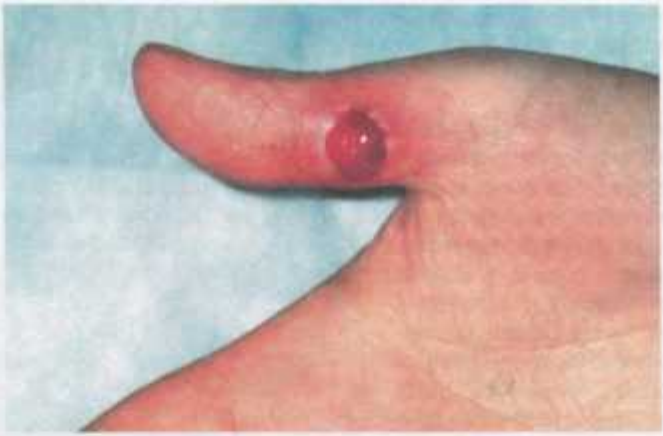


Рис. 26-29. Пиогенная гранулема.

Диагноз

Диагноз определяют по характерной локализации, особенностям клинической картины и анамнеза и подтверждают открытой (операционной) биопсией с последующим гистологическим исследованием.

Дифференцируют от гемангиом, лимфангиом, ангиокератом, пигментных невусов, меланомы.

Лечение

Рекомендовано оперативное удаление образования: радиоволновое или с помощью CO_2 лазера.

Лимфангиома

Лимфангиома — доброкачественная опухоль, исходящая из лимфатических сосудов. Часто развивается при рождении в сочетании с различными аномалиями, в том числе с гемангиомой.

Различают капиллярную (простую), кистозную и кавернозную формы лимфангиомы.

Клиническая картина

Очаги поражения при всех формах лимфангиомы могут возникать на любом участке кожного покрова.

При капиллярной (простой) лимфангиоме появляется пятно, которое диффузно уплотняется, при этом кожа над опухолью не собирается в складки.

Кистозная лимфангиома проявляется в виде сгруппированных пузырьковидных прозрачных элементов на отечной, уплотненной коже. Очаги формируются с рождения, обычно на лице, шее, в подмышечных впадинах (рис. 26-30).

Кавернозная лимфангиома встречается редко. Для нее характерны крупные множественные опухоли на отечном плотном основании; возможны диффузное поражение нижних конечностей и увеличение их объема.

Гистология

При всех формах лимфангиомы обнаруживают расширение лимфатических сосудов поверхностных и глубоких отделов дермы, развитие фиброзной ткани, в эпидермисе отмечают акантоз. При кавернозной и кистозной формах лимфангиом возможны папилломатоз и гиперкератоз.



Рис. 26-30. Лимфангиома; кистозная форма.

Диагноз

Диагностика основана на клинической картине и результатах цитологического и гистологического исследований после пункционной (при кистозной форме) или операционной биопсии.

Лимфангиомы следует отличать от ограниченной склеродермии и врожденной слоновости.

Лечение

Для лечения лимфангиом применяют консервативные склерозирующие средства, лазерную и радиоволновую вапоризацию; по показаниям — хирургическое удаление.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Апатенко А.К. Эпителиальные опухоли и пороки развития кожи. — М.: Медицина, 1973. — 237 с.

Башмакова М.А., Савичева А.М. Вирусы папилломы человека и их роль в образовании опухолей. — М.: Медицинская книга, 1999. — 16 с.

Венкей Т., Шугар Я. Злокачественные опухоли кожи: Пер. с венгер. — Будапешт: Издательство Академии Наук Венгрии, 1962. — 341 с.

Вулф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология по Томасу Фицпатрику: Атлас-справочник. — 2-е изд. — М.: Практика, 2007. — 1248 с.

Галил-Оглы Г., Молочков В.А., Сергеев Ю.В. Дерматоонкология. — М.: Медицина для всех, 2005 — 872 с.

Гармонов А.А. Некоторые аспекты патогенеза базально-клеточного рака кожи и его лечение с помощью радиохирургии и иммунокоррекции интерфероном: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 19 с.

Дубенский В.В., Кузнецов В.П., Беляев Д.Л., Ермощенко Л.В. Интерфероны в комплексном лечении остроконечных кондилом // ЗППП. — 1996. — № 1. — С. 28–29.

Дубенский В.В., Редько Р.В., Гармонов А.А. Новообразования кожи в практике дерматовенеролога / Под ред. В.В. Дубенского. — Тверь: Триада, 2002. — 148 с.

Ламоткин И.А. Опухоли и опухолеподобные поражения кожи. — М.: Бином, 2006. — 166 с.

Левер У.Ф. Гистопатология кожи: Пер. с англ. / Под ред. Л.Н. Машкиллейсона. — М.: Медгиз, 1958. — 530 с.

Пальцев М.А., Потекаев Н.Н., Казанцева И.А. и др. Клинико-морфологическая диагностика заболеваний кожи (атлас). — М.: Медицина, 2004. — 432 с.

Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни: Учебник для студентов. — М.: Триада-фарм, 2001. — 688 с.

Третьякова Е.И. Синдром Горлина–Гольтца // Рос. журн. кож. и венер. бол. — 1998. — № 3. — С. 7–10.

Уолш П. Доброкачественные меланоцитарные опухоли // Секреты дерматологии / Под ред. Д.Е. Фицпатрика, Д.Л. Элинга. — М.: БИНОМ; СПб.: Невский Диалект, 1999. — С. 323-329.

Хэбиф Т.П. Кожные болезни. Диагностика и лечение / Под общ. ред. акад. РАМН проф. А.А. Кубановой. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 672 с.

Цветкова Г.М., Мордовцев В.Н. Патоморфологическая диагностика заболеваний кожи. Руководство. — М.: Медицина, 1986. — 304 с.

Цветкова Г.М., Мордовцева В.В., Вавилов А.М., Мордовцев В.Н. Патоморфология болезней кожи: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2003. — 496 с.

Чиссов В.И., Романова О.А., Моисеев Г.Ф. Ранняя диагностика меланомы кожи. — М.: Юлана-трейд, 1998. — 34 с.

Штольц В., Браун-Фалько О., Билер П. Диагностика пигментных поражений кожи: Пер. с нем. / Под общ. ред. проф. Н.Н. Потекаева. — М.: Медицина для всех, 2007. — 40 с.

Ястребов В.В. Эпителиальные опухоли и пороки развития / Под ред. И.М. Разнатовского. — СПб.: Изд. СПбГМУ, 1999. — 176 с.

Bandieramonte G., Lepera P., Moglia D. et al. Laser microsurgery for superficial T1-T2 basal cell carcinoma of the eyelid margins // Ophthalmology. — 1997. — Vol. 104, N 7. — P. 1179–1184.

Huynh N.T., Veness M.J. Basal cell carcinoma of the lip treated with radiotherapy // Australas J. Dermatol. — 2002. — Vol. 43, N 1. — P. 15–19.

Locke J., Karimpour S., Young G. et al. Radiotherapy for epithelial skin cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2001. — Vol. 51, N 3. — P. 748–755.

Spitz S. Melanomas of childhood. 1948 // CA Cancer J. Clin. — 1991. — Vol. 41, N 1. — P. 40–51.

Глава 27

Генодерматозы

27.1. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ДИСХРОМИИ И ДИСТРОФИИ КОЖИ

ГЕНОДЕРМАТОЗЫ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕСЯ ДЕПИГМЕНТАЦИЕЙ

Депигментация кожи наследственного происхождения характерна для альбинизма и синдромов, включающих гипопигментацию как один из основных симптомов. Кожно-глазной альбинизм — наиболее распространенное в этой группе заболевание. Кожно-глазной альбинизм сочетается с системной патологией при синдромах Чедиака–Хигаши, Германски–Пудлака, Кросса–Мак-Кьюсика–Брина, болезни Ваарденбурга, пьебалдизме. При ряде генодерматозов очаговая или распространенная гипопигментация кожных покровов имеет диагностическое значение [например, при туберозном склерозе (см. Нейрокутанные наследственные заболевания), гипомеланозе Ито].

Кожно-глазной альбинизм — гетерогенное заболевание, характеризующееся отсутствием или значительным уменьшением содержания пигмента в коже, волосах и радужной оболочке глаза.

Типы кожно-глазного альбинизма (на основании генотипирования)

- ◊ **Тип 1** (тирозиназо-отрицательный альбинизм):
  - ∨ классический (тип IA);
  - ∨ желтый мутант (тип IB).
- ◊ **Тип 2** (тирозиназо-положительный альбинизм).
- ◊ **Тип 3** (коричневый и рыжий варианты — «ксантизм»).
- ◊ **Тип 4**.

• **Этиология и патогенез**

Первичное нарушение при тирозиназо-отрицательном варианте альбинизма — полное отсутствие или недостаточность тирозиназы (основной фермент, участвующий в биосинтезе меланина). Локус патологического гена — 11q14-q21 [Oetting W.S. et al., 1996]. При тирозиназо-положительном варианте активность тирозиназы не изменена, но нарушен транспорт тирозина через мембраны меланосом. Таким образом, происходит избыточное накопление пигмента в меланосомах и недостаточное его поступление в эпителиальные клетки эпидермиса. Ген расположен на 15q11.2-q12 [Manga P., Orlow S.J., 1999]. При типе 3 заболевания установлена мутация гена *TYRP1* (локус 9p23), первичным продуктом которого выступает белок, связанный с тирозиназой и катализирующий полимеризацию меланина [Forshew T. et al., 2005]. Локус патологического гена *MATP* при типе 4 заболевания —

5p13.3, первичный продукт гена — транспортный белок мембран меланосом [Newton J.M. et al., 2005].

Наследование. Все формы кожно-глазного альбинизма наследуются аутосомно-рецессивно. Известны случаи «псевдо-доминантного» наследования в двух поколениях одной семьи, когда один из родителей болен альбинизмом, а другой выступает носителем патологического гена.

В популяциях европеоидной расы распространенность кожно-глазного альбинизма составляет 1 на 10 000–20 000. Во всех популяциях наиболее частая форма альбинизма — тип 2 заболевания; в некоторых регионах Африки его распространенность составляет 1 на 1100–3900 [Kromberg J.G., Jenkins T., 1982].

- **Клиническая картина**

Для этого врожденного заболевания характерна депигментация кожи, волос и радужной оболочки глаз. Кожа сухая, под действием солнечных лучей она воспаляется, но не загорает. Цвет кожи одинаковый независимо от расовой принадлежности больного. При тирозиназо-отрицательном варианте (тип 1) невусы также депигментированы. Волосы белые, усилен рост пушковых волос, особенно на открытых участках (рис. 27-1). При инкубации волосяных луковиц в L-тирозине или L-DOPA пигмент не образуется.

Радужные оболочки глаз светло-синего или светло-серого цвета, прозрачные, зрачки красного цвета. Характерны депигментация глазного дна, умеренная гипоплазия желтых пятен, снижение остроты зрения, горизонтальный нистагм, выраженная светобоязнь. Могут возникать сходящееся косоглазие, катаракта.

◊ **Желтый альбинизм**. С течением времени развивается незначительная пигментация кожных покровов, радужки могут приобретать зеленую или коричневатую окраску, волосы — различные оттенки желтого цвета. Встречается чаще у детей, рожденных от кровнородственных браков. Существует «термозависимый» фенотип этой формы альбинизма, при котором дефектный фермент (тирозиназа) теряет активность при температуре тела выше 35 °С, и пигментация кожи и волосяного покрова сохранена только в области конечностей и головы за счет пониженной температуры этих участков тела, кожа других участков депигментирована [King R.A. et al., 1991].



Рис. 27-1. Альбинизм.

◊ **Тирозиназо-положительный вариант** (тип 2). Дети, как правило, рождаются со слабо пигментированными волосами, с возрастом образуется клинически видимый пигмент в коже и радужной оболочке. Имеются пигментные невусы и веснушки. У африканцев кожа и волосы при этом типе окрашены в светло-коричневый цвет, а радужки — в стальной серый цвет. Тест с инкубацией волосяных луковиц положительный.

При обеих формах кожно-глазного альбинизма повышена склонность к актиническим поражениям кожи, присоединению бактериальных инфекций, развитию кожных опухолей. В редких случаях возможно

отставание в физическом и умственном развитии, сочетание с различными аномалиями (врожденной глухотой, мозжечковой атаксией).

◊ **Тип 3**. Этот тип заболевания проявляется рыжими волосами и рыжевато-коричневым цветом кожи у африканцев. Зрительные расстройства, как правило, отсутствуют. Могут быть слабо выражены фотофобия и нистагм.

◊ **Тип 4**. Фенотипически он не отличается от типа 2.

- **Гистопатология**. Пигмент отсутствует. Меланоциты имеют нормальное строение, равномерно распределены, но пигмент-синтезирующая функция их снижена. При электронно-микроскопическом исследовании выявляют меланосомы на I стадии созревания, реже на II стадии.
- **Диагноз и дифференциальная диагностика**

Диагноз основывают на типичной клинической картине, данных гистологического исследования. Уточнить тип заболевания не всегда удается без молекулярной диагностики, однако она достаточно трудоемкая, и в настоящее время ее осуществляют преимущественно в научно-исследовательских целях.

Пренатальная диагностика при тирозиназо-отрицательном альбинизме возможна путем биопсии кожи волосистой части головы плода на 20-й неделе беременности и изучения ультраструктуры волосяных луковиц, а также способности образовывать в них пигмент при инкубации с тирозином. Молекулярно-генетическую пренатальную диагностику в семьях высокого риска проводят на 10–12-й неделе беременности путем выделения ДНК из ворсин хориона или культуры амниотических клеток при условии предварительного уточнения типа мутаций обоих родителей.

Дифференциальную диагностику проводят с альбиноидизмом, синдромом Херманского–Пудлака; синдромом Кросса–Мак-Кьюсика–Брина; синдромом Чедиака–Хигаси; синдромом, включающим альбинизм, черный локон, глухоту.

Альбиноидизм (MIM: 126070) – универсальный гипомеланоз кожи и глаз, но без нистагма или снижения остроты зрения. Заболевание наследуется аутосомно-доминантно. При исследовании кожи и волос с помощью световой и электронной микроскопии в меланоцитах обнаруживают множественные, но очень мелкие меланосомы (преимущественно премеланосомы на I стадии развития). Активность тирозиназы резко снижена. Описано сочетание с синдромом Вилли–Прадера (мышечная гипотония, гипогонадизм, ожирение, умственная отсталость) [Frenk E., Calame A., 1977; Hittner H.M. et al., 1982].

- **Прогноз** для выздоровления неблагоприятный. Продолжительность жизни обычная. Повышен риск развития эпителиальных опухолей и меланомы кожи.
- **Лечение** носит симптоматический характер. При фотофобии можно использовать фотозащитные средства, фотохромные линзы, затемненные очки. Следует избегать воздействия канцерогенных факторов. Показано медико-генетическое консультирование.

Кожно-глазной альбинизм, ассоциированный с системной патологией

Синдром Германски–Пудлака (альбинизм кожно-глазной с геморрагическим диатезом и пигментацией ретикулоэндотелиальных клеток; MIM: 203300, 608233) – наследственный симптомокомплекс, включающий тирозиназо-положительный кожно-глазной альбинизм в сочетании с геморрагическим диатезом, накоплением цероид-подобного материала в легких (легочный фиброз), желудочно-кишечном тракте (гранулематозный колит), миокарде (кардиомиопатия) и других внутренних органах. Его описали в 1959 г. F. Hermansky и P. Pudlak.

- **Этиология и патогенез**. Заболевание относят к лизосомальным болезням накопления, оно генетически гетерогенное. В настоящее время обнаружены мутации в 8 генах, на основании чего выделяют восемь типов синдрома. Часть мутаций [в генах *HPS1*, *HPS2* (*ADTB3A*), *HPS3*, *HPS4*] изучена хорошо, сцепление с другими генами [*HPS5*, *HPS6*, *HPS7* (*DTNBP1*), *HPS8* (*BLOC1S3*)] установлено сравнительно недавно [Zhang Q. et al., 2003; Wei M.L., 2006]. Мутации возникают в следующих локусах: 10q23, 5q, 3q24, 22q11.2-q12.2, 11p14, 10q24.32, 6p22.3, 19q13 соответственно. Практически для всех патологических генов установлены первичные продукты, однако их функция до конца не установлена. Не вызывает сомнения, что в основе всех форм заболевания лежит дефект белковых комплексов (BLOC-1, BLOC-2, BLOC-3, AP-3), ответственных за образование и/или функцию лизосом и родственных им органелл в специализированных секреторных клетках, например в меланоцитах, тромбоцитах, цитотоксических Т-лимфоцитах и эпителиальных клетках типа II легочных альвеол [Toro J. et al., 1999; Martina J.A. et al., 2003; Wei M.L., 2006]. В итоге нарушается трансмембранный транспорт белковых и других молекул и происходит их накопление в лизосомальных структурах различных клеток, что приводит к повреждению тканей. Желтое гранулированное вещество накапливается в ретикулоэндотелиальных клетках костного мозга, легких, печени, селезенке, почках, эпителии слизистой оболочки рта и выделяется с мочой. Для этого цероид-подобного пигмента, который по гистохимическим свойствам подобен липофусцину, характерна самопроизвольная флуоресценция в ультрафиолетовых лучах.

  Наследование. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно. Его распространенность крайне низкая во всех странах мира за исключением Пуэрто-Рико, где оно встречается с частотой 1 на 1800, наиболее часто у детей, рожденных от кровнородственных браков [Witkop C.J. et al., 1990].

- **Клиническая картина**

  Клинические проявления всех форм заболевания сходны, незначительные отличия касаются выраженности отдельных симптомов. Наиболее часто встречается тип 1 заболевания, который наряду с типом 4 протекает особенно тяжело.

  Степень снижения пигментации кожи зависит от расы. Нередко с возрастом пигментация кожных покровов и стержней волос становится более заметной. У многих больных выявляют пигментные изменения, напоминающие *acanthosis nigricans*, на шее и в подмышечных впадинах, пигментные невусы. Цвет волос изменяется от белого до рыжевато-коричневого. Характерны гипертрихоз конечностей (у 70% больных), необыкновенно длинные густые ресницы [Toro J. et al., 1999].

  Выявляют различной степени выраженности гипопигментацию глазного дна, трансиллюминацию радужной оболочки, снижение остроты зрения, нистагм, умеренную светобоязнь, косоглазие. Окраска радужки — от светло-серой до желто-зеленой.

  Общий системный признак всех форм заболевания — геморрагический диатез. Его первое проявление — образование большого количества экхимозов на коже конечностей и туловища в период, когда ребенок начинает ходить. В более старшем возрасте характерны кровоизлияния и повторные кровотечения после стоматологических и хирургических вмешательств. Часто возникают носовые кровотечения, менометроррагии у женщин, которые в тяжелых случаях требуют переливания тромбоцитарной массы.

  Тяжесть течения заболевания также определяется развитием фиброза легких (у 68% больных) и гранулематозного колита (у 15% больных). В первую оче-

редь, эти осложнения характерны для типов 1 и 4 заболевания [Hermos C.R. et al., 2002; Bachli E.B. et al., 2004].

При типе 2 заболевания, кроме альбинизма и глазных нарушений, с рождения возникает иммунодефицит, обусловленный нейтропенией и отсутствием активности Т-киллеров. Характерны рецидивирующие инфекции, в основном респираторного тракта. Описано развитие летального гемофагоцитарного синдрома (гистиоцитоза) в раннем детском возрасте [Enders A. et al., 2006]. К непостоянным признакам типа 2 относят гепатоспленомегалию, дисплазию костей таза и костей черепа (дисморфия лица), отставание психомоторного развития, кондуктивную тугоухость.

При типе 3, 5, и 6 заболевания основные клинические проявления — альбинизм, зрительные нарушения, кровотечения и кровоизлияния. Показатели функциональных легочных исследований снижены при отсутствии фиброзных изменений в легких. Изменения со стороны глаз наименее выражены при типе 3 синдрома. При типе 5, кроме того, выявляют отклонения в биохимическом анализе крови (повышен уровень холестерина и триглицеридов).

Типы 7 и 8 проявляются кожно-глазным альбинизмом с наличием зрительных расстройств (нистагм, снижение остроты зрения), геморрагическим диатезом. У больных с типом 7 заболевания также описаны дыхательные нарушения (одышка) без признаков фиброза легких [Morgan N.V. et al., 2006; Wei M.L., 2006].

- **Гистопатология**. В меланоцитах и в кератиноцитах выявляют гигантские меланосомы.
- **Диагноз и дифференциальная диагностика**

Диагноз ставят на основании клинической картины и данных лабораторных исследований. Для подтверждения диагноза необходимо выполнить электронно-микроскопическое исследование тромбоцитов крови (диагностически значимым признаком считают полное отсутствие или значительное уменьшение в них плотных δ-гранул), исследование клеток ретикулоэндотелиальной системы с целью выявления накопления аутофлуоресцирующего цероид-подобного пигмента. Показана консультация офтальмолога. Молекулярная диагностика мутаций вне научно-исследовательских учреждений возможна для типов 1 и 3 заболевания благодаря имеющимся в продаже готовым тест-системам [Huizing M., Gahl W.A. 2002; Nakatani Y. et al., 2000].

Заболевание дифференцируют с другими типами синдромального кожно-глазного альбинизма.

- **Прогноз**. Продолжительность жизни снижена, прогноз определяется выраженностью системных изменений.
- **Лечение**. Проводят симптоматическое лечение. Больным нельзя назначать ацетилсалициловую кислоту, так как она может способствовать возникновению кровотечений. Витамин Е может оказывать благотворное влияние при лечении геморрагических нарушений наряду с препаратами-ингибиторами плазминогена [Depinho R.A., Kaplan K.L., 1985].

Для предотвращения прогрессирования фиброза легких при типах 1 и 4 заболевания важно отказаться от курения, показаны ежегодная вакцинация против гриппа и других ОРВИ и периодическое обследование (компьютерная томография органов грудной клетки и функциональные исследования легких) [Wei M.L., 2006].

Синдром Чеднака–Хигаши (MIM: 214500)

Это редкий наследственный симптомокомплекс, при котором частичный альбинизм сочетается с типичными изменениями крови (гигантская зернистость лейкоцитов) и другими системными нарушениями. Первым заболевание описал

A. Beguez-Cesar в 1933 г., затем — M. Chediak в 1940 г., W. Steinbrinck в 1948 г. и O. Higashi в 1954 г.

- **Этиология и патогенез** изучены недостаточно. В основе заболевания лежит мутация гена *CHS1/LYST*, локус — 1q42-43. Первичный продукт патологического гена — белок-адаптер, который участвует в образовании лизосом. Из-за мутации происходит слияние внутриклеточных органелл с образованием гигантских гранул в клетках различных тканей [Introne W. et al., 1999; Valente N.Y.S. et al., 2006].

  Наследование. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Нередко больные дети рождаются от кровнородственных браков.

- **Клиническая картина**. Депигментация кожи и глаз с фотофобией возникает обычно с рождения. С возрастом на открытых участках тела кожа становится слабо пигментированной, развивается способность загорать после пребывания на солнце при сохранении высокой вероятности развития солнечных ожогов. Цвет кожи зависит от расы, она светлая или неравномерно гиперпигментированная, с землистым оттенком. Волосы светлые, с признаками дистрофии (сухие, редкие, тонкие), характерного пепельного или свинцово-серого цвета; типичен универсальный гипергидроз. Выражена пигментная дистрофия радужной оболочки глаз; глазное дно бледное, так как пигмент в сетчатке отсутствует (альбинизм диска зрительного нерва). Уменьшено слезоотделение, возможно развитие катаракты.

  К неврологическим изменениям относят периферическую нейропатию, мышечную слабость, судороги.

  Среди изменений состава крови отмечают лейкопению, особенно за счет снижения числа нейтрофилов, в которых обнаруживают азурофильные, пероксидазо-положительные, гигантские (до 3 мкм) зернистые включения, повышенную проницаемость мембран. Также выявляют патологическую зернистость в моноцитах и лимфоцитах, анемию и тромбоцитопению, снижение фагоцитарной способности нейтрофилов. Клинически гематологические нарушения проявляются удлинением времени кровотечения, повышенной травмируемостью кожи с образованием множественных экхимозов.

  Также обнаружен дефект иммунной системы в виде нарушения хемотаксиса нейтрофилов, подавления активности Т-киллеров [Nair M.P. et al., 1987]. Больные подвержены рецидивирующим инфекциям кожи и органов дыхания (синуситы, пневмонии).

  Печень, селезенка и лимфатические узлы увеличены, что, как правило, связано с инфильтрацией этих органов клетками лимфоидного и гистиоцитарного ряда (лимфопролиферативная стадия заболевания, или фаза «акселерации»). В миелоидных клетках костного мозга выявляют эозинофильные включения.

- **Гистопатология**. Меланоциты имеют обычное строение, распределены равномерно. В отдельных меланоцитах выявляют гигантские меланосомы. В тучных клетках кожи при окраске толуидиновым синим выявляют крупные цитоплазматические включения.

- **Диагноз и дифференциальная диагностика**

  Диагноз ставят на основании клинической картины и данных лабораторных исследований. Обнаружение гигантских зернистых включений в клетках крови и других тканей считают диагностически значимым признаком.

  Заболевание дифференцируют с другими типами кожно-глазного альбинизма, болезнью Костманна.

- **Прогноз**. Продолжительность жизни снижена. Летальный исход чаще наступает в детском возрасте, обычно связан с септическим состоянием или с развитием злокачественных лимфом, сопровождающихся гемофагоцитарным

синдромом. Примерно 10–15% больных доживают до среднего возраста, когда начинают развиваться неврологические изменения, вплоть до разрушения белого вещества головного мозга, которые приводят к летальному исходу [Karim M.A. et al., 2002].

- **Лечение** носит симптоматический характер. В высоких дозах длительно назначают аскорбиновую кислоту (по 500 мг ежедневно) [Weeming R.S. et al., 1981]. Для лечения лимфопролиферативной стадии заболевания применяют полихимиотерапию, однако единственным эффективным методом лечения остается пересадка костного мозга.

Синдром Гришелли (альбинизм частичный с иммунодефицитом; альбинизм частичный с первичными неврологическими нарушениями; MIM: 214450, 607624) — редкое наследственное заболевание, которое проявляется кожно-глазным альбинизмом, гепатоспленомегалией, иммунодефицитом, неврологическими расстройствами и типичными изменениями стержней волос, описали C. Griscelli и соавт. [1978].

- **Этиология и патогенез**. Выделяют три клинических типа синдрома, в основе каждого из которых лежит мутация одного из трех различных генов. Два патологических гена расположены в одном локусе хромосомы 15 (15q21): *GS1* (*MYO5a*) и *GS2* (*RAB27A*), что соответствует типам 1 и 2 заболевания. При типе 3 заболевания мутантный ген *GS3* (*MLPH*) расположен в локусе 2q37.3 [Sheela S.R. et al., 2004; Bizario J.C. et al., 2004]. Белковый комплекс, состоящий из первичных продуктов всех трех генов (Rab27a-Mlph-Myo5a), необходим для захвата и транспортировки меланосом в отростки меланоцитов, и при мутации любого из них происходит нарушение этого процесса и накопление меланосом в цитоплазме меланоцитов. Роль фермента миозина-5а в развитии неврологической симптоматики пока не установлена, хотя в норме его экспрессия обнаружена в синаптических структурах головного мозга и сетчатки. Установлено, что он принимает участие в процессах морфогенеза олигодендроцитов и миелинизации [Sloane J.A., Vartanian T.K., 2007]. Первичный продукт гена *RAB27A* участвует в секреторных внутриклеточных процессах не только в меланоцитах, но и в специализированных клетках иммунной системы. В частности, при его недостаточности снижается цитотоксичность Т-лимфоцитов за счет нарушения процесса экзоцитоза цитотоксических гранул. Первичный продукт гена *GS3* — меланофиллин — выявляют только в меланоцитах, поэтому системные проявления при типе 3 синдрома отсутствуют [Menasche G. et al., 2003].

  Наследование. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Чаще возникает у детей, рожденных от кровнородственных браков.

- **Клиническая картина**

  Заболевание проявляется с первых месяцев жизни, реже — в более старшем возрасте. При всех типах заболевания происходит распространенное нарушение пигментации кожи и волос, реже — радужной оболочки глаз. Волосы имеют характерный серебристый цвет. Депигментация при типе 1 синдрома сочетается с неврологическими нарушениями, при типе 2 — с тяжелым иммунодефицитом, и при типе 3 выступает отдельным симптомом без системных проявлений.

  К неврологическим нарушениям типа 1 синдрома относят умственную отсталость, задержку развития, гипотонию, квадрапарез, судорожный синдром. Иммунные нарушения обычно отсутствуют, но развиваются выраженные неврологические проявления [Sloane J.A., Vartanian T.K., 2007].

  Иммунодефицит при типе 2 синдрома проявляется рецидивирующими инфекциями (нарушена функция Т-киллеров, полностью отсутствует способность к кожной реакции гиперчувствительности замедленного типа), гепатоспленo-

мегалией. Описана гипо-γ-глобулинемия. На поздней стадии, но нередко и на первом году жизни, развивается гемофагоцитарный синдром с лимфогистиоцитарной инфильтрацией различных органов, в том числе головного мозга. В последнем случае может развиться лептоменингит с неврологическими проявлениями.

- **Гистопатология**

  В эпидермисе выявляют гиперпигментацию меланоцитов при незначительном содержании меланина в кератиноцитах. При электронной микроскопии видно, что в цитоплазме меланоцитов происходит избыточное накопление меланосом на IV (конечной) стадии созревания.

  При световой микроскопии в стержнях волос выявляют неравномерное распределение крупных глыбчатых скоплений меланина (этот признак считают патогномоничным для этого синдрома). Описан характерный вид стержней волос при исследовании в поляризующем свете [Valente N.Y.S. et al., 2006].

- **Диагноз и дифференциальная диагностика**

  Диагноз ставят на основании клинической картины, данных гистологического и электронно-микроскопического исследования кожи и волос, общего анализа крови и иммунограммы.

  Заболевание дифференцируют от других типов кожно-глазного альбинизма, в первую очередь от синдрома Чедиака–Хигаси.

- **Прогноз** различный в зависимости от типа заболевания. При типе 1 — всегда фатальный. Гемофагоцитарный синдром при типе 2 заболевания без лечения также заканчивается летальным исходом. Прогноз при типе 3 заболевания хороший, продолжительность жизни обычная.

- **Лечение**. Для типа 1 заболевания оно не разработано, симптоматическая терапия мало эффективна. При типе 2 назначают иммуносупрессивные препараты, единственный эффективный метод лечения — пересадка костного мозга. При типе 3 заболевания лечение не требуется.

Синдром Кросса–Мак-Кьюсика–Брина (окуло-церебральный синдром с гипопигментацией; MIM: 257800)

Этот редкий наследственный симптомокомплекс проявляется кожно-глазным альбинизмом в сочетании с олигофренией, патологией глаз, неврологическими нарушениями, пороками развития различных внутренних органов. Заболевание описали H. Cross, V. McKusick и W. Breen в 1967 г.

- **Этиология и патогенез**. Расположение мутантного гена и его первичный продукт не установлены.

  Наследование. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Все описанные случаи заболевания наблюдали у детей от кровнородственных браков [Gronskov K. et al., 2007].

- **Клиническая картина**

  Депигментация кожи и волос возникает с рождения. Волосы серебристо-серого цвета. К заболеваниям глаз относят микрофтальмию, врожденную катаракту, нистагм. Возможна слепота центрального генеза (двусторонняя атрофия зрительных нервов). Характерны долихоцефалия, высокое нёбо, широкие промежутки между зубами.

  Больные отстают в физическом и психическом развитии. В первые месяцы жизни появляются атетоидные движения, спастические параличи с последующим развитием сгибательных контрактур. У части больных выявляют истинные пороки развития ЦНС (например, кистозную деформацию структур головного мозга, расположенных в задней черепной ямке) и других органов (сердца, мочеполового тракта). Поражение костной системы проявляется распространенным остеопорозом и *coxa valga*. Возникает гипохромная анемия [Patton V.F. et al., 1987; De Jong G., Fryns J.P., 1991].

- **Гистопатология**. При гистологическом исследовании выявляют изменения, сходные с таковыми при тирозиназо-положительном альбинизме.
- **Диагноз и дифференциальная диагностика**. Диагноз ставят на основании клинических данных. Дифференцируют заболевание от других форм кожно-глазного альбинизма.
- **Прогноз**. Продолжительность жизни снижена в связи с прогрессирующей неврологической симптоматикой.
- **Лечение** носит симптоматический характер.

Болезнь Ваарденбурга (MIM: 193500, 193510, 148820, 277580)

Впервые синдром описал D. Klein в 1947 г., затем P.J. Waardenburg в 1951 г. Это редкое заболевание проявляется сочетанием частичного альбинизма с дисплазией внутриглазничной области, врожденной глухотой и аномалиями развития внутренних органов.

- **Этиология и патогенез**. Заболевание неоднородное. В его основе лежат мутации различных генов, в результате которых нарушается миграция и дифференцировка клеток нейроэктодермального происхождения, в первую очередь меланоцитов. Выделяют четыре типа заболевания.

Основные типы заболевания

⊗ **Типы I и III** — обнаружены мутации гена *PAX3* (локус 2q35). тип III (синдром Ваарденбурга) развивается у гомозигот и отличается более тяжелым течением.

⊗ **Тип II** заболевания неоднородный — в разных родословных обнаружено сцепление с различными генами: *MITF* (локус 3p14.1-p12.3), *SNAI2* (локус 8q11) и *SOX10* (локус 22q13).

⊗ **Тип IV**. Выявлены мутации в генах *EDN3* (20q13.2-q13.3), *EDNRB* (*13q22*) и *SOX10* (*локус 22q13*). У гетерозигот в результате мутации любого из этих генов развивается изолированная болезнь Гиршпрунга [Dourmishev A.L. et al., 1999; Bondurand N. et al., 2007].

Наследование. Наследование типов I–III заболевания аутосомно-доминантное с неполной пенетрантностью, вариабельной экспрессией. Большинство случаев типа II спорадические. Тип IV может наследоваться как аутосомно-доминантно, так и аутосомно-рецессивно. Распространенность заболевания составляет 1 на 40 000.

- **Клиническая картина**

Она может быть различной; характеризуется наличием с рождения или появлением вскоре после него ограниченных или распространенных гипопигментных пятен, которые не увеличиваются в размерах и не подвергаются депигментации. Ограниченные участки поражения возникают на лбу, шее, передней поверхности груди и живота. Они имеют четкую границу и неровные очертания. На других участках кожного покрова могут возникать гиперпигментированные пятна. В зоне депигментации волосы белые. Характерно наличие белого локона в лобно-теменной области, сросшихся бровей. Возможны преждевременное поседение волос, ограниченный или распространенный гипертрихоз. У большинства больных с возрастом развивается ладонно-подошвенная кератодермия.

Поражение кожи сочетается с наиболее постоянным симптомом — дисплазией лицевого скелета. Диагностическое значение имеет *dystopia canthorum* — латеральное смещение внутренних углов глазных щелей и нижних слезных точек с кожными складками, прикрывающими внутренние углы глаз (блефарофимоз), что создает впечатление широкой переносицы. С диагностической целью офтальмологами предложены математические формулы для вычисления степени латерального смещения внутренних углов глаз [Arias S., Mota M., 1978]. Могут возникать птоз, ограничение подвижности глазных

яблок, истинное косоглазие, нистагм, аномалии рефракции. Окраска радужек голубая, часто выявляют их гетерохромию.

Врожденная нейросенсорная глухота — один из самых тяжелых симптомов заболевания. Она возникает примерно у 25–50% больных с болезнью Ваарденбурга. В целом в популяции среди глухонемых от рождения людей доля больных с данным заболеванием составляет 2–3% [Tagra S. et al., 2006]. Потеря слуха может быть односторонней или двусторонней, полной или частичной. В пораженном органе слуха отсутствует кортиев орган, выявляют атрофию соответствующего спинального ганглия и уменьшение числа нервных волокон. Вестибулярные симптомы, в частности головокружение и шум в ушах, могут возникать без нарушения слуха.

Значительно реже выявляют аномалии развития внутренних органов (стеноз аорты, дефект межжелудочковой перегородки сердца), костной системы (гипоплазия и аплазия костей и суставов, расщелины губ и нёба), отставание психического развития.

Четыре типа синдрома отличаются друг от друга сочетанием выше указанных признаков и сопутствующими изменениями. Наиболее часто встречают типы I и II синдрома. Международным соглашением по изучению болезни Ваарденбурга разработаны критерии постановки диагноза болезни типа I [Farrer L.A. et al., 1992; Tagra S. et al., 2006]. Согласно рекомендациям, для постановки данного диагноза необходимо наличие двух основных признаков или одного основного в сочетании с двумя дополнительными признаками.

Диагностические признаки болезни Ваарденбурга типа I

⊗ **Основные критерии**:

- ∨ врожденная нейросенсорная глухота;
- ∨ нарушение пигментации радужной оболочки глаз, полная или частичная гетерохромия радужек, гипоплазия радужек с голубым окрашиванием;
- ∨ белая прядь волос;
- ∨ *dystopia canthorum* (индекс смещения «W» >1,95);
- ∨ наличие родственника I степени родства с таким же диагнозом.

⊗ **Дополнительные критерии**:

- ∨ врожденная депигментация кожных покровов;
- ∨ сросшиеся брови;
- ∨ широкая и высокая переносица;
- ∨ гипоплазия крыльев носа;
- ∨ преждевременное поседение волос.

Тип II болезни Ваарденбурга характеризуется сочетанием частичного альбинизма (прежде всего белой пряди волос) с глухотой без признаков дисморфии лица. При типе III дополнительно выявляют костные аномалии (деформация верхних конечностей, аплазия двух первых ребер, расщепление позвонков со спинномозговой грыжей, дисплазия суставов); описаны умственная отсталость и нарастающие неврологические проявления [Goodman R.M. et al., 1982]. Тип IV заболевания — сочетание болезни Ваарденбурга с болезнью Гиршпрунга.

- **Гистопатология**. В депигментированных участках меланоциты отсутствуют, кератиноциты полностью лишены пигмента.
- **Диагноз и дифференциальная диагностика**

Диагноз ставят на основании клинической картины. Поскольку признаки дисморфии лица считают патогномоничными, то при их наличии диагноз можно поставить в первые месяцы жизни ребенка.

Дифференциальную диагностику проводят с другими типами кожно-глазного альбинизма, в первую очередь с пьебалдизмом. Белая прядь волос в сочетании с лейкодермой также характерна для анемии Фанкони.

Пьебалдизм, или врожденное витилиго (MIM: 172800), — редкое заболевание, обусловленное нарушением миграции и дифференцировки меланобластов из эмбрионального нервного валика. В основе заболевания лежит мутация *KIT*-протоонкогена (локус 4q11-q12), а в некоторых родословных — гена *SNA12*, кодирующего белок «цинковых пальцев» (локус 8q11) [Spritz R. A., Beighton P., 1998]. Заболевание наследуется аутосомно-доминантно. Характерно наличие белой пряди волос и депигментированных пятен на лбу, подбородке, передней поверхности туловища и конечностей (обычно между средней частью плеча и запястьями, бедрами и голеностопными суставами). Спина, кисти и стопы не поражаются. В зоне депигментации часто обнаруживают небольшие гиперпигментированные пятна. Может возникать гетерохромия радужек. Возможно умственное недоразвитие, сочетание с атаксией, глухотой, болезнью Гиршпрунга.

- **Прогноз** для выздоровления неблагоприятный. Потеря слуха нередко приводит к инвалидности. Своевременная постановка диагноза облегчает реабилитацию больных. При наличии серьезных аномалий внутренних органов продолжительность жизни снижена, в первую очередь при сочетании с болезнью Гиршпрунга (значительное число детей погибают в неонатальном периоде от острой кишечной непроходимости).
- **Лечение** симптоматическое. Для профилактики заболевания рекомендуют принимать фолиевую кислоту во время беременности, так как она снижает риск развития дефектов нервной трубки у плода [Fleming A., Copp A.J., 1998].

Гипомеланоз Ито (*Incontinentia pigmenti achromians*; MIM: 146150, 300337)

Это редкое заболевание проявляется наличием на коже туловища кольцевидных полос депигментации. Его описал в 1952 г. M. Ito.

- **Этиология и патогенез**

Развитие заболевания обусловлено хромосомным или генным мозаицизмом. Оно чаще встречается у лиц женского пола. Вероятный генный локус — 9q33-qter [Happle R., 1987].

Существует точка зрения, согласно которой гипомеланоз Ито считают не самостоятельной нозологической единицей, а кожным симптомом различных состояний мозаицизма [Happle R., 1998; Kuster W., Konig A., 1999]. Однако частое сочетание с неврологическими нарушениями (по разным данным, в 33–94% случаев) свидетельствует в пользу того, что синдром можно считать истинным нейрокутанным заболеванием, при котором летальный ген сохраняется благодаря мозаицизму [Ruggieri M., Pavone L., 2000].

Наследование. Большинство случаев спорадические. В семейных случаях предполагается аутосомно-доминантный тип наследования [Montagna P. et al., 1991].

- **Клиническая картина**

Проявления заболевания существуют с рождения или возникают в течение первого года жизни. На коже туловища и конечностей появляются полосы депигментации, идущие по линиям Блашко и занимающие обычно не менее двух сегментов тела (рис. 27-2). Участки депигментации могут быть одно- и двусторонними. Иногда выявляют очаговый или распространенный гипертрихоз, у некоторых больных возникает различной степени выраженности алопеция.

Наиболее частое внекожное проявление заболевания — патология ЦНС (судороги, задержка умственного и физического развития, мозжечковые нарушения). Описаны случаи геми-мегаэнцефалии. При магнитно-резонансной



Рис. 27-2. Гипомеланоз Ито.

томографии у большинства больных выявляют изменения головного мозга: гетеротопии, гипоплазию мозолистого тела, перивентрикулярные изменения белого вещества, сосудистые аномалии и др. [Ruggieri M., Pavone L., 2000]. Могут возникать изменения со стороны костной системы (сколиоз, разная длина конечностей, эпидермоидные кисты), глаз (страбизм, гипертелоризм, дисплазия сетчатки), зубов (дисплазия, адонтия). Описаны случаи сочетания заболевания с туберозным склерозом, поликистозом почек [Muhammed K., Mathew J., 2007].

• **Гистопатология**

Гистологически в гипопигментированных участках определяют снижение содержания меланина в базальном слое эпидермиса, что подтверждают специальными методами окраски.

При электронно-микроскопическом исследовании выявляют уменьшение количества меланосом в меланоцитах и количества гранул пигмента в кератиноцитах.

- **Диагноз и дифференциальная диагностика**. Постановка диагноза гипомеланоза Ито не представляет затруднений. Для исключения врожденных аномалий рекомендуют выполнять магнитно-резонансную томографию головного мозга, ультразвуковое исследование почек. Цитогенетический анализ крови или биоптатов кожи помогает поставить диагноз в сомнительных случаях (выявление мозаицизма).
- **Прогноз** определяется наличием и выраженностью неврологических нарушений. Гипопигментация может с течением времени стать менее заметной.
- **Лечение**. Для выявления и лечения системной патологии рекомендуют наблюдение у невропатолога, окулиста, ортопеда.

ГЕНОДЕРМАТОЗЫ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕСЯ ГИПЕРПИГМЕНТАЦИЕЙ

Группа заболеваний наследственного происхождения, проявляющихся гиперпигментацией кожи, неоднородна. Гиперпигментация может быть пятнистой, сетчатой, диффузной, сопровождаться нарушениями функций других органов и тканей.

Классификация генодерматозов с гиперпигментацией

- **Пятнистые гиперпигментации**
  - ◊ Эфелиды.
  - ◊ Наследственные лентигинозы:
    - ∨ лентигиноз периорифициальный;
    - ∨ синдром множественного лентиго (LEOPARD);
    - ∨ синдром Карни.
- **Сетчатые гиперпигментации**
  - ◊ Сетчатая акропигментация Дохи–Комая.
  - ◊ Сетчатая пигментная аномалия сгибов Доулинга–Дегоса.
  - ◊ Универсальный наследственный дисхроматоз.

- **Синдромы и заболевания, включающие гиперпигментацию как один из основных симптомов**
  - ◊ Недержание пигмента.
  - ◊ Нейрофиброматоз (см. Нейрокутанные наследственные заболевания).
  - ◊ Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта.

Пятнистые гиперпигментации

К пятнистым гиперпигментациям относят эфелиды и наследственный лентигиноз. Лентиго — небольшие (диаметром 0,5–2 см) коричневые или черные округлые пятна, возникающие и сохраняющиеся на коже независимо от воздействия солнечных лучей. Их количество может увеличиваться в течение детства, или они могут возникать и распространяться во взрослом состоянии — лентиго взрослых (солнечное лентиго, «печеночные» пятна). Лентиго у детей обычно носит наследственный характер, у взрослых лентиго возникает в результате фотостарения кожи. Большое количество лентигинозных элементов называют лентигинозом.

Эфелиды (веснушки; MIM: 155555)

Веснушки — проявление генетических особенностей пигментации кожи, наследующихся по аутосомно-доминантному типу. Это очаги гиперпигментации, обусловленные увеличением синтеза меланина в эпидермисе и его накоплением как в меланоцитах, так и в кератиноцитах под воздействием ультрафиолетового облучения.

- **Этиология и патогенез**. Генетическую предрасположенность к возникновению веснушек определяет наличие мутаций в гене *MC1R*, который кодирует белок-рецептор к меланоцит-стимулирующему гормону (меланотропину). Локус гена — 16q24.3. По современным представлениям, меланотропин через рецептор *MC1R* меланоцитов определяет соотношение эумеланина и феомеланина в коже человека за счет стимуляции синтеза эумеланина, который обладает функцией фотозащиты. Феомеланин, наоборот, усугубляет повреждение кожи, вызванное ультрафиолетовым облучением, так как в ответ на воздействие ультрафиолетового излучения образует свободные радикалы. В коже рыжеволосых людей, склонных к образованию веснушек, преобладает феомеланин; примерно в 80% случаев выявляют мутации в гене *MC1R* [Valverde P. et al., 1995]. Количество веснушек и риск развития солнечного лентиго зависит от числа имеющихся вариантов гена и не зависит от фототипа кожи и цвета волос [Bastiaens M. et al., 2001].
- **Клиническая картина**. Появляются веснушки обычно в детском возрасте или в юности, чаще у блондинов и рыжеволосых людей в виде мелких светло-коричневых или темно-коричневых пятен на открытых участках кожи (обычно на лице, руках, спине) под воздействием солнечных лучей. По этой причине в весенне-летний период их количество увеличивается, пигментация усиливается, а в осенне-зимний период количество веснушек и интенсивность их окраски уменьшаются. Количество веснушек может быть от нескольких на лице до сотен, местами сливающихся между собой пятен на лице, руках, спине, груди.
- **Гистопатология**. Эпидермис гиперпигментирован, особенно в базальном слое, пролиферации меланоцитов нет.
- **Лечение**. Целесообразно применение солнцезащитных средств. Для удаления веснушек с косметической целью используют отшелушивающие и отбеливающие мази и кремы, маски, косметические процедуры глубокого шелушения кожи (пилинги), которые выполняют в осенне-зимний период, так как в летнее время пигментация усиливается.

Синдром LEOPARD (синдром множественного лентиго; лентигиноз кардиомиопатический; MIM: 151100, 611554)

Это редкое заболевание проявляется нарушением пигментации в сочетании с поражением ЦНС, внутренних органов и опорно-двигательного аппарата. Название синдрома составлено из начальных букв основных симптомов заболевания (L — лентиго, E — изменения электрокардиограммы, O — глазной гипертелоризм, P — стеноз легочной артерии, A — аномалии половых органов, R — задержка роста, D — нейросенсорная глухота). Синдром описали в 1969 г. R.J. Gorlin и соавт.

- **Этиология и патогенез**. Заболевание генетически неоднородное. В 90% случаев заболевания обнаружены мутации гена *PTPN11* (локус 12q24.1), в остальных случаях — мутации гена *RAF1* (локус 3p25) [Digilio M.C. et al., 2006; Pandit B. et al., 2007]. Патогенез изучен мало. Первичный продукт гена *PTPN11*, фермент тирозинфосфатаза, участвует в сложных процессах внутриклеточной передачи сигналов и регуляции ответа клеток на внеклеточные стимулы. Недостаточность функции фермента приводит к изменению пролиферации клеток, нарушению их дифференцировки и жизнеспособности [Tartaglia M., Gelb B.D., 2005]. Первичный продукт гена *RAF1* относят к семейству протеинкиназ. Он участвует в защите клеток от гибели путем апоптоза. Активированный ген *RAF1* обладает свойствами онкогена [Shimizu K. et al., 1985].
- **Наследование**. Тип наследования аутосомно-доминантный с высокой пенетрантностью и различной экспрессивностью.
- **Клиническая картина**

  Изменения на коже представлены множественными лентигинозными элементами темно-коричневого и даже черного цвета (рис. 27-3). Встречаются также более крупные темно окрашенные пигментные пятна и пятна цвета «кофе с молоком». Слизистые оболочки не поражаются.

  Обращает внимание характерное лицо — треугольное, с широко расставленными глазами (гипертелоризм) и низко расположенными ушными раковинами. Отмечают задержку роста, деформации грудной клетки. Возможно недоразвитие половых органов (гипоспадия, крипторхизм).

  К основным сердечно-сосудистым проявлениям заболевания относят нарушение проводимости сердца, стеноз легочной артерии, аортальный стеноз и обструктивную кардиомиопатию.

  Часто развивается нейросенсорная глухота с вторичными дефектами речи, реже — небольшое отставание в умственном развитии.

  Существуют полные и неполные клинические формы синдрома.

  - **Гистопатология**. В лентигинозных элементах выявляют гиперпигментацию кератиноцитов базального слоя. В том, что касается увеличения количества меланоцитов, данные литературы противоречивы.
  - **Диагноз и дифференциальная диагностика**

  Больного необходимо обследовать у кардиолога (запись электрокардиограммы, эхо-



Рис. 27-3. Синдром LEOPARD.

кардиография), невропатолога с обязательной аудиограммой, уролога и хирурга-ортопеда. Для дифференцировки пигментных пятен от меланоцитарных невусов может потребоваться биопсия кожи. Возможно молекулярно-генетическое подтверждение диагноза.

Дифференцируют заболевание от синдрома Нунан (аномалии лица, крыловидные складки на шее, деформация грудной клетки, пигментные пятна цвета «кофе с молоком», гипогонадизм, лимфедема, врожденные пороки правых отделов сердца, умственная отсталость).

- **Прогноз** для жизни благоприятный. Важно своевременно выявлять изменения со стороны сердечно-сосудистой системы и нейросенсорную глухоту, проводить соответствующее лечение.
- **Лечение** назначают в зависимости от патологии внутренних органов. Для лечения пигментных нарушений можно использовать ароматические ретиноиды (тигазон, ацитретин).

Лентигиноз периорифициальный (синдром Пейтца–Егерса–Турена; лентигополипоз; MIM: 175200)

Этот синдром проявляется наличием лентигинозных пигментаций, расположенных в основном периорифициально, в сочетании с полипозом кишечника.

Впервые сочетание пигментных нарушений с полипозом кишечника описал в 1921 г. J.L. Peutz. В 1945 г. A. Touraine назвал заболевание полипозным лентиго и отнес его к эктодермальным дисплазиям. H. Jeghers в 1949 г. уточнил его клиническую картину и провел гистологическое исследование кожи.

- **Этиология и патогенез**. Локус гена — 19p13.3. Считают, что патологический ген *STK11* выступает геном-супрессором опухолевого роста, его первичным продукт — фермент из семейства протеинкиназ (серин/треонинкиназа) [Stratakis C.A., Chrousos G.P., 1997].

  Наследование. Тип наследования аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью.

- **Клиническая картина**

  Пигментация появляется в первые годы жизни, но может существовать с рождения или возникать у взрослых. Первые симптомы — множественные мелкие пигментные пятна, расположенные на слизистой оболочке полости рта и красной кайме губ, вокруг носа и губ, периорбитально, реже на ладонях и подошвах, тыльной поверхности пальцев, конъюнктиве. Иногда бывает изолированное поражение губ или полости рта, редко наблюдают распространенные высыпания.

  Пигментные пятна могут возникать в местах хронического травмирования кожи или очагах воспаления (например, в месте расположения псориатических бляшек). Предполагаемый механизм данного феномена — блокада транспорта меланосом из меланоцитов в кератиноциты в результате изменений, вызванных воспалением [Banse-Kupin L.A., Douglass M.C., 1986].

  У большинства больных до 20 лет развивается полипоз желудочно-кишечного тракта, проявляющийся болью в животе, рвотой, прямокишечными кровотечениями и развитием вторичной анемии. В 50% случаев возникают тенезмы и происходит выпадение прямой кишки. Полипы имеют строение гамартом, чаще располагаются в тонкой кишке. Изредка полипы могут возникать в полости носа, бронхах, мочевом пузыре, почечных лоханках, мочеточнике, в шейке матки.

- **Гистопатология**. В лентигинозных элементах слизистой оболочки ротовой полости выявляют гиперпигментацию кератиноцитов базального слоя, что имеет сходство с обычным лентиго. В лентигинозных элементах кожи число меланоцитов увеличено; при электронной микроскопии их длинные отростки

заполнены меланосомами, однако в кератиноцитах количество пигмента снижено [Yamada K. et al., 1981].

- **Диагноз и дифференциальная диагностика**

  Диагноз устанавливают на основании наличия периорифициальных лентигинозных пятен в сочетании с полипозом кишечника гамартомного типа.

  Дифференциальную диагностику проводят с другими типами наследственного лентигиноза и наследственным аденоматозным полипозом кишечника [синдром Гарднера (см. раздел Наследственные новообразования кожи и опухолевые синдромы)].

- **Прогноз**. С возрастом интенсивность пигментации на коже может уменьшиться, в полости рта она обычно остается без изменений. К тяжелыми осложнениям полипоза относят непроходимость тонкого кишечника в результате инвагинации, озлокачествление полипов. У больных повышен риск развития злокачественных опухолей не только желудочно-кишечного тракта, но и других органов, в первую очередь яичников и яичек [Dodds W.J. et al., 1972; Giardiello F.M. et al., 1987; Wilson D.M. et al., 1986].
- **Лечение**. Для устранения пигментации губ при синдроме Пейтца—Егерса—Турена используют лазерное излучение. Для лечения лентиго на коже также применяют криотерапию, 0,1% третиноиновый крем. Для раннего выявления полипоза выполняют рентгенологическое и эндоскопическое исследования пищеварительного тракта, при необходимости — хирургическое лечение.

Синдром Карни (комплекс Карни; синдром NAME; синдром LAMB; MIM: 160980, 605244)

Этот редкий наследственный симптомокомплекс проявляется лентигинозом кожи в сочетании с множественными опухолями (миксомы различной локализации и опухоли эндокринных органов).

Заболевание описали D.J. Atherton и соавт. под названием синдром «NAME» в 1980 г., A.R. Rhodes и соавт. под названием синдром «LAMB» в 1984 г. Наиболее полное описание клинической картины привели J.A. Carney и соавт. в 1986 г.

- **Этиология и патогенез**. Заболевание генетически неоднородное. В большинстве случаев в его основе лежит мутация гена *PRKAR1A*, расположенного в локусе 17q23-q24. Предположительно, мутантный ген выступает супрессором опухолевого роста. В ряде родословных обнаружены мутации гена *CNC2*, расположенного в локусе 2p16, который участвует в поддержании стабильности генома клеток, вступающих в фазу деления (митоз) [Stratakis C.A. et al., 1996; Basson C.T. et al., 1997; Kirschner L.S. et al., 2000].

  Наследование. Тип наследования аутосомно-доминантный, большинство случаев семейные [Koopman R.J.J.; Happle R., 1991].

- **Клиническая картина**

  К кожным проявлениям заболевания относят множественные лентигинозные элементы, множественные пигментные невусы, подкожные нейрофибромы, шванномы. Пигментные пятна обычно существуют с рождения или появляются в первые месяцы жизни. Отдельные элементы могут располагаться на любом участке кожи, однако развернутая клиническая картина характеризуется распространенными лентигинозными высыпаниями на коже лица, век, ушных раковин, красной кайме губ, конъюнктиве и склерах, тыльной поверхности кистей и стоп, вульве, перианальной области и головке полового члена. В ротовой полости пигментация отсутствует. Пигментные невусы наиболее часто представлены голубыми невусами, они также могут быть на слизистых оболочках. Нейрофибромы располагаются подкожно, реже встречаются меланотические шванномы.

  К основным внекожным проявлениям относят опухоли эндокринных и других органов, прежде всего мультинодулярную билатеральную гиперплазию

коры надпочечников, приводящую к синдрому Кушинга; миксомы сердца, молочных желез; опухоль гипофиза с гиперпродукцией гормона роста, вызывающей акромегалию; опухоли яичек, щитовидной и молочных желез. Новообразования при данном синдроме обычно множественные, при расположении в парных органах они часто двусторонние, склонны к рецидивированию после удаления; повышен риск развития злокачественных опухолей [Nwokoro N.A. et al., 1997].

- **Гистопатология**. Гистологическая картина пигментных пятен и меланоцитарных невусов при данном синдроме не отличается от обычной. При гистологическом исследовании нейрофибром обнаруживают выраженные миксоидные и ангиоматозные изменения стромы.
- **Диагноз и дифференциальная диагностика**

  Диагноз ставят на основании сочетания лентигиноза с миксомой предсердия (или миксомами других локализаций) и синдромом Кушинга или поражением других эндокринных органов.

  Дифференциальную диагностику проводят с синдромом множественных эндокринных опухолей [MEN-I, MEN-IIA, MEN-IIB), синдромом Мак-Кьюна–Олбрайта, другими наследственными лентигинозами (синдром Пейтца–Егерса–Турена, синдром LEOPARD).
- **Прогноз** зависит от расположения опухолей внутренних органов. В ряде случаев рецидивирующие миксомы предсердий приводят в летальному исходу в детском возрасте. Злокачественные новообразования различных органов встречаются в более молодом возрасте по сравнению с общей популяцией.
- **Лечение** симптоматическое. Опухоли подлежат хирургическому удалению.

Синдромы и заболевания, включающие гиперпигментацию как один из основных симптомов

Недержание пигмента (синдром Блоха–Сульцбергера; MIM: 308310)

Кожные проявления впервые описал A.E. Garrod в 1906 г. В самостоятельную нозологическую форму заболевание выделили B. Bloch в 1926 г. и M. Sulzberger в 1927 г.

Это системное заболевание проявляется своеобразными изменениями кожи в сочетании с патологией глаз, зубов, волос и ногтей, ЦНС и костно-мышечного аппарата.

- **Этиология и патогенез**

  Локус патологического гена — Xq28. В норме активированный ген *NEMO* защищает клетки от преждевременной гибели путем апоптоза, вызванного ФНО-α. Мутантный ген считают летальным для гомозиготных плодов мужского пола. У плодов женского пола к моменту рождения происходит селективная элиминация клеток с экспрессией патологического гена, поэтому у новорожденных девочек имеет место крайне неравномерная инактивация Х-хромосомы в данном локусе (в кератиноцитах, фибробластах, лейкоцитах периферической крови). Основным нарушением считают нестабильность хромосом. Также придают значение нарушению иммунной толерантности, в связи с чем происходит аутоиммунная атака на клоны клеток эктодермального происхождения, имеющие аномальные поверхностные антигены, или происходит преждевременная запрограммированная гибель клонов измененных клеток [Traupe H., Vehring K.H., 1994; Roberts J.L. et al., 1998]. Из чешуек и корок везикуло-буллезных элементов выделен лейкотриен B_4, что, вероятно, определяет хемотаксис эозинофилов в очаги поражения.

Наследование носит Х-сцепленный доминантный характер. В связи с внутриутробной гибелью плодов мужского пола недержание пигмента встречается почти исключительно у женщин. Подавляющее большинство случаев семейные. Примерно в 80% случаев новых мутаций установлено их отцовское происхождение. Заболевание встречается у мужчин с синдромом Клайнфельтера [Garcia-Dorado J. et al., 1990].

- **Клиническая картина**

Заболевание существует с рождения или проявляется в первые недели жизни. Характерна стадийность кожных изменений.

Стадии кожных изменений

⊗ **Первая стадия (пузырьковая, или воспалительная)**. Она возникает уже в первые часы жизни, иногда с момента рождения, в виде отечной эритемы с везикуло-буллезными, реже уртикарными, элементами, которые склонны к линейному расположению. Содержимое пузырьков обычно прозрачное, при их вскрытии и подсыхании образуются мелкие эрозии и корочки. Высыпания возникают приступами, распространяясь на новые участки кожи. Наиболее часто они расположены на конечностях. В содержимом везикуло-буллезных элементов обнаруживают эозинофилы, в периферической крови — эозинофилия. Общее состояние ребенка обычно не нарушено.

⊗ **Вторая стадия (веррукозная)**. Она развивается приблизительно через 2–3 мес и характеризуется лентикулярными ороговевающими папулами, расположенными преимущественно линейно в зоне бывших везикул или беспорядочно, часто напоминая бородавчатый невус (рис. 27-4). Веррукозные изменения кожи сохраняются в течение нескольких месяцев. На ладонях и подошвах может быть диффузный гиперкератоз.

⊗ **Третья стадия (гиперпигментация)**. Она наступает через 3–6 мес от начала заболевания. На месте регрессировавших очагов развивается пигментация коричневатого или темно-серого цвета, напоминающая «брызги грязи» на светлом фоне, в виде полосок и завихрений или ветвистого, звездчатого узора.



Рис. 27-4. Недержание пигмента.

⊗ **Четвертая стадия (гипопигментация)**. Она проявляется на 2–3-м десятилетии жизни. Пигментация у части больных сменяется депигментацией, умеренно выраженной атрофией, очаговым склерозом.

Стадийность наблюдают не всегда. Пигментация может развиться, минуя веррукозную стадию, а иногда быть начальным симптомом, как полагают, в тех случаях, когда первые стадии процесса прошли во внутриутробном периоде или остались незамеченными из-за малой выраженности. Более 10% больных имеют только пигментацию. Может быть только изолированная воспалительная стадия. Признаки различных стадий могут существовать одновременно. Описаны случаи с отсроченной «реактивацией» воспалительных и буллезных высыпаний в области линейных очагов гиперпигментации

спустя месяцы и годы после их заживления. Эти случаи по времени совпадают с перенесенной респираторно-вирусной или бактериальной инфекцией, сопровождающейся лихорадочным состоянием. Высказано предположение, что в основе этого феномена лежит персистенция кератиноцитов с мутантным геном *NEMO* в очагах гиперпигментации. Активированный на фоне инфекционного процесса ФНО-α вызывает апоптоз патологических клонов клеток с развитием характерных клинических проявлений первой стадии заболевания [Bodak N. et al., 2003].

Часто возникают изменения со стороны нервной системы (припадки, умственная отсталость, спастические параличи, гидроцефалия и др.) и глаз (страбизм, нистагм, гипертелоризм, эпикант, микрофтальмия, катаракта, голубые склеры, псевдоглиома, пигментация, отслойка сетчатки, атрофия зрительного нерва, слепота). Возможны нарушения иммунитета, дистрофические изменения зубов [адентия, изменения формы («конические» зубы)], ногтей, волос (рубцовая алопеция), аномалии скелета и внутренних органов.

- **Гистопатология**

Изменения зависят от стадии заболевания.

Гистопатологические изменения на разных стадиях

⊗ **Первая стадия**. Выявляют эозинофильный спонгиоз: при прогрессировании межклеточного отека образуются внутриэпидермальные пузыри с выраженным экзоцитозом эозинофилов в их полость и окружающий эпидермис. Определяют единичные дискератотические клетки. В биоптатах из эритематозных очагов спонгиоз минимальный, но экзоцитоз эозинофилов также выражен. В дерме выявляют поверхностный инфильтрат из эозинофилов и небольшого количества лимфоцитов.

⊗ **Вторая стадия**. Выявляют гиперкератоз, акантоз, неравномерный папилломатоз и многочисленные дискератотические клетки. Макрофаги перемещаются в эпидермис. Воспалительная реакция минимальная.

⊗ **Третья стадия**. Преобладают явления недержания пигмента. Характерно проникновение пигмента в дерму и накопление его в меланофагах.

При электронной микроскопии выявляют агрегацию тонофиламентов в дискератотических клетках. Макрофаги, проникшие в эпидермис, фагоцитируют дискератотические клетки, а также меланосомы, что приводит к недержанию пигмента.

- **Диагноз**

Его основывают на особенностях клинической картины, данных гистологического исследования, результатах обследования у невропатолога, ортопеда, окулиста, стоматолога и других специалистов.

Показано медико-генетическое консультирование. Необходим тщательный осмотр родственников больного для обнаружения малых признаков заболевания. Зубные аномалии могут быть его единственным проявлением, как и депигментированные сетчатые очаги, поэтому необходимо проводить тщательный осмотр матерей, у которых ребенок имеет признаки недержания пигмента, для решения вопроса о прогнозе для последующих детей.

- **Прогноз** зависит от тяжести системной патологии.
- **Лечение симптоматическое**. На ранних стадиях назначают 10% мазь цинка оксида, мази с глюкокортикоидами, анилиновые красители, при инфицировании — антибиотики. При развитии массивных веррукозных изменений используют изотретиноин. Показано наблюдение невропатолога, ортопеда, стоматолога и других специалистов.

Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта (фиброзная дисплазия полиостотическая; синдром Олбрайта; MIM: 174800)

Он проявляется сочетанием множественной фиброзной дисплазии костей с нарушением пигментации кожи и эндокринными нарушениями. Заболевание впервые описали D.J. McCune в 1936 г. и F. Albright и соавт. в 1937 г.

- **Этиология и патогенез** изучены недостаточно. В основе заболевания лежат мутации в гене *GNAS1*, который кодирует гуанин-нуклеотид-связывающий белок (G-протеин). Локус патологического гена — 20q13.2. Предполагают, что ранняя соматическая мутация приводит к мозаичному распределению клеток с активированной аденилатциклазой в различных органах и тканях [Rieger E. et al., 1994; Lumbroso S. et al., 2004].

  Предполагают, что этот патологический «доминантный» летальный ген сохраняется в части клеток благодаря мозаицизму [Happle R., 1986].

  Наследование. Тип наследования неизвестен. Все случаи спорадические. Описан случай заболевания у монозиготных близнецов [Lemli L., 1977].

- **Клиническая картина**

  Заболевание клинически неоднородное: наряду со случаями с классической триадой признаков, существуют атипичные и неполные формы синдрома. Выраженность симптомов и тяжесть заболевания также сильно изменчива.

  К основным проявлениям заболевания относят патологию костной ткани в виде множественных кистозных очагов остеопороза с участками остеосклероза и гиперостоза (особенно в костях черепа). Это обусловливает патологическую ломкость костей, псевдоартрозы, деформацию костных отверстий, что вызывает неврологическую симптоматику, боль. Длинные кости предрасположены к искривлению. Деформация черепа и лицевого скелета может быть значительной и сопровождаться снижением зрения и слуха. Поражение костей обычно асимметричное и может быть единственным симптомом заболевания. Повреждения имеют сегментарное распределение и могут затрагивать любые части скелета. С возрастом изменения прогрессируют, в том числе во время беременности. У больных с синдромом Мак-Кьюна–Олбрайта описаны случаи гипофосфатемической остеомаляции в связи с нарушением реабсорбции фосфора в почечных канальцах [Kaplan F.S. et al., 1988]. В сыворотке крови резко повышено содержание щелочной фосфатазы.

  Сразу после рождения или в первые годы жизни на коже появляются светло-коричневые (цвета «кофе с молоком») пятна неправильных очертаний типа географической карты различных размеров (обычно довольно крупные). Пигментные пятна нередко располагаются участками и более выражены на пораженной стороне, особенно часто — на задней поверхности шеи, спине, бедрах, в поясничной области.

  Эндокринная патология наиболее часто проявляется преждевременным половым созреванием, тиреотоксикозом, гипофизарным гигантизмом, синдромом Кушинга. Отличительная черта поражения эндокринных органов — их «независимость» от функции гипофиза и гипоталамуса (в крови больных отсутствует повышение уровня соответствующих стимулирующих гормонов гипофиза или релизинг-факторов гипоталамуса) [Lumbroso S. et al., 2004].

  Преждевременное половое созревание особенно выражено у девочек (влагалищные кровотечения и вторичное оволосение наблюдают в возрасте нескольких месяцев, менструации начинаются с 5–6 лет).

  С повышенной частотой у больных встречается холестатическая желтуха в неонатальном периоде и нефрокальциноз в раннем детском возрасте (как следствие гиперкальциемии при синдроме Кушинга) [Kirk J.M.W. et al., 1999].

- **Гистопатология**. В пигментных пятнах выявляют повышенное содержание меланина в клетках базального слоя эпидермиса. Количество меланоцитов в норме. Гиперпигментация обусловлена повышенной активностью тирозиназы в меланоцитах [Kim I.S. et al., 1999].
- **Диагноз и дифференциальная диагностика**. Диагноз ставят на основании клинических проявлений, результатов рентгенологического исследования. Дифференцируют заболевание от нейрофиброматоза, гиперпаратиреоза.
- **Прогноз** зависит от выраженности поражения внутренних органов. Существует повышенный риск перерождения очагов дисплазии в остеосаркому, особенно на фоне лучевой терапии [Taconis W.K., 1988]. У больных в молодом возрасте чаще выявляют рак щитовидной железы [Akintoye S.O. et al., 2002].
- **Лечение** симптоматическое. Получены данные о положительном влиянии внутривенного введения памидроната при купировании болевого синдрома в пораженных костях [Plotkin H. et al., 2003]. Профилактика направлена на предотвращение переломов костей.

Гиперпигментации сетчатые

К заболеваниям наследственного генеза, характеризующимся сетчатыми гиперпигментациями, относят сетчатую акропигментацию Дохи–Комая, сетчатую пигментную аномалию сгибов Доулинга–Дегоса и универсальный наследственный дисхроматоз.

Акропигментация сетчатая Дохи–Комая (дисхроматоз конечностей симметричный наследственный; MIM: 127400)

Заболевание описали I. Toyama в 1910 г., S. Matsumoto в 1923 г. и G. Komaya в 1924 г.

- **Этиология и патогенез**

  В основе заболевания лежит мутация гена *DSRAD*, который расположен в локусе 1q21.3. Патогенез не изучен [Chao S.C. et al., 2006; Miyamura Y. et al., 2003].

  Заболевание встречается во всех странах мира, однако наиболее часто среди населения Китая и Японии.

  Наследование. Тип наследования аутосомно-доминантный с высокой пенетрантностью. Получены данные о случаях заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования [Oyama M. et al., 1999].
- **Клиническая картина**. Пигментная дистрофия кожи проявляется обычно на первом году жизни или несколько позже в виде гиперпигментаций точечного, сетчатого, реже линейного, рисунка, расположенных преимущественно на разгибательной поверхности конечностей (чаще нижних) и лице. Высыпания на коже лица единичные, по виду напоминают веснушки. На коже конечностей пигментные пятна коричневатого цвета неправильных очертаний чередуются с участками гипопигментации, за счет чего пораженные участки приобретают сетчатый вид. Количество высыпаний постепенно увеличивается, примерно до подросткового возраста, и остается стабильным в течение всей жизни. Субъективные проявления заболевания отсутствуют. Высыпания на коже могут сочетаться с умственной отсталостью, неврологическими расстройствами (идиопатическая торсионная дистония, идиопатическая кальцификация головного мозга), расширением сосудов сетчатки. Среди лиц европеоидной расы заболевание в основном выявляют у рыжеволосых людей [Danese P. et al., 1997].
- **Гистопатология**. При гистологическом исследовании пигментных пятен определяют гиперпигментацию базального слоя и увеличение числа меланоцитов. При электронно-микроскопическом исследовании выявляют высокую метаболическую активность меланоцитов. В гипопигментированных участках

количество меланоцитов снижено, в них определяют незрелые меланосомы на начальных стадиях развития [Danese P. et al., 1997; Ohtoshi E. et al., 2001].

- **Диагноз и дифференциальная диагностика**. Диагноз ставят на основании клинических данных. Дифференциальную диагностику проводят с другими формами сетчатых гиперпигментаций кожи.
- **Прогноз**. Несколько повышен риск развития эпителиальных и меланоцитарных новообразований кожи.
- **Лечение** не требуется. Необходимо ограничить инсоляцию, а также использовать солнцезащитные средства.

Сетчатая пигментная аномалия сгибов (болезнь Доулинга–Дегоса; сетчатая акропигментация Китамуры; MIM: 179850)

Впервые заболевание описали G.B. Dowling and W. Freudenthal в 1938 г. как вариант доброкачественной формы черного акантоза. В 1954 г. R. Degos и B. Ossipowski выделили заболевание в самостоятельную нозологическую форму.

- **Этиология и патогенез**. В основе заболевания лежит мутация гена *KRT5*, кодирующего кератин типа 5. Локус гена – 12q13. Патогенез не изучен [Betz R.C. et al., 2006].

  Наследование. Тип наследования аутосомно-доминантный с вариабельной экспрессивностью [Biltz H., Kiessling M., 1988].
- **Клиническая картина**. Заболевание проявляется обычно в постпубертатном возрасте и характеризуется появлением множества мелких округлых пигментных пятен типа веснушек в подмышечных и паховых областях. Иногда они возникают на коже под молочными железами, межъягодичной складки, шеи [Jafari R et al., 2003]. Пигментация постепенно усиливается, иногда пигментные пятна сливаются в коричневые или черные поля поражения с сетчатым рисунком. В крупных складках кожи также выявляют мелкие гиперкератотические папулы темно-коричневого цвета. Проявлением болезни могут быть рассеянные комедоноподобные элементы на шее и точечные акнеформные рубчики около углов рта, эпидермоидные кисты, гнойный гидраденит.
- **Гистопатология**. Гистологически выявляют акантоз с неравномерным удлинением эпидермальных выростов в виде тонких нитевидных тяжей и очаговыми отложениями меланина в области их вершин. При электронно-микроскопическом исследовании выявляют увеличение числа меланосом, а также их распределение в кератиноцитах базального слоя в дисперсном виде (обычно в коже африканцев). Описан акантолитический вариант заболевания (болезнь Галли-Галли), при котором в биоптатах дополнительно определяют супрабазальный акантолиз без признаков дискератоза [Braun-Falco M. et al., 2001].
- **Диагноз** основывают на клинических и гистологических данных.
- **Прогноз**. Повышен риск развития плоскоклеточного рака кожи в очагах гиперпигментации перианальной области [Ujihara M. et al., 2002].
- **Лечение** не разработано.

Дисхроматоз наследственный универсальный (MIM: 127500)

Заболевание описал M. Suenaga в 1952 г.

- **Этиология и патогенез**. Локус патологического гена – 6q24.2-q25.2. Патогенез не изучен [Gao M. et al., 2005].

  Наследование. Тип наследования аутосомно-доминантный. Наиболее часто заболевание встречается среди населения Японии, большинство случаев – семейные.
- **Клиническая картина**. Заболевание характеризуется наличием множественных пигментных пятен типа веснушек и более крупных пигментаций, занимающих большую часть поверхности тела, преимущественно кожу туловища, шеи и проксимальных участков конечностей. Также могут быть гипо-

пигментированные пятна, что придает коже пестрый вид. В большинстве случаев заболевание проявляется на первом году жизни, иногда — у взрослых, прогрессирует постепенно без субъективных симптомов.

- **Гистопатология**. При гистологическом и электронно-микроскопическом исследовании количество меланоцитов в эпидермисе как в гипер-, так и в гипопигментированных очагах нормальное. В кератиноцитах в области гиперпигментированных пятен выявляют повышенное содержание меланина в многочисленных комплексах меланосом. В гипохромных пятнах обнаружено полное отсутствие меланосом в кератиноцитах и меланоцитах [Nuber U.A. et al., 2004].
- **Диагноз и дифференциальная диагностика**. Диагноз основывают на клинических и гистологических данных. Дифференциальную диагностику проводят с болезнью Дохи–Комая.
- **Лечение** не требуется. Необходимо ограничить инсоляцию, а также использовать солнцезащитные средства.

ГЕНОДЕРМАТОЗЫ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕСЯ ПОЙКИЛОДЕРМИЕЙ

Пойкилодермия — один из характерных признаков таких наследственных заболеваний, как врожденная пойкилодермия Ротмунда–Томсона, пигментная ксеродерма, врожденный дискератоз.

Пойкилодермия врожденная Ротмунда–Томсона (синдром Ротмунда–Томсона; пойкилодермия атрофическая с катарактой; MIM: 268400)

Это неоднородная группа заболеваний, которая характеризуется сетчатой пигментацией, атрофией и телеангиэктазиями кожи, ювенильной катарактой, аномалиями костной системы и зубов, патологией волос и гипогонадизмом (у части больных). Заболевание описали A. Rothmund в 1868 г. и M.S. Thomson в 1936 г.

- **Этиология и патогенез**. Патологический ген *RECQL4* расположен на 8 хромосоме (8q24.3). Первичный продукт гена — фермент ДНК-геликаза [Kitao S. et al., 1999]. Патогенез не изучен.

  Наследование. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Возможен аутосомно-доминантный тип. Чаще болеют женщины.
- **Клиническая картина**

  При рождении кожа ребенка нормальная. Первые ее изменения возникают на 3–6 мес, реже — на 2-м году жизни. Вначале появляются эритема, отечность лица. Вскоре на лице, конечностях, ягодицах возникают очаги сетчатой пигментации в сочетании с телеангиэктазиями, гипопигментацией и атрофией (рис. 27-5). У многих больных повышена фоточувствительность. Описаны буллезные формы заболевания. Пойкилодермия, сформировавшись в детском возрасте, остается на всю жизнь. В очагах атрофии с возрастом развиваются гиперкератотические и веррукозные изменения, что может предшествовать развитию плоскоклеточного рака кожи.

  Волосы на голове редкие, тонкие и ломкие, возможна диффузная алопеция с одновременным выпадением бровей, ресниц и отсутствием признаков вторичного оволосения. Ногти могут быть нормальными или дистрофичными, маленькими. Зубы часто нормальные, однако возможны микродонтия, ранний кариес.



Рис. 27-5. Врожденная пойкилодермия.

Больные часто отстают в физическом развитии (малый рост при пропорциональном развитии), череп может быть уменьшен в размерах, в ряде случаев нос имеет седловидную форму. Двусторонняя катаракта обычно развивается в возрасте 4–7 лет у 40% больных. Из костных изменений выявляют гипоплазию или отсутствие пальцев кистей и стоп, малые размеры ладоней и подошв, а также другие аномалии. Умственное развитие обычно не страдает.

- **Гистопатология**. Выявляют гиперкератоз, истончение эпидермиса, вакуольную дистрофию клеток базального слоя, их неравномерную пигментацию, признаки недержания пигмента. Сосуды расширены, вокруг них расположены различной степени выраженности инфильтраты из лимфоцитов, гистиоцитов и тканевых базофилов.
- **Диагноз и дифференциальная диагностика**

  Диагноз устанавливают при сочетании очагов сетчатой пигментации, гипопигментации, атрофии, телеангиэктазий с поражением других органов и систем, в первую очередь с ювенильной катарактой, а также с учетом данных гистологического исследования. Рекомендуют выполнять рентгенографию длинных трубчатых костей в возрасте до 5 лет с целью дальнейшей дифференциальной диагностики врожденных дисплазий скелета от начальных проявлений остеосаркомы [Wang L.L. et al., 2001].

  Дифференциальную диагностику проводят с буллезными формами врожденной пойкилодермии (наследственной акрокератотической пойкилодермией Уери и склерозирующей пойкилодермией Киндлер), с синдромом Вернера, прогерией, синдромом Коккейна, синдромом Блума, ангидротической эктодермальной дисплазией.

  ◊ **Наследственная акрокератотическая пойкилодермия Уери** (MIM: 173700) наследуется по аутосомно-доминантному типу. Генетический дефект неизвестен. Заболевание редкое, характеризуется стойкой пойкилодермией, развивающейся с первых недель жизни. В большей степени поражаются кожные складки, непораженными остаются лицо, уши. В детском возрасте возникает везикуло-пустулезная сыпь на кистях, стопах, которая усиливается при травматизации и инсоляции. Возникают выраженная экзема (в возрасте от 3–6 мес до 5 лет), бородавчатые папулы на кистях, стопах, локтях, коленях. Из сопутствующей патологии отмечают поздний кальциноз различных органов, сердечно-сосудистые заболевания [Fazio M. et al., 1995].

  ◊ **Склерозирующая пойкилодермия Киндлер** (MIM: 173650) отличается расположением пойкилодермии на коже щек, шеи, которая усиливается и распространяется на другие участки кожи после пребывания на солнце. На месте незначительных травм или спонтанно появляются пузыри. На ладонях и подошвах выражена кератодермия, могут возникать склеродермоподобные изменения пальцев, расстройства опорно-двигательного аппарата. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Ген *KIND I* расположен в локусе 20p12.3. Он кодирует белок киндлерин, который в норме предотвращает избыточную секрецию кератиноцитами компонентов базальной мембраны [Siegel D.H. et al., 2003].

  ◊ **Синдром Блума** (MIM: 210900) наследуется аутосомно-рецессивно, характеризуется телеангиэктатической эритемой (но не пойкилодермией) в виде бабочки на коже лица, фоточувствительностью, задержкой роста, первичным гипогонадизмом, иммунодефицитом различной степени тяжести и повышенной склонностью к развитию злокачественных опухолей лимфоретикулярных органов и желудочно-кишечного тракта в возрасте старше 30 лет. Пигментация кожи нарушена в виде пятен цвета «кофе с молоком», преждевременно появляются морщины, ихтиозиформные изменения. В основе заболевания мутация гена *BLM* (локус 15q26.1). Первичный

продукт обладает ферментативной активностью ДНК-геликазы и участвует в сохранении устойчивости генома. Цитогенетически выявляют нестабильность хромосом, повышение частоты сестринских хроматидных обменов [Poppe B. et al., 2001].

◊ **Синдром Коккейна** (MIM: 216400, 133540) — неоднородное заболевание, которое проявляется фоточувствительной эритемой кожи, преждевременным старением с характерным кахектичным и низкорослым внешним видом больных, снижением слуха вплоть до глухоты, умственной отсталостью, дегенеративными изменениями сетчатки, неврологической симптоматикой, аномалиями опорно-двигательного аппарата. Продолжительность жизни больных снижена, большинство больных погибают в детском возрасте от прогрессирующих неврологических расстройств или осложнений раннего атеросклероза. Тип наследования аутосомно-рецессивный. В основе заболевания лежит нарушение процесса репарации ДНК. Выявлены мутации в генах *ERCC6* (локус 10q11) и *ERCC8* (локус 5q11) [Mallery D.L. et al., 1998].

- **Прогноз** для выздоровления неблагоприятный. У больных повышен риск развития фибросаркомы, остеогенной саркомы и плоскоклеточного рака кожи.
- **Лечение**. Проводят симптоматическое лечение. Назначают антиоксиданты, по показаниям — гормональные препараты, средства, улучшающие трофику. Следует избегать длительного пребывания на солнце, контакта с канцерогенными факторами, необходимо применять фотозащитные средства. Показано диспансерное наблюдение у дерматолога, окулиста, ортопеда.

Дискератоз врожденный (синдром Цинссера–Энгмана–Коула; MIM: 305000, 127550)

Это редкое полисистемное заболевание проявляется пойкилодермией, ониходистрофией и лейкоплакией слизистых оболочек в сочетании с изменениями крови, сходными с наблюдающимися при анемии Фанкони, повышенной склонностью к развитию злокачественных опухолей. Заболевание описали в 1906 г. F. Zinsser, затем M.E. Engmann в 1926 г. и H.N. Cole с соавт. в 1930 г.

- **Этиология и патогенез**

Заболевание генетически неоднородное. Патологический ген *DKC1* при Х-сцепленном варианте заболевания расположен в локусе Xq28. Первичный продукт гена — фермент дискерин, участвующий в сборке рибосом в ядрах клеток организма. Нарушение его функции сказывается в первую очередь на тканях с высокой скоростью обновления клеток (эпителий кожи и слизистых оболочек, костный мозг). Дискерин — белок центромер, поэтому мутации гена приводят к нарушению сегрегации хромосом и как следствие этого предрасполагают к развитию злокачественных новообразований [Connor J.M. et al., 1986].

Аутосомно-доминантная форма заболевания развивается в результате мутаций в локусах 5p15.33 и 3q21-q28, кодирующих различные компоненты теломеразы (TERC, TERT). Как следствие мутации, укороченные до критического уровня теломеры обусловливают преждевременное старение и снижение пролиферативной способности клеток эпителия и кроветворной системы [Mitchell J.R. et al., 1999].

Генетический дефект при аутосомно-рецессивном типе наследования не установлен [Kirwan M., Dokal I., 2008; Wong J. M.Y., Collins K., 2006].

Выявлена также нестабильность хромосом, повышена частота сестринских хроматидных обменов, встречаются разрывы в локусах 2q33 и 8q22, что позволяет предположить расположение онкогена в этих точках. Получены данные о дефектах стволовых клеток в костном мозге, сниженном иммунном ответе.

Наследование в большинстве случаев Х-сцепленное рецессивное. Возможны аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный типы передачи [Mason P.J. et al., 2005; Armanios M. et al., 2005].

- **Клиническая картина**

Полная клиническая картина возникает только у мальчиков при Х-сцепленном рецессивно-наследуемом типе заболевания. Оно обычно развивается в детском возрасте (от 5 до 10 лет). Самый ранний симптом — ониходистрофия по атрофическому типу, вплоть до анонихии. Поражение кожи появляется позже, характеризуется пойкилодермией (атрофические изменения, сетчатая пигментация, телеангиэктазии, гипопигментные пятна, которые наиболее выражены на шее, бедрах, лице, туловище, конечностях, особенно дистальных участках). Через несколько лет развиваются изменения слизистых оболочек с образованием пузырей, эрозий, очагов лейкоплакии. Из других кожных симптомов возможны также гиперкератоз ладоней и подошв с развитием травматических пузырей.

Возникают дистрофия и дисплазия зубов, пародонтоз, ранний кариес, преждевременное поседение волос и рубцовая алопеция, остеопороз мелких костей, внутричерепные кальцификаты, различные иммунологические нарушения. Больные отстают в физическом и психическом развитии. Иногда выявляют конъюнктивит, блефарит, эктропион, закупорку носослезного канала со слезотечением. Возможно поражение желудочно-кишечного тракта (гепатоспленомегалия, дивертикулы, стеноз пищевода, дисфагия). Часто возникает лейкокератоз заднего прохода, кишечника, мочеполового тракта с развитием стенозов.

Наиболее значимым системным проявлениям заболевания считают прогрессирующую гипоплазию костного мозга, которая возникает примерно у 80% больных. Она проявляется панцитопенией (тромбоцитопения, нейтропения с пурпурой, апластическая анемия).

Выраженность симптомов заболевания различна. В наиболее тяжелых случаях на первом году жизни у больных обоего пола развиваются иммунодефицит, гипоплазия мозжечка и патология желудочно-кишечного тракта, больные отстают в умственном и физическом развитии. При легком течении заболевания (в первую очередь при аутосомно-доминантном типе наследования) наблюдают изолированные слабо выраженные гематологические нарушения.

- **Гистопатология**. В очагах пойкилодермии изменения неспецифичные. Обычно выявляют небольшой гиперкератоз, атрофию эпидермиса, значительное расширение просвета капилляров и множественные меланофаги в сосочковом слое дермы.
- **Диагноз и дифференциальная диагностика**. Диагноз устанавливают на основании наличия пойкилодермии, ониходистрофии и лейкоплакии. Врожденный дискератоз дифференцируют от пигментной ксеродермы, врожденной пойкилодермии Ротмунда–Томсона, эктодермальных дисплазий.
- **Прогноз**. Течение обычно прогрессирующее, возможно осложнение амилоидозом. Во многих случаях заболевание заканчивается летальным исходом от кровотечений, инфекций или опухолей. На месте очагов лейкоплакии нередко развивается плоскоклеточный рак. Большинство больных умирают до 30 лет от злокачественных опухолей, развивающихся в участках лейкокератоза, а также от рака поджелудочной железы, болезни Ходжкина, выраженных нарушений внутренних органов, сепсиса, панцитопении [Schmidt J.B., Gebhart W., 1983; Baykal C. et al., 2003]. По данным H.R. Davidson и J.M. Connor [1988], 12% из 104 больных в возрасте до 21 года имели одну или несколько опухолей.

• **Лечение**. Проводят симптоматическое лечение. Назначают ретиноиды (этретинат, тигазон) внутрь и наружно для уменьшения проявлений лейкоплакии и задержки процесса озлокачествления. Следует избегать воздействия канцерогенных факторов. Запрещается курение. Необходимо проводить защиту от солнечных лучей. Важно своевременно выявлять опухоли слизистой оболочки полости рта. При панцитопении выполняют пересадку костного мозга [Phillips R.J. et al., 1992].

Пигментная ксеродерма (пигментная атрофодермия; прогрессирующий лентикулярный меланоз; MIM: 278700, 278720, 278730, 278740, 278750, 278760, 278780, 278800, 610651)

Это редкое заболевание проявляется повышенной фоточувствительностью, развитием пигментации и атрофии кожи, фотофобией, неврологической симптоматикой, прогрессирующим течением с очень высоким риском развития кожных опухолей. Заболевание описал M. Kaposi в 1870 г.; синдром де Санктиса–Каккьоне — A. Neisser в 1883 г., затем C. De Sanctis и A. Cacchione в 1932 г.

• **Этиология и патогенез**. Заболевание генетически неоднородное. В его основе лежит повышенная чувствительность клеток к ультрафиолетовым лучам, в том числе к их мутагенному эффекту, которая обусловлена нарушением репарации ДНК. Также рассматривают роль недостаточности эндонуклеазной эксцизии пиримидиновых димеров [Kraemer K.H. et al., 2007]. В зависимости от степени и характера нарушений репарации ДНК выделяют 7 групп комплементации (от A до G) и «вариант пигментной ксеродермы», или пигментный ксеродермоид. Синдром де Санктиса–Каккьоне может быть при любом типе заболевания, но чаще его выявляют в группе коплементации A. Мутантные гены расположены на следующих хромосомах: 9q22.3 (тип A), 2q21 (тип B), 3p25 (тип C), 19q13.2 (тип D), 11p12 (тип E), 16p13.3 (тип F), 13q13 (тип G), 6p21.1-p12 (пигментный ксеродермоид), 10q11 (синдром де Санктиса–Каккьоне) [Cleaver J.E. et al., 1999; Kraemer K.H. et al., 2007].

Наследование. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Распространенность в популяции европеоидной расы составляет 1 на 250 000.

• **Клиническая картина**

Заболевание развивается обычно у новорожденных или в раннем детском возрасте, редко — на втором десятилетии жизни, в основном при пигментном ксеродермоиде.

При рождении кожные покровы чистые. Первые симптомы развиваются в возрасте 6 мес или несколько позже (фотодерматит, фотофобия, конъюнктивит и слезотечение). С течением времени на открытых участках тела появляются пигментные пятна типа веснушек и лентиго, развиваются сухость кожи, телеангиэктазии, гиперкератоз, участки депигментации (пойкилодермия). Атрофические изменения с очагами склероза приводят к формированию микростомии, эктропиона, сужению отверстий носа, истончению ушной раковины и кончика носа.

Нередко уже в детском возрасте (2–5 лет) развиваются актинический кератоз, кератоакантомы, базальноклеточный и плоскоклеточный рак кожи, меланома, ангиосаркома, фибросаркома и другие опухоли.

Могут возникать поражения глаз (блефарит, кератит; помутнение, васкуляризация и изъязвление роговицы; телеангиэктазии и пигментация век и конъюнктивы; эктропион; папилломы и базальноклеточный рак кожи век).

Возможны эндокринные нарушения (замедление роста, гипогонадизм); неврологические расстройства (микроцефалия, гипорефлексия, хореоатетоз, мозжечковая атаксия, прогрессирующая глухота); иммунодефицит со стойкой анемией и большим количеством бластных клеток в крови.



Рис. 27-6. Пигментная ксеродерма. Синдром де Санктиса–Каккьоне.

Нарушение умственного развития (синдром де Санктиса–Каккьоне) обусловлено нейроэктодермальной дисплазией с нарушением гипофизарно-диэнцефальной системы (рис. 27-6). При этой форме пигментной ксеродермы в клинической картине преобладают идиотия, микроцефалия, координационные и рефлекторные расстройства, задержка роста (карликовый рост) и полового созревания, возможны потеря слуха, мозжечковая атаксия, параличи. Рентгенологически отмечают недоразвитие турецкого седла, отставание костного возраста [Colella S.E. et al., 2000].

- **Гистопатология.** В эпидермисе выявляют признаки гиперкератоза и атрофии, значительное отложение пигмента в клетках мальпигиева слоя, недержание пигмента. Как правило, определяют выраженный солнечный эластоз, расширение просвета сосудов поверхностного сосудистого сплетения и незначительную периваскулярную воспалительную реакцию. В длительно существующих элементах эпидермис может быть изменен по типу актинического кератоза с признаками дисплазии эпителия.

- **Диагноз и дифференциальная диагностика**

  Диагноз пигментной ксеродермы устанавливают на основании характерной клинической картины и данных гистологического исследования. Наличие в семьях гетерозиготных носителей можно установить по появлению гиперпигментации типа веснушек на открытых участках тела и повышенной чувствительности к солнечным лучам. Возможно определение внепланового синтеза ДНК. Пренатальную диагностику осуществляют путем обнаружения в клетках амниотической жидкости гомозиготного плода нарушения репарации ДНК после ультрафиолетового облучения.

  Дифференциальную диагностику проводят с синдромом Блума, врожденной пойкилодермией Ротмунда–Томсона, синдромом Коккейна и др.

- **Прогноз** плохой вследствие развития злокачественных опухолей с быстрым прогрессирующим течением, метастазами и летальным исходом у многих больных в возрасте 10–15 лет [Kraemer K. H. et al., 1994].

- **Лечение** не разработано. Необходимо строго ограничивать пребывание на солнце, использовать физические и химические фотозащитные средства в течение всего дня, антиоксиданты, препараты интерферона. Также большое значение придают раннему удалению опухолей, назначению с профилактической целью препаратов витамина А, системных ретиноидов [Giannotti B. et al., 2003]. При появлении злокачественных эпителиальных новообразований назначают мазь 5-фторурацила, проспидия хлорид — по 100 мг внутримышечно (на курс 3000 мг) [Беренбейн Б.А. и др., 1983; Kraemer K.H. et al., 1988]. С целью раннего выявления опухолей проводят профилактический осмотр больных каждые 3 мес.

27.2. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ КОЖИ И ОПУХОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ

Известно несколько десятков наследственных опухолей кожи и синдромов с повышенным риском развития злокачественных новообразований. У многих больных новообразования на коже появляются раньше висцеральных опухолей, в связи с этим ранняя диагностика, прежде всего гистологическая, имеет большое прогностическое значение.

Часть наследственных опухолевых синдромов (множественные кератоакантомы и трихоэпителиомы, семейные множественные цилиндромы, синдром Пейтца–Егерса–Турена, нейрофиброматоз, синдром невоидной базально-клеточной эпителиомы, синдром Луи–Бар и др.) рассмотрена ранее (см. главу «Опухоли кожи» и «Генодерматозы», разделы по наследственным дисхромиям и дистрофиям, нейрокутанным наследственным заболеваниям).

Синдром Мюира–Торре

MIM. 120436, 158320

Синдром впервые описан E.G. Muir и соавт. [1967] и D. Torre [1968].

Синдром Мюира–Торре — редкое заболевание, характеризующееся сочетанием опухолей кожи (преимущественно сальных желез) и множественных новообразований внутренних органов с низкой степенью злокачественности.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Выявлены мутации в генах *MSH2* и *MLH1* — локусы 2p22–p21 и 3p21.3 соответственно [Ponti G., Rouz de Leon M., 2005].

Наследование

Аутосомно-доминантный тип наследования с высокой пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью гена [Lynch H.T. et al., 1985]. В большинстве случаев синдром имеет семейный характер, чаще встречается у мужчин.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание проявляется у взрослых. Опухоли кожи множественные; розоватой окраски с желтоватым оттенком или цвета нормальной кожи; возникают преимущественно на волосистой части головы и туловище; как правило небольшого размера (обычно не более 1 см), однако встречают крупные новообразования, превышающие 5 см в диаметре [Stone M.S. et al., 1986]. Рост опухолей медленный, иногда появляются боль, кровоточивость. Самые частые клинико-морфологические виды новообразований: аденома и эпителиома сальных желез, базалиома с сальножелезистой дифференцировкой. Эти виды опухолей в общей популяции встречают крайне редко, в связи с чем их рассматривают как маркер синдрома, даже если обнаруживают солитарные элементы; особенно это характерно для аденомы или эпителиомы [Schwartz R.A., 1988]. Гиперплазия сальных желез и гамартомы типа сального невуса Ядассона не относят к спектру кожных маркеров заболевания. У многих больных выявляют кератоакантомы, изолированно или в сочетании с опухолями сальных желез, рак сальных желез встречают значительно реже.

Опухоли кожи предшествуют развитию рака внутренних органов, примерно в 50% случаев появляются позже [Lambert W.G., 1984]. Возможна диссоциация признаков среди членов семьи, как в отношении кожных опухолей и рака внутренних органов, так и типа новообразований кожи [Fathizaden A. et al., 1982].

Наиболее частая локализация опухолей внутренних органов — желудочно-кишечный тракт. Аденокарциномы развиваются обычно на фоне множественных полипов и тубуло-сосочковых аденом толстой кишки. Далее по частоте поражения следует мочевой пузырь и почки, эндометрий, гортань, яичники, легкие. Нередко

у одного больного выявляют первично-множественные опухоли разных органов; описан больной висцеральным раком 9 различных локализаций [Ponti G., Rouz de Leon M., 2005].

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Гистологические изменения зависят от типа опухоли.

Аденома сальной железы состоит из четко отграниченных долек сальной железы, разделенных тонкими соединительнотканными прослойками. В большинстве случаев прослеживают связь с эпидермисом или существуют множественные протоки, открывающиеся на поверхности. По периферии каждой из долек расположен слой мелких базалоидных клеток; зрелые секреторные клетки значительно превосходят их по количеству. Нередко в опухоли происходят вторичные кистозные изменения, что особенно характерно для синдрома Мюира–Торре.

Эпителиома сальной железы (себацеома) в отличие от аденомы образована преимущественно герминативными базалоидными клетками с небольшими фокусами зрелых сальных клеток. Существует связь опухоли с покровным эпителием, возможно определение кистозных и протоковых структур.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз основан на сочетании кожных новообразований (наличия хотя бы одной опухоли сальных желез) и опухолей внутренних органов. Необходимо гистологическое исследование.

Дифференциальную диагностику проводят с ненаследственными опухолями кожи и ее придатков.

ПРОГНОЗ

Опухоли внутренних органов при данном синдроме отличаются низкой степенью злокачественности; отмечена более высокая выживаемость пациентов после хирургического лечения, чем у больных с аналогичными висцеральными опухолями без синдрома Мюира–Торре.

ЛЕЧЕНИЕ

Основное значение придают раннему выявлению злокачественных опухолей кожи и внутренних органов. Существуют данные о положительном профилактическом эффекте изотретиноина в суточной дозе 0,8 мг/кг в отношении опухолей кожи [Spielvogel R.L. et al., 1985], в сочетании с интерфероном альфа-2а — в отношении опухолей внутренних органов [Akhtar S. et al., 1999].

Необходимы медико-генетическое консультирование, обследование членов семей, имеющих одиночные или множественные новообразования сальных желез, у онколога, ограничение воздействия канцерогенных факторов. P.R. Cohen и др. [1991] предложили схему обследования больных и членов их семей с 25 лет: флюорография легких, маммография, гинекологические мазки, цитологический анализ мочи ежегодно; колоноскопия или рентгенография кишечника с контрастированием, биопсия эндометрия каждые 3–5 лет.

Синдром Кауден (синдром множественных гамартом)

MIM. 158350

Описан K.M. Lloyd и M. Dennis [1963].

Синдром Кауден — редкое заболевание, представляющее собой сочетание кожных новообразований (в основном трихолеммом) и фиброзных гамартом различных органов, в первую очередь молочных желез, щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта. Характеризуется высокой частотой развития раковых опухолей, в основном молочных желез.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Мутация гена *PTEN* в локусе 10q23.3 [Uppal S. et al., 2007]. Первичный продукт гена — белок с фосфатазной активностью. При нарушении функции гена, заключающейся в подавлении опухолевого роста, развиваются гамартомы из эктодермальных, мезодермальных и энтодермальных структур. Обнаружен дефект естественной киллерной активности Т-лимфоцитов [Starink T.M. et al., 1986].

Наследование

Аутосомно-доминантный тип наследования. Заболевание чаще встречают у женщин.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание проявляется на втором–третьем десятилетии жизни.

Основные кожные изменения — многочисленные, расположенные преимущественно центрофациально, веррукозные трихолеммомы, множественные фибромы акральной локализации. Наблюдают папилломатоз губ, веррукозную гиперплазию десен, складчатый язык [Grattan E.H., Hamburger J., 1987]. Папилломатоз слизистой оболочки ротовой полости — нередко первый симптом болезни [Capitan Canadas L.M. et al., 2006].

Характерны точечные кератозы ладоней и подошв. Встречают изменения, напоминающие таковые при веррукозном акрокератозе Гопфа, липомы, лимфангиомы, гемангиомы, невриномы.

Для патологии костной системы характерны краниомегалия, гипоплазия челюстей в сочетании с гипоплазией мягкого нёба и языка, высокое нёбо, микростомия. У многих больных развивается кифосколиоз.

Изменения щитовидной железы — зоб, кисты, аденомы.

В желудочно-кишечном тракте обнаруживают полипы пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, толстой кишки.

Часто встречают фиброкистозную гиперплазию, фиброаденомы молочных желез, гинекомастию.

Опухоли нервной системы — невриномы, менингиомы. Выявлена ассоциация синдрома Кауден с диспластической ганглиоцитомой мозжечка (болезнь Лермита–Дюкло). Полагают, что болезнь Лермита–Дюкло, впервые возникшая у взрослых, патогномонична для синдрома Кауден [Robinson S., Cohen A.R., 2000]. Основные жалобы пациентов: сильные головные боли вследствие повышения внутричерепного давления, атаксия. На томограммах выявляют объемное образование в задней черепной ямке. В связи с тем, что диспластическая ганглиоцитома представляет гамартому нейроэктодермального происхождения, предложено классифицировать синдром Кауден как истинный факоматоз [Uppal S. et al., 2007].

Злокачественные опухоли чаще развиваются в молочных железах (аденокарцинома) и щитовидной железе (фолликуллярный рак), однако возможно поражение желудочно-кишечного тракта, мочеполовых органов, костной ткани и ЦНС. Встречают другие кожные опухоли: базалиомы, плоскоклеточный рак, меланомы [Elston D.M. et al., 1986].

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Трихолеммома — дольчатая внутрикожная опухоль, связанная с эпидермисом или волосяным фолликулом. Происходит пролиферация эпителиальных клеток с дифференцировкой в сторону клеток наружного корневого влагалища волоса. Клетки центральной части долек содержат светлую, богатую гликогеном цитоплазму, по периферии долек клетки расположены палисадообразно. Опухоль часто окружена ободком гиалинизированного коллагена.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Множественные трихолеммомы — основной кожный маркер повышенного риска развития рака молочной железы. Необходимо гистологическое исследование; ультрасонография щитовидной железы, маммография, эндоскопия желудочно-кишечного тракта позволяют выявить многосистемный характер поражения.

ПРОГНОЗ

Наиболее высок риск ранней злокачественной трансформации фиброкистозной гиперплазии молочных желез [Walton B.J. et al., 1986].

ЛЕЧЕНИЕ

Опухоли удаляют с помощью лазера или электрокоагуляцией. Важна ранняя диагностика трихолеммом кожи как основного маркера повышенного риска развития рака молочной железы.

Синдром Гарднера

MIM. 175100

Заболевание впервые описано J. Devis и G. Bussi (1912), подробно E.J. Gardner [1951].

Синдром характеризуется сочетанием предракового полипоза толстой кишки с эпидермальными и сальными кистами кожи, фиброзными опухолями, остеомами, костными гиперостозами.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Плейотропный эффект гена объясняет симптоматику заболевания. Локализация дефектного гена (*APC*) — 5q21 [Nieuwenhuis M.H., Vasen H.F., 2007].

Наследование

Аутосомно-доминантный тип наследования.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Наиболее частые кожные проявления синдрома — эпидермальные кисты включения и сальные кисты, обычно развивающиеся задолго до полипоза толстой кишки, что облегчает раннее распознавание предракового заболевания [Burgdorf W.C.H., 1984]. Кисты существуют с рождения или появляются в раннем детстве, нарастая в количестве до 20 лет. Преимущественная локализация — лицо.

Из других опухолей кожи обнаруживают трихоэпителиомы, лейомиомы, кератоакантомы, липомы [Magid D. et al., 1984]. Нередко развиваются фиброзные новообразования, в том числе злокачественные (фибросаркома), экстраабдоминальные десмоидные опухоли, особенно на месте травм, хирургического вмешательства.

В прогностическом отношении наиболее важная составная часть синдрома — диффузный предраковый аденоматозный полипоз толстой кишки, развивающийся у большинства больных старше 10 лет [Galiatsatos P., Foulkes W.D., 2006]. Число полипов может достигать нескольких сотен; их обнаруживают и в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, в том числе в пищеводе [Beitler M. et al., 1986].

Приблизительно у 50% больных выявляют костные изменения, главным образом черепа и лицевого скелета (остеомы, гиперостозы), развивающиеся в первой декаде жизни и имеющие доброкачественное течение [Peters P.E. et al., 1982; Takeda Y., 1987].

Из другой ассоциированной патологии описаны поликистоз легких, складчатый язык, гипоспадия, липоматозный невус [Torok L. et al., 1990].

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Эпидермальные кисты включения — полости, выстланные многослойным плоским эпителием, по строению идентичным нормальному эпидермису; кератинизация происходит с образованием гранул кератогиалина (зернистого слоя) и постепенным уплощением кератиноцитов. Содержимое кисты образуют рыхлые слои кератина. На фоне кисты возможно развитие пиломатриксомы.

Сальные кисты (атеромы) выстланы многослойным плоским эпителием; кератинизация происходит по трихолеммальному типу без образования зернистого слоя и уплощения клеток. В содержимом кисты, внешне сходным с гомогенным аморфным эозинофильным веществом и представляющим собой кератин, возможно отложение холестерина, солей кальция.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз ставят на основании характерной клинической картины, данных гистологического исследования, обнаружения полипов желудочно-кишечного тракта при систематическом инструментальном обследовании. Диагностически значимы пигментные нарушения глазного дна (гиперплазия пигментного эпителия сетчатки). Больных с множественными фиброзными опухолями кожи или пиломатриксомами рекомендовано обследовать для исключения синдрома Гарднера.

Дифференциальную диагностику проводят с другими опухолевыми синдромами, сопровождающимися поражением кожи и кишечника (болезнью Кауден; синдромами Пейтца–Егерса–Турена, Кронкайта–Канады, Мюира–Торре).

ПРОГНОЗ

У подавляющего большинства больных к 35–40 годам аденоматозный процесс в кишечнике завершается перерождением полипов в аденокарциному [Golitz L., 1980], повышен риск развития меланомы кожи и опухолей других органов — щитовидной железы, яичников, надпочечников, печени [Krush A.J. et al., 1988].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение — раннее профилактическое удаление полипов толстой кишки. Профилактика — субтотальная эктомия толстой кишки [Galiatsatos P., Foulkes W.D. 2006]. Необходимо систематическое инструментальное исследование желудочно-кишечного тракта.

Опухоли кожи удаляют хирургическим путем или электрокоагуляцией после подтверждения диагноза.

Себоцистоматоз (кисты сально-железистые наследственные, стеатоцистоматоз)

MIM. 184500, 184510

Описан P.L. Bosellini (1893) и J.J. Pringle (1849), название предложил H. Gunther (1917).

Себоцистоматоз — заболевание, характеризующееся множественными кистами протоков сальных желез.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Заболевание рассматривают как вариант невоидных кистозных образований вследствие нарушения развития протоков сальных желез [Braun-Falco O. et al., 1992], возможно их ретенционное происхождение. Существуют солитарные ненаследуемые элементы [Brownstein M.H., 1982]. У части больных обнаружи-

вают мутации в гене, кодирующем кератин 17-го типа (кератин придатков кожи: ногтей, волос и сальных желез). Локус гена — 17q12–q21 [Kaur T., Kanwar A J., 2003].

Наследование

Аутосомно-доминантный тип наследования. При множественных высыпаниях часты семейные случаи.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание развивается обычно в подростковом или юношеском возрасте, реже существует с рождения или проявляется вскоре после него. Мальчики и девочки болеют одинаково часто, хотя существуют данные об андротропии.

Характерны множественные опухолевидные элементы величиной от нескольких миллиметров до 2 см и более, возвышающиеся над уровнем кожи. Поверхностные кисты могут иметь желтоватую окраску, но обычно цвет кожи не изменен. Наиболее часто кисты расположены на волосистой части головы, лице, туловище, особенно в области груди, в подмышечных впадинах, на мошонке, бедрах, однако возможно поражение любого участка кожного покрова [Nike N.S., 2000]. Существуют некоторые различия в предпочтительной локализации кистозных образований у мужчин и женщин: у мужчин — лицо и спина, у женщин — подмышечные и паховые складки. Множество крупных кист на лице, особенно в области лба, придает сходство с *facies leonina*.

При прокалывании кист выделяется салообразная масса, иногда содержащая эмбриональные волосы. Некоторые кисты воспаляются, после их заживления остается рубец, что придает сходство с конглобатными угрями.

У части больных развивается дистрофия зубов, ногтей, гипотрихоз, гипергидроз, ладонно-подошвенный кератоз.

Себоцистоматоз сочетается с врожденной пахионихией, фолликулярным ихтиозом, веррукозным акрокератозом Гопфа [Giustini S. et al., 1998].

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Обнаруживают кисты со складчатыми стенками, состоящими из нескольких слоев эпителиальных клеток без видимых межклеточных мостиков. Зернистый слой отсутствует. Изнутри стенки кистозных полостей покрыты эозинофильной кутикулой. Содержимое представляет собой зернистый аморфный материал, иногда пушковые волосы. В стенках кист обязательно обнаруживают дольки сальных желез.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз ставят на основании клинической картины и данных гистологического исследования.

ПРОГНОЗ

Прогноз для выздоровления неблагоприятный. Впервые возникнув, болезнь существует всю жизнь, жалобы в основном обусловлены косметическими проблемами. В редких случаях, при многократном воспалении, в кистозных элементах возможно злокачественное перерождение.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение симптоматическое. Элементы удаляют хирургическим путем, электрокоагуляцией, криодеструкцией. Существуют данные о положительном эффекте от изотретиноина на ранней стадии заболевания и в случае нагноения кист [Apayudin R. et al., 2000].

Синдром диспластических невусов (B–K mole синдром; синдром атипичных невусов, синдром Кларка)

Описан W.H. Clark Jr. и др. [1978].

MIM. 155600

Диспластические невусы — вариант меланоцитарных невусов, характеризующихся повышенным риском развития меланомы кожи вследствие сохранения пролиферативной активности незрелых меланоцитов в эпидермисе и их атипизмом (дисплазией) различной степени выраженности.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В семьях больных с множественными диспластическими невусами и злокачественной меланомой кожи обнаружены наследуемые мутации в гене-супрессоре опухолевого роста *CDKN2a* (первичный продукт — протеин p16; локус — 9p21) и протоонкогене *CDK4*, 12q13 [Rulyak S.J. et al., 2003, C). Один из важнейших провоцирующих факторов соматических мутаций в коже (преимущественно генов *PTEN* и *BRAF*) с развитием меланоцитарных новообразований — солнечное излучение [Borg A. et al., 2000].

При семейной меланоме диспластические невусы определяют почти у 90% больных и 40% здоровых родственников [Green M.H., Fraumeni J.F., 1979; Borg A. et al., 2000].

Наследование

Аутосомно-доминантный тип наследования с вариабельной экспрессивностью и неполной пенетрантностью.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Характерны множественные атипичные невусы, возникающие обычно у подростков или взрослых молодого возраста (рис. 27-7).

Диспластические невусы напоминают обычные пигментные невусы, отличаясь более крупными размерами (в среднем 6–12 мм), неправильными, нередко причудливыми, звездчатыми очертаниями, неравномерной окраской, варьирующей от светло-коричневой до черной. Диспластические невусы плоские или слегка возвышаются в центре над уровнем кожи, однако они всегда имеют пятнистый компонент. При наличии центрального папулезного компонента диспластические меланоцитарные невусы сравнивают по виду с «яичницей-глазуньей». Количество невусов различно: от единичных до нескольких десятков, рассеянных по всему кожному покрову, с предпочтительной локализацией на верхней половине туловища.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Выявляют пограничные или смешанные меланоцитарные невусы с признаками атипизма отдельных меланоцитов в эпидермисе в зоне дермо-эпидермальной границы. Степень выраженности дисплазии (легкая, средняя, тяжелая) определяют в зависимости от размера ядер меланоцитов, вариабельности в очертаниях и размерах ядер, характеристики хроматина и ядрышка. Помимо собственно дисплазии, характерны лентигинозная меланоцитарная гиперплазия и неравномерность расположения гнезд меланоцитов в эпидер-



Рис. 27-7. Синдром диспластических невусов.

мисе вдоль дермо-эпидермальной границы, их слияние между собой. Признаки диспластических невусов: периваскулярные лимфоидные инфильтраты и фибропластические изменения в сосочковом слое дермы (концентрическая или пластинчатая эозинофильная фиброплазия).

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз ставят на основании характерной клинической картины и данных гистологического исследования. Возможно выявление мутаций путем анализа ДНК.

Дифференциальную диагностику проводят с лентиго, другими пигментными невусами, при выраженной степени дисплазии — с меланомой *in situ*.

ПРОГНОЗ

Развитие злокачественной меланомы возможно не только в зоне диспластического невуса, но и *de novo*. Риск повышается при большом количестве диспластических невусов, у лиц со светочувствительной кожей [Kopf A.W. et al., 1988], людей, имеющих признаки иммунодефицита [Gubta S., Imam A., 1987]. Особенно велик риск развития злокачественной меланомы кожи у лиц с отягощенным онкологическим анамнезом (диагноз меланомы) у родственников I степени родства. Полагают, что при семейных диспластических невусах, если больной доживает до 76 лет риск развития меланомы кожи достигает 100% [Kelly J.W. et al., 1997], по сравнению с общей популяцией риск больше в 10–40 раз [Goldstein A.M., Tucker M.A., 1997]. Меланома кожи у этих больных развивается (как правило) в молодом возрасте; характерны множественные меланомы кожи; в среднем в течение жизни у одного больного выявляют 1,6 меланом [Borg A. et al., 2000].

Кроме того, у больных с синдромом диспластических невусов повышен риск развития немеланоцитарных злокачественных образований внутренних органов, в первую очередь поджелудочной железы, молочной железы, легких [Rulyak S.J. et al., 2003].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение хирургическое. Не рекомендованы дермабразия, электрокоагуляция, криотерапия и мази с цитостатиками [Sober A.J. et al., 1987]. Запрещено загорать, необходимо применение солнцезащитных средств. Больные подлежат диспансерному наблюдению с осмотром через 3–6 мес, желательно с фотодокументацией. Важно медико-генетическое консультирование.

Множественная лейомиома кожи (*Leomyomatosis cutis et uteri*, наследственный лейомиоматоз кожи, синдром Рида)

MIM. 150800; 605839

Описан W.B. Reed и др. [1973].

Множественная лейомиома кожи — опухоль гладкомышечной ткани.

Источник новообразования:

- лейомиома, развивающаяся из мышцы, поднимающей волос;
- генитальная (дортоидная) лейомиома, развивающаяся из гладких мышц оболочки мошонки, гладких мышц женских наружных половых органов или мышц-сжимателей сосков молочных желез;
- ангиолейомиома, развивающаяся из мелких сосудов кожи.

При наследственном лейомиоматозе кожные лейомиомы развиваются из мышц, поднимающих волосы.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Множественные лейомиомы кожи относят к наследственным заболеваниям, часть случаев обусловлена новыми мутациями. Выявлена мутация в локусе 1q42.3–43. Предполагают, что ответственный ген *FH* — супрессор опухолевого роста, первичный продукт — фумаратгидратаза — фермент, участвующий в цикле Кребса [Chuang G.S. et al., 2006].

Наследование

Аутосомно-доминантное наследование с высокой пенетрантностью.



Рис. 27-8. Множественные лейомиомы кожи.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Средний возраст начала заболевания — 20–30 лет. У мужчин опухоли появляются раньше, но количество их меньше, чем у женщин. Кроме того, у женщин отмечена гормонально обусловленная активизация процесса: пубертатный период, беременность, гормональная контрацепция [Alam N.A. et al., 2005].

Выявляют обычно довольно мелкие, плотноватые, слегка возвышающиеся опухолевидные образования овальных очертаний, цвета нормальной кожи, желтовато-, красновато-коричневые или синюшные. Элементы множественные, их число достигает несколько десятков и сотен. Локализация — преимущественно разгибательные поверхности конечностей, кожа ягодиц или других участков тела; расположение группами, линейно или сегментарно, иногда унилатерально (рис. 27-8). Характерна болезненность опухолей при пальпации, внешних воздействиях (изменение температуры окружающей среды), психических напряжениях или без видимых причин. После травматических воздействий, в том числе врачебных манипуляций (криодеструкция, лазерная деструкция) возможен усиленный рост опухолей, особенно на лице, с обезображиванием внешнего вида больных.

У женщин наблюдают ассоциацию множественной лейомиомы с фибромиомами матки, развивающимися в молодом возрасте и сопровождающимися выраженной симптоматикой. При этом появление лейомиом кожи обычно задолго (в среднем 6,8 лет) предшествует развитию фибромиом матки. Поражение матки приводит к бесплодию, нередко требует ранней гистерэктомии. По данным N.A. Alam и др. [2005], у 65% женщин с наследственным лейомиоматозом к 35 годам проводят гистерэктомию.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Леймиома не имеет капсулы, состоит из переплетающихся пучков гладкомышечных волокон с прослойками соединительной ткани. Ядра гладкомышечных клеток имеют характерную вытянутую форму с закругленными концами. Для подтверждения гладкомышечной природы опухолей используют окраску по Массону (трихром) или иммуноморфологические реакции с маркерами гладкомышечных клеток (актин, миозин).

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Для подтверждения диагноза необходимо гистологическое исследование. Дифференциальную диагностику проводят с другими множественными новообразованиями кожи (нейрофибромами, дерматофибромами, опухолями придатков кожи и др.).

ПРОГНОЗ

Течение заболевания медленное, прогрессирующее. У больных повышен риск развития рака почек, особенно у женщин [Alam N.A. et al., 2005].

ЛЕЧЕНИЕ

Одиночные опухоли удаляют хирургически. У некоторых больных получен положительный эффект (значительное уменьшение болевого синдрома и некоторое тормозящее влияние на рост опухолей) от применения антагонистов кальция (в частности нифедипина) в сочетании с такими препаратами, как кетотифен.

Необходимо диспансерное наблюдение у гинеколога и уролога.

Показано медико-генетическое консультирование, раннее планирование репродукции для больных женщин.

27.3. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОРОГОВЕНИЯ

Наследственные болезни ороговения — многочисленная и разнообразная по клинической картине группа генодерматозов, развивающихся вследствие нарушений процесса ороговения. Классификация заболеваний, входящих в эту многочисленную группу, сложна; ее периодически пересматривают в зависимости от выявленного молекулярно-генетического дефекта, биохимических нарушений и уточнения типа наследования. Современная этиологическая классификация основных нозологических форм представлена следующим образом [Konig A., Happle R., 2003].

Болезни ороговения, вызванные нарушением метаболизма холестерина:
- Х-сцепленный рецессивно-наследуемый ихтиоз;
- синдром Конради–Хюнерманна;
- CHILD-синдром (см. «Генодерматозы. Нейрокутанные наследственные заболевания»).

Болезни ороговения, вызванные недостаточностью различных ферментов:
- ламеллярный ихтиоз;
- небуллезная ихтиозиформная эритродермия;
- болезнь накопления нейтральных жиров;
- болезнь Рефсума;
- синдром Шегрена–Ларссона;
- синдром Папийона–Лефевра.

Болезни ороговения, вызванные структурными изменениями кератина:
- эпидермолитический гиперкератоз;
- иглистый ихтиоз;
- буллезный ихтиоз Сименса;
- ладонно-подошвенные кератодермии (эпидермолитическая, неэпидермолитическая);
- врожденная пахионихия;
- монилетрикс (см. «Генодерматозы. Наследственные болезни волос»);
- простой буллезный эпидермолиз (см. «Генодерматозы. Буллезные дерматозы»).

Болезни ороговения, вызванные дефектом десмоплакина:
- ладонно-подошвенная кератодермия линейная.

Болезни ороговения, вызванные дефектом коннексина:
- синдром Фовинкеля;
- KID-синдром;
- ладонно-подошвенная кератодермия, ассоциированная с глухотой;
- эритрокератодермия.

Болезни ороговения, вызванные недостаточностью «кальциевых насосов»:
- болезнь Дарье.

Прочие наследственные болезни ороговения:
- обычный ихтиоз;
- синдром Нетертона;
- ульэритема надбровная;
- кератоз фолликулярный шиповидный декальвирующий.

В данной главе рассмотрены:
- различные формы ихтиоза и синдромы, включающие ихтиоз как один из симптомов в комбинации с нейроэктодермальными и мезодермальными дефектами;
- ихтиозиформные эритродермии;
- эритрокератодермии;
- фолликулярные кератозы;
- кератодермии ладоней и подошв.

ИХТИОЗ

Ихтиоз характеризуется диффузным нарушением ороговения по типу гиперкератоза и проявляется образованием на коже чешуек, напоминающих чешую рыбы.

Из всех наследственных болезней ороговения ихтиоз встречается наиболее часто. В зависимости от типа наследования, различают следующие формы ихтиоза:
- обычную;
- Х-сцепленную рецессивную;
- Х-сцепленную доминантную (синдром Конради–Хюнерманна).

Обычный ихтиоз

Синоним — аутосомно-доминантный ихтиоз.
MIM. 146700
Описан Л. Альбертом(1806).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Обнаружены мутации в гене *FLG*, кодирующем белок филагрин; кроме того, предполагают наличие мутаций в неизвестных генах-модификаторах [Smith F.S. et al., 2006]. Филагрин необходим для формирования зрелого кератина в роговом слое при определенной ориентации белковых цепей и стабилизации структуры дисульфидными связями. Поскольку предшественник филагрина — профилагрин — синтезируется в зернистом слое и накапливается в кератогиалиновых гранулах, генетические дефекты синтеза обоих белков фенотипически проявляются отсутствием или истончением зернистого слоя эпидермиса [Compton J.G. et al., 2002].

У больных ихтиозом обнаруживают системные нарушения белкового (в частности аминокислотного) обмена, проявляющиеся избыточным накоплением в крови и моче некоторых аминокислот: тирозина, фенилаланина, триптофана, треонина, а также серосодержащей аминокислоты цистеина и лизина, связанного с цистеином общей системой транспорта. Иммунная система тесно связана с функциональной активностью эндокринной системы и особенностями белкового обмена. При ихтиозе дисиммуноглобулинемия проявляется снижением уровня IgA, IgM и IgG при практически неизмененном уровне IgE. По-видимому, легкая восприимчивость больных ихтиозом к пиококковым и вирусным инфекциям обусловлена именно этими нарушениями.

НАСЛЕДОВАНИЕ

Обычный ихтиоз наследуется аутосомно-доминантно с неполной пенетрантностью, встречается с частотой 1 на 2500–3000 населения.



Рис. 27-9. Обычный ихтиоз.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Обычный ихтиоз развивается в раннем детстве, обычно в возрасте около года. Характеризуется сухостью и крупнопластинчатым шелушением кожи, наиболее выраженным на разгибательной поверхности конечностей, а также фолликулярным гиперкератозом (рис. 27-9). Крупные складки не поражаются.

Ладони и подошвы больных имеют подчеркнутый рисунок и углубленные складки, что придает им старческий вид. Кроме того, при обычном ихтиозе поражаются ногти и волосы. Ногтевые пластинки деформируются, становятся сухими, ломкими, шероховатыми. Иногда развивается онихогрифоз. Волосы истончаются, иногда наблюдают поредение волос. Описаны такие нарушения, как неправильный прикус, множественный кариес, отсутствие закладок некоторых зубов и др.

У части больных крупнопластинчатое шелушение в виде рыбьей чешуи отсутствует, имеется сухость кожи, возможно мелкопластинчатое шелушение, преимущественно на разгибательной поверхности конечностей (особенно голеней); распространенный фолликулярный кератоз, в том числе на туловище, а у некоторых больных — и на лице. Определяется усиленный (по сравнению с нормой) рисунок в области ладоней и подошв, но с меньшей глубиной бороздок, чем у больных с классическим аутосомно-доминантным ихтиозом; иногда — очаги нейродермита, главным образом в области лучезапястных сгибов. Такое состояние рассматривают как фолликулярный ихтиоз.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании обнаруживают ретенционный гиперкератоз. Характерная особенность — истончение или отсутствие зернистого слоя; сальные и потовые железы могут быть недоразвиты. Для фолликулярного ихтиоза характерен компактный фолликулярный гиперкератоз и типергранулез.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика затруднений не представляет. Дифференциальную диагностику проводят с другими формами ихтиоза.

ПРОГНОЗ

Прогноз для выздоровления неблагоприятен. С течением времени проявления заболевания несколько ослабевают.

ЛЕЧЕНИЕ

Основное средство лечения больных — витамин А и кератолитические средства. Для поддержания клинического эффекта курсы витамина А необходимо повторять с интервалом 1 мес.

Помимо витамина А, в комплекс терапии включают витамины группы В, С, Н, а также никотиновую кислоту. Хорошие результаты получены при использовании комбинации витаминов Е и А (аевит*). Для нормализации жирового обмена применяют тиоктовую кислоту (липамид*) и метионин.

Широко используют различные физиотерапевтические процедуры. Хорошие результаты наблюдают после солевых ванн (100 г хлорида натрия на ванну) с последующим втиранием в кожу увлажняющего крема. Возможно также использование ванн температуры 38 °С с морской солью, крахмалом, содой, отрубями и др. Однако при сочетании ихтиоза с нейродермитом и экземой солевые ванны назначать нецелесообразно.

В качестве факторов курортного лечения при ихтиозе рекомендуют талассо- и гелиотерапию, сульфидные и углекислые ванны, а также иловые и торфяные грязи.

Ультрафиолетовое облучение применяют в субэритемных дозах и в виде зонального облучения (2 тура по 12 сеансов) эритемными дозами в сочетании с кислородными ваннами через каждые 2–3 дня.

Для ликвидации массивных роговых наслоений при ихтиозе используют 10% мазь с мочевиной и 2–5% салициловую мазь.

Больные нуждаются в трудоустройстве. Им не рекомендуют контактировать с обезвоживающими средствами и аллергизирующими веществами. Для мытья не следует пользоваться щелочными мылами.

Х-сцепленный рецессивно-наследуемый ихтиоз

Синоним — врожденная недостаточность стероидной сульфатазы.

MIM. 308100

Заболевание выделено из группы простого ихтиоза как самостоятельная форма в 1965 г. R.S. Wells и C.B. Kerr.

ЭТИОЛОГИЯ

При Х-сцепленном рецессивно-наследуемом ихтиозе установлена недостаточность фермента стероидной сульфатазы в различных типах клеток, в том числе в фибробластах и лейкоцитах. Вследствие этого нарушения в патологических чешуйках, а также в крови и в лейкоцитах накапливается сульфат холестерина. Ген стероидной сульфатазы *STS* расположен на коротком плече Х-хромосомы (*Xp22.3*); у больных с сочетанной умственной отсталостью выявляют делецию функционально сцепленного гена *VCX-A*, расположенного на той же хромосоме [Hosomi N. et al., 2007].

НАСЛЕДОВАНИЕ

Х-сцепленный рецессивно-наследуемый ихтиоз встречается с частотой 1 на 6000 лиц мужского пола.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Х-сцепленный рецессивно-наследуемый ихтиоз может проявляться с рождения. Полную клиническую картину наблюдают только у мальчиков. На сгибательной поверхности конечностей, на животе, шее и в крупных складках обнаруживают довольно крупные чешуйки буроватой окраски, возможно значительное шелушение кожи на волосистой части головы (рис. 27-10). С возрастом патологические изменения в области живота, груди и конечностей усиливаются. Ладони и подошвы не изменены. Фолликулярный кератоз отсутствует.



Рис. 27-10. Х-сцепленный рецессивно-наследуемый ихтиоз.

У многих больных, в том числе у женщин-носительниц гена, наблюдают помутнение роговицы [Al Jasmi F., Al Khenairan S., 2002].

Часто встречается крипторхизм. Сочетание Х-сцепленного ихтиоза с гипогонадизмом описывают под названием синдрома Руда. Генетическая самостоятельность этого синдрома не доказана [Konig A., Happle R., 2003].

В редких случаях развивается умственная отсталость. Описано сочетание ихтиоза с эпилепсией, микроцефалией, аномалиями скелета, стенозом привратника и другими пороками развития.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании обнаруживают ретенционный гиперкератоз. Наблюдают выраженный акантоз при нормальном или утолщенном зернистом слое. В дерме могут присутствовать небольшие лимфоцитарные инфильтраты.

ДИАГНОЗ

Диагноз устанавливают на основании клинических и патоморфологических проявлений. Возможна пренатальная диагностика при амниоцентезе: изучение активности стероидной сульфатазы в культуре амниотических клеток или в ткани хориона, а также с помощью ДНК-зондов, блот-гибридизации ДНК периферических лимфоцитов по Саузерну. Диагностике Х-сцепленного рецессивно-наследуемого ихтиоза помогает обнаружение сульфата холестерина методом количественной спектрометрии плазмы. Косвенный признак наличия у плода Х-сцепленного ихтиоза — низкий уровень эстрогенов и высокая концентрация С19-стероидосульфатов в моче беременной, что обусловлено недостаточностью арилсульфатазы С в плаценте, осуществляющей гидролиз предшественника эстрогенов — дегидроэпиандростерона надпочечников беременной.

Дифференциальную диагностику следует проводить с другими формами ихтиоза, в первую очередь с обычным ихтиозом и синдромом Конради–Хюнерманна.

ПРОГНОЗ

Прогноз для выздоровления неблагоприятен. Заболевание сопровождается повышенным риском развития у больных рака яичек [Al Jasmi F., Al Khenairan S., 2002].

ЛЕЧЕНИЕ

Основное средство лечения больных ихтиозом — витамин А и его производные; наружно применяют кератолитические средства.

Синдром Конради–Хюнерманна

Синонимы:

- врожденная точечная хондродисплазия;
- Х-сцепленный доминантный ихтиоз.

MIM. 302960; 302950; 215100

Заболевание описано Е. Конради (1916).

Выделяют два типа врожденной точечной хондродисплазии:

- с кожными изменениями, сходными с сухой ихтиозиформной эритродермией (классический вариант);
- с кожными изменениями, напоминающими обычный ихтиоз (Х-сцепленный доминантный ихтиоз).

ЭТИОЛОГИЯ

В основе заболевания лежит мутация Х-сцепленного доминантного гена *EBP* (*Xp11.22–p11.23*) с предполагаемым летальным эффектом в гемизиготном состоя-

нии у плодов мужского пола. Основной биохимический дефект — нарушение биосинтеза холестерина.

НАСЛЕДОВАНИЕ

Редкое заболевание, встречающееся с частотой 1 на 100 000 новорожденных, наследуется аутосомно-доминантно, сцеплено с Х-хромосомой. Описаны случаи заболевания у мужчин с синдромом Клайнфельтера (47, XXY).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание проявляется с рождения. Характерно сочетание кожных, скелетных и глазных изменений.

Классический вариант синдрома характеризуется диффузным эритематозно-сквамозным поражением кожи по типу сухой ихтиозиформной эритродермии с «вихревым» расположением чешуек в виде завитков и полос. Воспалительные изменения обычно регрессируют через несколько месяцев. На месте гиперкератотических очагов, особенно на дистальных отделах конечностей, развивается фолликулярная атрофодермия. Возможны очаговые нарушения пигментации, сходные с таковыми при недержании пигмента.

Наблюдают дистрофические изменения ногтей и зубов (гипоплазия моляров). Возможны нарушения роста волос в виде рубцовой алопеции, диффузного поредения (в том числе в области бровей и ресниц), патологических изменений стержней волос по типу *pili torti*, *trichorrhexis nodosa*. Характерные симптомы:

- заболевания глаз:
  - односторонняя катаракта;
  - атрофия зрительного нерва;
  - микрофтальмия;
- костные аномалии:
  - макроцефалия;
  - микрогнатия;
  - седловидный нос;
  - гипертелоризм;
  - выдающиеся лобные бугры;
  - высокое нёбо;
  - низкий рост, короткая шея;
  - двусторонняя синдактилия пальцев кистей и стоп, полидактилия;
  - вальгусная деформация стопы;
  - сгибательная контрактура суставов;
  - врожденный вывих бедра;
  - асимметричное укорочение, деформация конечностей;
  - сколиоз;
  - аномалии позвонков и ребер.

Возможны и другие пороки развития, например:

- врожденные пороки сердца и почек;
- стеноз легочной артерии;
- иммунные нарушения;
- умственная отсталость.

Важный диагностический признак в детском возрасте — наличие мелких очагов обызвествления (энхондральный остеогенез) в хрящевой ткани эпифизов трубчатых костей.

Х-сцепленный доминантный ихтиоз Хаппле проявляется точечной атрофодермией, пигментацией и шелушением кожи с линейным расположением изменений. У отдельных больных симптомы сходны с проявлениями обычного ихтиоза.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Результаты гистологического исследования выявляют:
- гиперкератоз;
- расширение устьев сальных желез и их закупорку роговыми пробками;
- расширение выводных протоков потовых желез;
- отложение солей кальция в роговом слое эпидермиса.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают при наличии:
- эритродермии;
- атрофодермии;
- рубцовой алопеции;
- катаракты.

Учитывают также данные рентгенографического исследования скелета. Возможна молекулярно-генетическая диагностика. Диагноз подтверждает повышенная концентрация предшественников холестерина в плазме крови [Herman G.E. et al., 2002]. Возможна пренатальная диагностика при ультразвуковом исследовании скелета плода (асимметричное укорочение конечностей, преждевременное обызвествление эпифизов и другие костные аномалии) во II триместре беременности.

Дифференциальную диагностику проводят с:
- CHILD-синдромом;
- небуллезной ихтиозиформной эритродермией;
- синдромом Нетертона;
- недержанием пигмента.

ПРОГНОЗ

Прогноз для жизни благоприятный.

ЛЕЧЕНИЕ

Изменения кожи по типу сухой ихтиозиформной эритродермии исчезают самопроизвольно. При Х-сцепленном доминантном ихтиозе назначают те же средства, что и при обычном ихтиозе. При наличии глазной и костной патологии необходимо наблюдение и лечение у окулиста и ортопеда. Показано медико-генетическое консультирование.

Синдром Рефсума

Синоним — болезнь накопления фитановой кислоты.

MIM. 266500

Наследственный симптомокомплекс, обусловленный редким метаболическим дефектом липидного обмена. Характеризуется сочетанием изменений кожи по типу обычного ихтиоза с мозжечковой атаксией, периферической невропатией, пигментным ретинитом и глухотой.

Синдром описан С. Рефсумом в 1946 г.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Основу патологического процесса составляют нарушение метаболизма фитановой кислоты и накопление в организме (сыворотка крови, кожа, печень, сердце, жировая клетчатка, нервная система) 3-, 7-, 11-, 15-тетраметил-гексадекановой кислоты. Установлена мутация гена *PAHX* (10pter–p11.2).

НАСЛЕДОВАНИЕ

Тип наследования аутосомно-рецессивный.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Основные симптомы заболевания развиваются в детском и подростковом возрасте. Поражение кожи при синдроме Рефсума — частый, но не постоянный симптом. Характерен ихтиоз (в 50% случаев) или ихтиозоподобное поражение, обычно проявляющееся незначительной сухостью и шелушением кожи. В патологический процесс может быть вовлечен весь кожный покров равномерно или преимущественно в области кистей и стоп.

Обычно заболевание начинается с поражения нервной системы. Прогрессирует полиневропатия, проявляющаяся парезами и параличами дистальных отделов конечностей, а также патологическим положением стоп. Слабость в конечностях сочетается с нарушением чувствительности кожи. Кроме того, возможна мозжечковая атаксия, нистагм, неврогенная (центрального типа) частичная или полная глухота и аносмия.

Один из основных признаков синдрома Рефсума — поражение глаз в виде пигментного ретинита с характерным симптомом «перца и соли» на глазном дне, с «выцвечиванием» дисков, концентрическим сужением лицевых полей зрения и гемералопией. Пигментный ретинит обусловлен дегенерацией пигментного слоя сетчатки.

Среди непостоянно встречающихся аномалий отмечают кардиомиопатию, проявляющуюся синусовой тахикардией и нарушениями проводимости сердца; а также изменения скелета: гиперостозы костей конечностей, кифоз и сколиоз.

В спинномозговой жидкости выявляют белково-клеточную диссоциацию. В сыворотке крови обнаруживают 3-, 7-, 11-, 15-тетраметилгексадекановую кислоту (обычно отсутствующую в норме), повышенную концентрацию трансаминаз, в моче — повышение уровня гликозаминогликанов и жирных кислот.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании выявляют гиперкератоз и акантоз эпидермиса. Кератиноциты базального слоя вакуолизированы, вакуоли окрашиваются на нейтральные жиры.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают на основании клинических проявлений и данных биохимических исследований.

При амниоцентезе возможна пренатальная диагностика синдрома Рефсума, выявляющая характерные нарушения липидного обмена.

ПРОГНОЗ

Прогноз для выздоровления неблагоприятен. Дегенеративные изменения сетчатки, как правило, необратимы. Кардиомиопатия сопровождается высоким риском внезапной смерти в молодом возрасте.

ЛЕЧЕНИЕ

При синдроме Рефсума показана диета, исключающая продукты с высоким содержанием фитановой кислоты и ее предшественника — фитола. Ограничивают употребление зерновых (рис, пшеница), овощей (фасоль, соя, горох), животных жиров и молочных продуктов. Показан хороший терапевтический эффект плазмафереза.

ИХТИОЗИФОРМНЫЕ ЭРИТРОДЕРМИИ

Ведущим клиническим признаком служит эритродермия разной степени выраженности, на ее фоне развивается шелушение, создающее картину «ихтиозиформности».

К ихтиозиформной эритродермии относят большую группу врожденных заболеваний:

- врожденную буллезную ихтиозиформную эритродермию;
- небуллезные врожденные эритродермии:
  - плод арлекина;
  - коллодийный плод;
  - ламеллярный ихтиоз;
  - небуллезную врожденную ихтиозиформную эритродермию;
  - иглистый ихтиоз;
- синдромы, включающие ихтиозиформную эритродермию в качестве одного из симптомов:
  - синдром Шегрена–Ларссона;
  - IBIDS-синдром (см. «Наследственные болезни волос. Трихотиодистрофия»);
  - KID-синдром;
  - синдром накопления нейтральных жиров;
  - синдром Нетертона.

Плод арлекина

MIM. 242500

Синоним — врожденный ихтиоз.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Заболевание генетически гетерогенное. Различные фенотипы проявляются неодинаковой экспрессией в коже кератинов типа 6 и 16, наличием или отсутствием профилагрина и гранул кератогиалина в верхних слоях эпидермиса. У большинства больных выявлены мутации гена *ABCA12* в локусе *2q33–35* [Hovnanian A., 2005]. Первичный продукт гена относят к белкам мембран пластинчатых гранул, этот белок участвует в трансмембранном транспорте липидов. Предположительно, в основе заболевания лежит дефект биосинтеза и транспорта липидов в эпидермисе с нарушением формирования межклеточной ламеллярной субстанции рогового слоя. У ряда больных обнаружено сцепление с геном в локусе *18q21.3* [Stewart Y. et al., 2001].

НАСЛЕДОВАНИЕ

Тип наследования аутосомно-рецессивный.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Плод арлекина — наиболее тяжелая форма дерматоза группы ихтиозиформных эритродермий, как правило, несовместимая с жизнью. В большинстве случаев дети рождаются недоношенными и без лечения ретиноидами обычно умирают в первые дни жизни от дыхательной недостаточности, обезвоживания, сепсиса и истощения.

Кожа новорожденного сухая, утолщенная, покрыта роговым панцирем, состоящим из роговых щитков сероватого цвета толщиной до 1 см, гладких или зазубренных, разделенных бороздами и кровоточащими трещинами. Имеется эктропион, рот не закрывается, часты деформации носа и ушей, наружные отверстия которых закрыты роговыми массами.

У выживших больных клиническая картина приобретает черты пластинчатого ихтиоза, однако описано и развитие сухой ихтиозиформной эритродермии. Дети отстают в росте и физическом развитии, но интеллект обычно нормальный.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Резко выраженный гиперкератоз с образованием роговых пробок в устьях волосяных фолликулов. Количество рядов роговых чешуек может достигать 30 (в норме – 2–3). Зернистый слой либо отсутствует, либо состоит из одного ряда клеток, содержащих мелкие кератогиалиновые гранулы.

Как показывает электронно-микроскопическое исследование, пластинчатые гранулы в зернистом слое не выявляются, или их структура резко нарушена. Характерно преждевременное утолщение клеточных мембран корнеоцитов, межклеточные промежутки содержат многочисленные липидные включения.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика затруднений не представляет. В семьях повышенного риска возможна пренатальная диагностика заболевания посредством электронно-микроскопического исследования биоптата кожи плода, а также с использованием молекулярно-генетического метода.

ЛЕЧЕНИЕ

Новорожденные нуждаются в интенсивной терапии в условиях инкубатора. Как правило, необходима парентеральная коррекция водно-электролитного баланса, а также применение антибиотиков системного действия. Раннее назначение ретиноидов значительно улучшает прогноз. Уход за кожей заключается в увлажнении, заживлении трещин и профилактике инфицирования. Применение кератолитиков и механическое удаление роговых наслоений не рекомендуют [Konig A., Happle R., 2003].

Коллодийный плод

Синонимы:

- сальный ихтиоз (*Ichthyosis sebacea*);
- себорея чешуйчатая новорожденных (*Seborrhea squamosa neonatorum*).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Коллодийный плод – выражение различных нарушений процесса кератинизации. В большинстве случаев (в 60%) коллодийный плод предшествует небуллезной ихтиозиформной эритродермии, реже – пластинчатому ихтиозу и другим ихтиозиформным дерматозам (таким, как синдром Шегрена–Ларссона, синдром Нетертона, трихотиодистрофия).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Дети обычно рождаются недоношенными. Кожные покровы ребенка при рождении покрыты пленкой из плотно прилегающих неэластичных чешуек, напоминающих коллодий. Под пленкой кожа красного цвета, в области складок имеются трещины, с которых начинается шелушение, продолжающееся с первого дня жизни до 18–60 дней. Нередко наблюдают эктропион, экслабион, изменение формы ушных раковин; пальцы фиксированы в полусогнутом состоянии; большой палец отставлен.

В неонатальном периоде высока частота осложнений, связанных с нарушением водно-электролитного баланса, бронхолегочной инфекцией и истощением.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании выявляют массивный гиперкератоз. В дальнейшем развиваются морфологические признаки основного заболевания.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика не вызывает затруднений.

ПРОГНОЗ

Прогноз определяется основным заболеванием. В 9,7% случаев состояние коллодийного плода разрешается без всяких последствий [Raghunath M. et al., 2003].

ЛЕЧЕНИЕ

Новорожденные нуждаются в интенсивной терапии (см. «Плод Арлекина»).

Небуллезная ихтиозиформная эритродермия

Синонимы:
- врожденная ихтиозиформная эритродермия;
- сухая ихтиозиформная эритродермия.

MIM. 242100

Заболевание описано Л. Броком в 1902 г.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Заболевание гетерогенное. Выявлено сцепление с тремя различными генами в локусах *14q11.2* (*TGM1*), *17p13.1* (*ALOXE3*, *ALOX12B*), *19p13.–p13.2*. Патогенез изучен слабо. Ген *TGM1* кодирует фермент трансглутаминазу-1, недостаточность которого ведет к нарушению формирования рогового конверта корнеоцитов и несостоятельности барьерной функции кожи. Первичный продукт группы генов *ALOXE3* и *ALOX12B* — ферменты с липоксигеназной активностью, обеспечивающие окисление липидов в процессе формирования липидной субстанции эпидермиса [Jobard F. et al., 2002].

НАСЛЕДОВАНИЕ

Заболевание наследуется преимущественно аутосомно-рецессивно, описаны единичные случаи аутосомно-доминантного наследования. Встречается с частотой 1 на 200 000 населения.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание проявляется с рождения, его основной признак — эритродермия. Иногда тело ребенка при рождении покрыто пленкой (коллодийный плод), развивается эктропион. Обнаруживают обильное шелушение кожного покрова. Чешуйки мелкие, серебристые (рис. 27-11). Характерна сглаженность кожного рисунка на подушечках пальцев (симптом Куклина–Суворовой). Возможна рубцовая алопеция.



Рис. 27-11. Врожденная небуллезная эритродермия.

Степень выраженности изменений различна. Тяжелое поражение кожных покровов сопровождается гипогидрозом и плохой переносимостью высоких температур. В детском возрасте возможно небольшое отставание в физическом развитии.

У большинства больных наблюдают ладонно-подошвенную кератодермию и дистрофические изменения ногтей. Отмечают повышенную склонность к развитию онихомикоза и микоза гладкой кожи.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Выявляют гиперкератоз, роговые пробки в волосяных фолликулах, очаговый паракератоз, нормальный или утолщенный зернистый слой. Часто развивается гиперплазия эпидермиса, в том числе по типу псориазиформной. В дерме присутствуют очаговые периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты.

При электронно-микроскопическом исследовании кожи больных с небуллезной ихтиозиформной эритродермией обнаруживают метаболическую активность эпителиоцитов, о чем свидетельствует увеличение числа митохондрий и рибосом в их цитоплазме. В клетках рогового слоя выявляют многочисленные липидные включения, в межклеточных промежутках — многочисленные пластинчатые гранулы.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают при наличии характерных клинических симптомов, а также на основании данных гистологического исследования. Дифференциальную диагностику проводят с:

- ламеллярным ихтиозом;
- болезнью накопления нейтральных жиров;
- синдромом Шегрена–Ларссона.

Пренатальную диагностику осуществляют с помощью электронной микроскопии кожи плода, взятой на 18–20-й неделе гестации.

ПРОГНОЗ

Прогноз для выздоровления неблагоприятный.

ЛЕЧЕНИЕ

Основное средство лечения больных — витамин А, а также кератолитические средства. При ихтиозиформных эритродермиях наиболее эффективен тигазон®* (в начальной дозе 0,5–1 мг/кг). Сочетание препаратов витамина А с фототерапией повышает эффективность лечения. Длительность курса лечения — от 2–3 мес до года. Несмотря на наступление заметного эффекта уже через 4 нед, прекращение приема препарата приводит к рецидиву заболевания через 10–20 дней. При более длительной терапии (2–3 мес и более) рецидив наступает в среднем через 6 нед после отмены тигазона®*. Нередки побочные эффекты: хейлит, зуд, потеря аппетита, сонливость, носовые кровотечения, алопеция, головная боль и др.

Пластинчатый ихтиоз

MIM. 242300, 601277, 604777, 606545

Эта форма была описана Е. Селигманном (1841) как «эпидермальная десквамация новорожденных». Термин «ламеллярный ихтиоз» ввели Л. Гросс и Л. Торок (1895).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Предположительно, в основе этой формы ихтиоза лежит неспособность кератиноцитов образовывать краевую зону рогового слоя.



Рис. 27-12. Пластинчатый ихтиоз.

Заболевание генетически гетерогенное. Более чем в 50% случаев пластинчатого ихтиоза обнаружены мутации гена, кодирующего фермент трансглутаминазу (*TGM1*) кератиноцитов (локус *14q11.2*), что приводит к дефекту структуры клеток рогового слоя и нарушению десквамации эпидермиса [Lefevre C. et al., 2003]. В других семьях выявлено сцепление с генами на хромосомах 2 и 19 (локусы *2q33–q35* и *19p12–q12* соответственно), первичный продукт которых неизвестен.

НАСЛЕДОВАНИЕ

Пластинчатый ихтиоз может наследоваться как аутосомно-рецессивно, так и аутосомно-доминантно. Встречается с частотой 1 на 200 000–300 000 новорожденных.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание проявляется при рождении ребенка картиной «коллодийного» плода. В течение нескольких недель коллодийная пленка отшелушивается. Все тело, включая кожные складки, покрывается крупными, желтоватыми, иногда темными, блюдцеобразными чешуйками на фоне эритродермии. Чешуйки остаются на коже пожизненно, воспаление выражено слабо (рис. 27-12). В качестве характерного признака отмечают «волнистость спины» в виде поперечно расположенных складок кожи. Кожа лица обычно натянута. Почти у всех больных выражен эктропион, нередко сочетающийся с конъюнктивитом и кератитом.

Волосистая часть головы обильно покрыта чешуйками, ушные раковины скрученные, с обильными роговыми наслоениями, в том числе и в слуховых проходах. Ногтевые пластинки деформируются, утолщаются; отмечают подногтевой гиперкератоз. Диффузный кератоз ладоней и подошв выражен в различной степени. У больных описывают облысение, брахи- и синдактилию стоп, маленький рост.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Гистологическое исследование обнаруживает:

- резко выраженный гиперкератоз;
- роговые пробки в волосяных фолликулах;
- очаговый паракератоз;
- нормальный или утолщенный зернистый слой.

Часто развивается гиперплазия эпидермиса в виде умеренного акантоза, папилломатоза и расширения эпидермальных выростов.

При электронно-микроскопическом исследовании в роговом слое обнаруживают внутриклеточные электронно-прозрачные кристаллы холестерина, а вдоль цитоплазматических мембран — электронно-плотные скопления. Местами встречаются участки неполной кератинизации с остатками разрушенных клеточных органелл и липидных включений; истончение или полное исчезновение роговых конвертов корнеоцитов.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают при наличии характерных клинических проявлений, а также на основании данных гистологического исследования.

ПРОГНОЗ

Прогноз для выздоровления неблагоприятный.

ЛЕЧЕНИЕ

Наиболее эффективен тигазон** (в начальной дозе 0,5–1 мг/кг). Сочетание препаратов витамина А с фототерапией повышает эффективность лечения. Наружно применяют увлажняющие и кератолитические средства.

Буллезная ихтиозиформная эритродермия

Синонимы:
- эпидермолитический гиперкератоз;
- ихтиоз буллезный.

MIM. 113800

Заболевание описано П.В. Никольским в 1897 г.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

При буллезной ихтиозиформной эритродермии обнаружено сцепление с 12q11–q13 и 17q12–q21 (мутации кератиновых генов *K1* и *K10* соответственно). В основе развития заболевания лежит неправильное образование тонофибрилл, вызывающее нарушение межклеточных связей, что в свою очередь приводит к эпидермолизу с образованием щелей и лакун. Гиперпролиферация клеток эпидермиса и усиление адгезии роговых чешуек обусловливают основные клинические проявления заболевания.

НАСЛЕДОВАНИЕ

Тип наследования аутосомно-доминантный с высокой пенетрантностью. Примерно половина случаев заболевания — следствие новых мутаций. Встречается с частотой 1 на 200 000–300 000 новорожденных.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание проявляется сразу после рождения. Кожа новорожденного воспаленная, ярко-красного цвета, с обширными участками отслоения эпидермиса, множественными эрозиями и пузырями различной величины с вялой покрышкой и положительным симптомом отслойки эпидермиса (симптом Никольского). Кожа ладоней и подошв утолщена, беловатого цвета; эктропиона нет. В тяжелых случаях процесс сопровождается нарушением водного и электролитного баланса, сепсисом, геморрагическим компонентом (пурпура), что нередко приводит к летальному исходу; при более легком течении процесса дети выживают. С возрастом количество пузырей значительно уменьшается, а ороговение кожи усиливается неравномерно на различных участках. На 3–4-м году жизни отчетливо проявляется гиперкератоз в виде выраженных наслоений гиперкератотических масс с концентрическим расположением роговых гребешков на разгибательной поверхности суставов (рис. 27-13). Поражение кожного покрова может включать ладонно-подошвенную кератодермию. Изменения на лице незначительные. Рост волос и ногтей ускорен. Гиперкератоз кожи волосистой части головы может сопровождаться выпадением волос.

Больные предъявляют жалобы на специфический запах очагов поражения. Характерны рецидивирующие бактериальные инфекции кожи, провоцирующие образование новых пузырей.



Рис. 27-13. Врожденная буллезная эритродермия.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Характерный признак буллезной ихтиозиформной эритродермии — эпидермолитический гиперкератоз, включающий выраженный гиперкератоз, а также вакуольную и зернистую дистрофию клеток зернистого слоя и клеток верхних рядов шиповатого слоя. Резко базофильные гранулы кератогиалина выглядят слипшимися, с грубыми очертаниями. Явные пузыри могут не определяться, однако обычно заметны щелевидные дефекты вследствие нарушения связей между сильно вакуолизированными клетками верхних слоев эпидермиса.

При электронно-микроскопическом исследовании выявляют агрегацию тонофиламентов по периферии клеток. Связь тонофиламентов с десмосомами нарушена. В клетках зернистого слоя среди скученных тонофиламентов в большом количестве определяются гранулы кератогиалина.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают при наличии характерных клинических симптомов, а также на основании данных гистологического и электронно-микроскопического исследования.

В период новорожденности диагностика может представлять затруднения. Дифференциальную диагностику проводят с:

- буллезным эпидермолизом;
- эксфолиативным стафилококковым дерматитом новорожденных;
- токсическим эпидермальным некролизом.

В дальнейшем заболевание необходимо дифференцировать от других форм ихтиозиформных дерматозов:

- буллезного ихтиоза Сименса;
- иглистого ихтиоза Курта–Маклина.

Буллезный ихтиоз Сименса (MIM. 146800, 600194) характеризуется менее выраженными клиническими проявлениями, хотя основу патологического процесса также составляет эпидермолитический гиперкератоз, вызванный мутацией гена кератина типа 2, локус 12q11–q13. Наследуется аутосомно-доминантно. Проявляется сразу после рождения или в раннем детском возрасте наличием небольших вялых пузырей. Эритродермия не характерна. В дальнейшем травматические воздействия провоцируют появление новых пузырей, преимущественно на конечностях. С возрастом количество пузырей резко уменьшается, более характерны участки поверхностных эрозий, окруженные венчиком отшелушивающегося эпителия; нарастает гиперкератоз с преимущественной локализацией в крупных складках кожи, в области суставов и на тыльной поверхности кистей и стоп.

При гистологическом исследовании выявляют изменения, аналогичные таковым при буллезной ихтиозиформной эритродермии, но ограниченные уровнем зернистого слоя и верхних слоев шиповатого слоя.

Как самостоятельную форму эпидермолитического гиперкератоза выделяют игнистый ихтиоз Курта–Маклина (MIM. 146590, 139350). Заболевание гетерогенное, в некоторых случаях выявлены мутации в гене кератина типа 1 [*KRT1*, локус 12q13, Sprecher E. et al., 2001]. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Заболевание проявляется при рождении выраженной эритемой, иногда в сочетании с гиперкератозом. В течение нескольких недель эритема ослабевает, появляется диффузное шелушение с последующим развитием распространенных очаговых и линейных папилломатозно-веррукозных наслоений роговых масс, напоминающих иглы ежа, которые могут занимать обширные участки тела, включая складки. Возможно развитие ладонно-подошвенной кератодермии, сгибательных контрактур и околосуставных подушечек пальцев, а также псевдоайнума. Ногтевые пластинки могут быть утолщены вплоть до онихогрифоза. Иногда эта форма ихтиоза у мужчин сочетается с умственной отсталостью и эпилепсией.

При гистологическом исследовании отмечают слабо выраженный эпидермолитический гиперкератоз без образования пузырей, а также папилломатоз. Патогномоничным признаком считают обнаружение в шиповатом и зернистом слоях двухъядерных эпителиоцитов. При электронно-микроскопическом исследовании обнаруживают непрерывное концентрическое расположение тонофиламентов вокруг ядра клеток шиповатого и зернистого слоев.

Пренатальную диагностику буллезной ихтиозиформной эритродермии осуществляют с помощью электронной микроскопии кожи плода, взятой на 18–20-й неделе беременности; проводят диагностическое исследование амниотических клеток. Молекулярно-генетическое исследование позволяет выявить мутации в генах *KPT1* и *KPT10* в более ранние сроки: на 10-й неделе беременности.

ПРОГНОЗ

Прогноз для выздоровления неблагоприятен.

ЛЕЧЕНИЕ

При ихтиозиформных эритродермиях наиболее эффективен тигазон*® (в начальной дозе 0,5–1 мг/кг, при наличии пузырей – 0,3 мг/кг). При буллезной ихтиозиформной эритродермии для ускорения заживления эрозий рекомендуют применение местных средств, стимулирующих регенерацию.

СИНДРОМЫ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ ИХТИОЗИФОРМНУЮ ЭРИТРОДЕРМИЮ В КАЧЕСТВЕ ОДНОГО ИЗ СИМПТОМОВ

Синдром Шегрена–Ларссона

MIM 270200

Синдром описан Т. Шегреном и Т. Ларссоном [1957].

Синдром Шегрена–Ларссона – наследственный симптомокомплекс, характеризующийся сочетанием признаков небуллезной ихтиозиформной эритродермии с умственной отсталостью, спастическими параличами, пигментной дегенерацией сетчатки, эпилепсией и костными аномалиями.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Выявлен дефект фермента, участвующего в окислении жирных спиртов, развивающийся вследствие мутации гена микросомальной альдегид-дегидрогеназы (*ALDH10*; локус 17p11.2). Предположительно, неврологические проявления забо-

левания обусловлены дегенерацией нейронов коры мозга и базальных ганглиев, а также демиелинизацией белого вещества головного мозга, кортикоспинального и вестибулоспинального трактов.

НАСЛЕДОВАНИЕ

Наследуется аутосомно-рецессивно.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Изменения кожи отчетливо проявляются в первые месяцы жизни или уже при рождении (коллодийный плод): диффузная шелушащаяся эритема, ярко-красная окраска кожи. В течение нескольких дней кожа становится утолщенной, блестящей, покрывается множественными трещинами, затем появляются роговые наслоения, в некоторых случаях напоминающие пластинчатый ихтиоз. Гиперкератоз носит генерализованный характер, он наиболее выражен в области туловища и конечностей, особенно на их сгибательных поверхностях. С возрастом воспаление становится малозаметным; кожа — сухой, шероховатой, ее рисунок подчеркнут; возникает сходство с поверхностью тонкой вельветовой ткани (рис. 27-14). Возможна лихенизация на отдельных участках, особенно вокруг крупных суставов. В большинстве случаев кожа лица и волосистой части головы не вовлечена в патологический процесс, или ее шелушение незначительное; кожа век утолщается, шелушится, возможен эктропион. На коже ладоней выражена мелко- и крупнопластинчатая десквамация эпидермиса. Волосы на голове истончены, редкие, ломкие. Ногтевые пластинки обычно не поражаются. Потоотделение снижено.

Поражение нервной системы при синдроме Шегрена–Ларссона выявляют в течение первых месяцев жизни или (реже) при рождении. Один из главных неврологических симптомов — врожденная спастическая диплегия (типа болезни Литтла). Спастический парез постепенно усиливается, обычно достигая максимальной степени выраженности на нижних конечностях. В редких случаях наблюдают эпилепсию.



Рис. 27-14. Синдром Шегрена–Ларссона.

Выражена умственная отсталость. Возможна дегенерация пигментного эпителия сетчатки, аномалии развития зубов и дефекты зубной эмали; деформация стоп; сколиоз.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании кожи наблюдают гиперкератоз, акантоз, небольшой папилломатоз и умеренный гипергранулез.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз ставят на основании сочетания кожных и неврологических симптомов.

ПРОГНОЗ

Прогноз для выздоровления неблагоприятный.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение симптоматическое. Наружно используют те же средства, что и при ихтиозе.

Атипичная врожденная ихтиозиформная эритродермия с глухотой и кератитом

Синоним — KID-синдром.

MIM. 148210

Заболевание описано F.S. Burns (1915), название предложил B.A. Skinner [1981].

Синдром включает ихтиозиформное поражение кожи, двустороннюю нейросенсорную глухоту и кератит.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В семьях больных обнаружено сцепление с геном *GJB2*, кодирующим коннексин-26 (локус *13q11–q12*). Патогенез неясен. Белки семейства коннексинов входят в состав клеточных мембран и обеспечивают межклеточное взаимодействие посредством формирования щелевидных контактов [Yan A.Y. et al., 2004].

НАСЛЕДОВАНИЕ

Тип наследования аутосомно-доминантный. Не исключена возможность аутосомно-рецессивного наследования. Заболевание встречается редко, большинство случаев спорадические.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание проявляется с рождения или в раннем детском возрасте поражением кожи по типу эритродермии. В дальнейшем клиническая картина меняется и напоминает эритрокератодермию. Выявляют симметричные шелушащиеся бляшки на щеках, подбородке, носу и ушах, в зоне крупных суставов (локтевых, коленных). Кожа многих больных поражена по типу фолликулярного гиперкератоза. Наблюдают кератоз ладоней и пальцев рук с характерным «мелкозернистым» рисунком.

Часто встречается алопеция, дистрофические изменения ногтей и зубов. У больных снижена резистентность к инфекциям, отмечают высокую частоту их заболеваемости пиодермией и кандидозом кожи [Sundaram S. et al., 2003].

Нарушение слуха различной степени выраженности проявляется с рождения и обычно остается стабильным в течение жизни.

Первый симптом поражения глаз — фотофобия, проявляющаяся у новорожденных или в раннем детском возрасте. Развивается хронический блефарит, хронический конъюнктивит. Постепенно прогрессирующая васкуляризация роговицы и рубцовые изменения приводят к слепоте.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Гистологически в коже обнаруживают картину, аналогичную таковой при врожденной небуллезной ихтиозиформной эритродермии.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают на основании диагностической триады клинических признаков.

ПРОГНОЗ

Прогноз для выздоровления неблагоприятный. У больных с повышенной частотой встречается плоскоклеточный рак кожи и слизистой оболочки ротовой полости, в том числе в детском и молодом возрасте [Konig, Happle R., 2003].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение симптоматическое. Системные ретиноиды улучшают состояние кожи, однако усугубляют офтальмологические проявления. Необходимо диспансерное наблюдение офтальмолога. Проводят специализированную коррекцию слуха.

Синдром накопления нейтральных жиров

Синоним – синдром Чанарина–Дорфмана.

MIM. 275630

Синдром описан М.Л. Дорфманом и соавт. [1974] и И. Чанариным и соавт. [1975].

Синдром включает:

- поражение кожи типа ихтиозиформной эритродермии;
- миопатию;
- катаракту;
- глухоту;
- поражение ЦНС;
- жировую дистрофию печени;
- вакуолизацию нейтрофильных гранулоцитов.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Выявлена мутация гена *CGI-58* в локусе *3p21* [Gandhi V. et al., 2007]. Первичный продукт гена – фермент семейства липаз. В основе патологического процесса лежат нарушения метаболизма эндогенных липидов с отложением триглицеридов в различных органах.

НАСЛЕДОВАНИЕ

Тип наследования аутосомно-рецессивный. Заболевание встречается в основном среди детей, рожденных от близкородственных браков.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание проявляется с рождения. Во многих случаях дети рождаются в «коллодийной» пленке. Возможен эктропион, эклабиум и тотальная алопеция. Часто наблюдают эритродермию различной степени выраженности с генерализованным шелушением кожных покровов. Шелушение мелкопластинчатое, чешуйки обычно белого или слегка сероватого цвета.

В раннем детском возрасте появляются симптомы поражения других органов. Особое значение имеют жировая дегенерация и фибро́з печени. Развивается гепатомегалия. Биохимический анализ крови выявляет повышенный уровень печеночных ферментов.

Миопатия обычно выражена слабо, симптом подтверждают специальными неврологическими тестами и повышенным уровнем мышечной фосфокреатинкиназы в крови.

К характерным признакам заболевания относят также нейросенсорную глухоту, катаракту и отставание в физическом развитии.

В свежих мазках периферической крови выявляют множественные липидные вакуоли в нейтрофилах (аномалия Джордана), эозинофилах и моноцитах.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Помимо признаков, характерных для врожденной небуллезной ихтиозиформной эритродермии, при гистологическом исследовании кожи выявляют липиды в клетках базального и зернистого слоев эпидермиса. Для выявления липидов проводят специальную окраску свежезамороженных срезов кожи на жир. Электронно-

микроскопически обнаруживают липидные вакуоли в эпителиоцитах, фибробластах и миоцитах; структура пластинчатых гранул изменена.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают на основании сочетания характерных клинических признаков заболевания, результатов лабораторных и гистологических исследований. Дифференциальную диагностику проводят в основном с сухой ихтиозиформной эритродермией и болезнью Рефсума.

ПРОГНОЗ

Прогноз зависит от степени нарушения функций печени.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение симптоматическое, аналогично лечению других ихтиозиформных эритродермий. Рекомендуют диету с резким ограничением жиров.

Синдром Нетертона

MIM. 256500

Синдром включает поражение кожи типа ихтиозиформной эритродермии или типа линейного огибающего ихтиоза Комеля и симптомы атопии с множественными дефектами строения волос. Наиболее частые и диагностически значимые дефекты строения волос: бамбуковидные волосы (*Trichorrhexis invaginata*) и алопеция.

Сочетание ихтиозиформной врожденной эритродермии с характерным поражением волос впервые описал Е.В. Нетертон в 1958 г. Как показали дальнейшие наблюдения, при синдроме Нетертона наиболее часто встречается другая форма ихтиоза — ихтиоз линеарный огибающий, что позволило некоторым авторам считать их одной нозологической формой.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Обнаружены мутации в локусе 5q32 гена *SPINK5* [Chavans S. et al., 2000]. Первичный продукт гена — фермент-ингибитор серин-протеазы (*LEKTI*), в норме определяющийся в эпителиальной и лимфоидной тканях. Патогенез заболевания неизвестен. Предполагают нарушение формирования липидного барьера кожи, а именно — его ламеллярной субстанции, что проявляется снижением резистентности к бактериальным патогенам и повышенной склонностью к воспалительным процессам.

Электронно-микроскопическое исследование показало изменения кератина волос, заключающиеся в нарушении их архитектоники и структуры (дистрофический кератин) и приводящие к кератомаляции. При гистохимическом исследовании стержней волос выявлена недостаточность дисульфидных связей трихокератина.

НАСЛЕДОВАНИЕ

Наследуется аутосомно-рецессивно. Встречается с частотой 1:50 000 населения. По данным А. Пружковски и соавт. [2000], не менее чем у 18% детей с врожденной ихтиозиформной эритродермией в дальнейшем развиваются симптомы, характерные для синдрома Нетертона.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание проявляется сразу или вскоре после рождения генерализованной эритемой и шелушением кожных покровов (рис. 27-15). В редких случаях ребенок рождается в коллодийной пленке. Эктропион не характерен. У многих больных перинатальный период протекает тяжело, с нарушениями водно-электролитного



Рис. 27-15. Синдром Нетертона.

баланса и изменениями терморегуляции. Дети плохо прибавляют в весе. Возможно развитие осложнений, опасных для жизни: бронхопневмонии и сепсиса.

На фоне лечения состояние стабилизируется. В некоторых случаях ихтиозиформная эритродермия сохраняется пожизненно, но чаще трансформируется в линейный огибающий ихтиоз Комеля с предпочтительной локализацией на туловище и конечностях. Линейный огибающий ихтиоз Комеля клинически напоминает фигурную вариабельную эритрокератодермию, но отличается от нее сдвоенным шелушащимся краем эритемато-сквамозных мигрирующих очагов.

Различны и проявления атопии:

- бронхиальная астма;
- ангионевротический отек;
- крапивница;
- диффузный нейродермит (атопический дерматит);
- экзема.

У отдельных больных обнаружены дефекты иммунного статуса. В крови отмечают эозинофилию, значительное повышение уровня IgE.

Возможно отставание в физическом и психическом развитии.

При синдроме Нетертона отмечена также периодическая аминоацидурия: в моче повышено содержание аргинина, лизина, серина, аланина при отсутствии пролина, гидроксипролина, что может быть связано с недостатком канальцевой резорбции почек.

В результате дистрофических изменений волос возможно развитие очаговой или субтотальной алопеции. У большинства больных волосы редкие, тонкие, ломкие, растут медленно. Степень выраженности изменений широко варьирует. При синдроме Нетертона возможны структурные аномалии волос разных типов:

- перекрученные волосы;
- инвагинирующий трихорексис — поперечные разрывы волос с вколачиванием проксимального отрезка в дистальный;
- узловатый трихорексис — структурная деформация волоса с исчезновением кутикулы на ограниченном участке и обнажением волокон коркового слоя, создающими впечатление «узлов» на стержне при набухании и последующем отделении друг от друга.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При поражении кожи по типу сухой ихтиозиформной эритродермии гистологическая картина соответствует данному состоянию.

При линейном огибающем ихтиозе Комеля определяется гиперкератоз и акантоз, зернистый слой не изменен, по краям элементов более выражена псориазиформная гиперплазия эпидермиса, выявляют очаговый паракератоз и отсутствие зернистого слоя. В кератиноцитах обнаруживают много митозов. В дерме присутствует поверхностный воспалительный инфильтрат.

При электронно-микроскопическом исследовании в клетках эпидермиса выявляют повышенное количество митохондрий, в клетках рогового слоя — многочисленные липидоподобные включения и незрелые пластинчатые гранулы.

При микроскопическом исследовании стержней волос (в том числе бровей) выявляют патогномоничный для данного синдрома признак — инвагинирующий трихорексис, а также другие нарушения структуры волос.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают на основании:

- сочетания клинических проявлений ихтиоза и атопии;
- данных гистологического, электронно-микроскопического и лабораторных исследований;
- результатов микроскопического исследования волос.

Дифференциальную диагностику проводят в первую очередь с небуллезной ихтиозиформной эритродермией и псориатической эритродермией.

ПРОГНОЗ

Прогноз для выздоровления неблагоприятный.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение симптоматическое. Новорожденные нередко нуждаются в интенсивной терапии и лечении антибиотиками системного действия. Наружно назначают слабые кератолитические средства, мази и кремы с глюкокортикоидами и ретиноидами. В связи с нарушением барьерной функции кожи у больных с синдромом Нетертона следует учитывать возможность повышенной степени всасывания местных препаратов с развитием системной токсичности. Опубликованы данные об успешном лечении атопических проявлений препаратом пимекролимус (элидел®; Saif C.B., Al-Khenaizan S., 2007], однако риск системных токсических эффектов остается высоким [Shah K.N., Yan A.C., 2006]. Ретиноиды системного действия следует применять с осторожностью, так как на их фоне возможно обострение процесса.

ЭРИТРОКЕРАТОДЕРМИИ

Эритрокератодермии характеризуются аномалией кератинизации, проявляющейся симметричными, изменяющими конфигурацию участками эритемы и очаговым или генерализованным гиперкератозом.

Первое описание заболевания было сделано в 1907 г. Г.М. Дебай Веннинджером и в 1909 г. И. Николасом и А. Джамбоном. Одна из форм болезни была описана Дж. Дарье в 1911 г.

Эритрокератодермии — клинически и генетически гетерогенная группа болезней ороговения. Несмотря на существование большого числа клинических форм, в том числе атипичных (с врожденным гипотрихозом, атаксией, глухотой; ихтиозиформные состояния типа парциальной эритрокератодермии; кокардовидный генодерматоз Дегоса), согласно клинико-морфологическим и генетическим признакам, целесообразно выделение двух основных форм эритрокератодермии:

- вариабельной эритрокератодермии Мендеса да Косты;
- симметричной прогрессирующей эритрокератодермии Готтрона [Itin P., Happle R., 2003].

Эритрокератодермия вариабельная Мендеса да Косты

Синонимы:

- кератоз красный фигурный Риля;
- кератодермия фигурная вариабельная Мишера.

MIM. 133200

Эритрокератодермия Мендеса да Косты — наиболее часто встречающаяся форма эритрокератодермии. В 1925 г. С. Мендес да Коста описал заболевание у матери и дочери и обобщил еще 9 наблюдений этой болезни.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В основе заболевания лежит мутация гена *GJB3* (локус 1p34–p35.1), кодирующего коннексин-31 (*Cx31*). В некоторых случаях также обнаружены мутации гена, кодирующего коннексин-30.3 (*Cx30.3;* Common J.E. et al., 2005]. Белки клеточных мембран из группы коннексинов обеспечивают межклеточное взаимодействие, формируя щелевидные контакты между соседними клетками, и играют ключевую роль в процессах пролиферации и дифференцировки эпидермиса [Schnichels M. et al., 2007].

НАСЛЕДОВАНИЕ

Наследование аутосомно-доминантное, с вариабельной экспрессивностью. Описаны отдельные случаи с аутосомно-рецессивным типом наследования [Gottfried J. et al., 2002].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Поражение кожи проявляется с рождения или в течение первых месяцев жизни. Сначала на коже ягодиц и бедер появляются симметрично расположенные мелкие округлые участки эритемы. Высыпания характеризуются выраженным центробежным ростом, приводящим к образованию более крупных очагов эритемы неправильных округлых очертаний с приподнятым краем. Очаги довольно быстро (в течение нескольких дней, а иногда и часов) изменяют свои очертания и размер. В зоне эритемы возникают участки роговых наслоений, в результате чего образуются желтовато-коричневые гиперкератотические бляшки с причудливыми очертаниями, длительно сохраняющие (в отличие от эритемы) свою форму и размер. Гиперкератотические бляшки могут также формироваться на неизмененной коже без предшествующей эритемы. Обычно поражаются разгибательные поверхности конечностей, ягодицы, лицо, шея, подмышечные и подколенные впадины, туловище. Ладони и подошвы свободны от высыпаний. Иногда наблюдают ладонно-подошвенную кератодермию. Возможно течение болезни по типу генерализованной эритродермии, экзематизация с появлением множественных рассеянных и сгруппированных папуло-сквамозных элементов, иногда в виде причудливых линий, незамкнутых колец, полудуг; местами — мокнущие очаги. Возможны себорейные изменения, гипотрихоз и дистрофия ногтей.

Субъективно эритематозные очаги вызывают ощущения в виде зуда и стягивания кожи. На месте регрессирующих высыпаний остается гиперпигментация. Установлено, что в постпубертатном периоде состояние больных улучшается. У женщин отмечают прогрессирование заболевания во время беременности и на фоне приема гормональных контрацептивных препаратов. Характерно появление новых элементов после механической травмы кожи, на фоне нервного стресса, при резком перепаде температуры окружающей среды, после загара.

Кокардовидный генодерматоз Дегоса — особая разновидность вариабельной эритрокератодермии Мендеса да Косты. Он проявляется в раннем детском возрасте. Участки поражения образуют концентрические фигуры в виде розеток с роговыми наслоениями в центральной части, напоминающих кокарду со слегка возвышающимся краем, иногда с микровезикуляцией. На коже коленей могут присутствовать фиксированные гиперкератотические бляшки; на лице, ладонях и подошвах — небольшое шелушение. Поражения локализуются на коже ягодиц, голеней, реже — на груди, животе и верхних конечностях.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании выявляют гиперкератоз, неравномерный акантоз, папилломатоз и небольшие периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты в дерме. Возможен небольшой дискератоз, паракератоз, незначительная вакуолизация клеток зернистого и рогового слоя. При электронно-микроскопическом исследовании наблюдают дефект кератинизации в виде уменьшения кератиносом в зернистом слое и агрегации тонофиламентов в дискератотических клетках.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают на основании клинических признаков заболевания и данных гистологического исследования. Дифференциальную диагностику проводят с:

- прогрессирующей симметричной эритрокератодермией;
- огибающим линейным ихтиозом Комеля (синдромом Нетертона);
- псориазом.

ПРОГНОЗ

Прогноз для выздоровления неблагоприятный.

Эритрокератодермия симметричная прогрессирующая Дарье–Готтрона

MIM.602036

Эритрокератодермию прогрессирующую симметричную описал Дж. Дарье (1891), название предложил Х. Готтрон (1922).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Обнаружена мутация гена, кодирующего лорикрин, локус *21q11.2–21q.21.2* [Cui Y. et al., 2006]. Как предполагают, в основе заболевания лежит дефект формирования рогового конверта корнеоцитов.

НАСЛЕДОВАНИЕ

Наиболее вероятен аутосомно-доминантный тип наследования. Большинство случаев спорадические.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Чаще всего дерматоз проявляется на первом году жизни; обычно в течение 1–2 лет заболевание активно прогрессирует, затем процесс останавливается или медленно усиливается до пубертатного периода, после чего несколько регрессирует. Отмечены отдельные случаи более позднего развития дерматоза, в частности в 13-летнем возрасте.

Характерно наличие гиперкератотических бляшек с узким эритематозным венчиком и резко очерченным, иногда гиперпигментированным краем. Высыпания расположены симметрично на коже коленных и локтевых суставов, тыльных поверхностей кистей и стоп, в области сосков. Иногда мелкие высыпания могут возникать на ушных раковинах, лице и шее. Кожа туловища обычно остается непораженной. У большинства больных развивается диффузная воспалительная кератодермия ладоней и подошв.

Бляшки отличаются стойкостью, однако вследствие периодического роста они постепенно увеличиваются. Мигрирующие очаги эритемы для этой формы эритрокератодермии не характерны.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Наблюдают гиперплазию эпидермиса, гиперкератоз, островки паракератоза. Зернистый слой утолщен. В дерме выявляют расширение сосудов сосочкового слоя с лимфоцитарными инфильтратами вокруг них.

При электронно-микроскопическом исследовании в клетках рогового слоя обнаруживают липидные вакуоли. В зернистом слое много кератогиалиновых гранул различной величины и формы, в более крупных гранулах много рибосом, присутствуют плотные пучки тонофиламентов. Кератиносомы верхних отделов шиповатого слоя большие, типа пластинчатых тел. Уже в базальном слое увеличено количество тонофиламентов, они утолщены. Повышено количество десмосом.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают на основании клинических и патоморфологических данных. Дифференциальную диагностику проводят с другими формами эритрокератодермий, с ладонно-подошвенной кератодермией Грейтера и псориазом.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение эритрокератодермий малоэффективно. Назначают глюкокортикоидные препараты, витамины А и Е (аевит*). Глюкокортикоиды используют также наружно под окклюзионную повязку. Более эффективны ретиноиды, в частности этретинат® из расчета 0,5–1 мг/(кг×сут). Рекомендуют также седативные и антигистаминные препараты, витамины группы В, ультрафиолетовое облучение.

Наружно назначают смягчающие кремы, кремы с 1–2% салициловой кислотой, 5–10% дегтем, 10% мочевиной, 0,1% крем с ретиноевой кислотой, 5% крем с молочной кислотой. В отдельных случаях эффективна ПУВА-терапия.

КЕРАТОЗЫ ФОЛЛИКУЛЯРНЫЕ

Наследственные фолликулярные кератозы разнообразны по клинической картине, отличаются диссеминированным характером нарушения ороговения в виде гиперкератоза, преимущественно фолликулярного. Фолликулярный кератоз рассматривают как самостоятельную нозологическую единицу и как один из компонентов других заболеваний. Среди самостоятельных нозологических форм выделяют папулезные, атрофирующие и вегетирующие фолликулярные кератозы.

В группу папулезных фолликулярных кератозов входят:

- волосяной лишай;
- красный отрубевидный волосяной лишай Девержи;
- стойкий лентикулярный гиперкератоз Флегеля;
- монилетрикс (см. «Наследственные болезни волос»).

Атрофирующие фолликулярные кератозы:

- надбровная эритема рубцующаяся;
- червеобразная атрофодермия;
- фолликулярные шиповидные кератозы.

В группу вегетирующих фолликулярных кератозов включают:

- фолликулярный дискератоз Дарье;
- кератоз фолликулярный и парафолликулярный, проникающий в дерму (болезнь Кирле).

Как одно из клинических проявлений фолликулярный кератоз наблюдают при ихтиозе, многоформных кератозах, недержании пигмента и др.

КЕРАТОЗЫ ФОЛЛИКУЛЯРНЫЕ ПАПУЛЕЗНЫЕ

Лишай волосяной

Синоним — фолликулярный кератоз.

Волосяной лишай — нарушение ороговения, приводящее к образованию слегка возвышающихся над уровнем кожи роговых папул в устьях волосяных фолликулов.

Этиология и патогенез заболевания изучены слабо. Возможна роль эндокринных факторов (гиперандрогения, ожирение).

НАСЛЕДОВАНИЕ

Тип наследования не установлен. Не исключено аутосомно-доминантное и Х-сцепленное наследование.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Дерматоз проявляется в раннем детском возрасте. Характеризуется возникновением на коже разгибательных поверхностей конечностей симметричных, величиной с булавочную головку, фолликулярных роговых папул, окружающих стержень пушкового волоса. Элементы красновато-коричневого, серовато-желтоватого, серовато-беловатого цвета на фоне нормальной кожи (*Keratosis follicularis alba*, чаще наблюдаемый у мальчиков в раннем детском возрасте) или с лividно-коричневатой каймой (*Keratosis follicularis rubra*, встречающийся главным образом у лиц женского пола), иногда определяется синюшная эритема вокруг волосяных фолликулов (рис. 27-16). При поверхностной пальпации пораженной кожи появляется ощущение «терки» вследствие множественности узелков и диссеминированного характера их расположения. Тенденции к слиянию и росту элементов нет. Возможны акнеиформные высыпания. Субъективно больные ощущают слабо выраженный непостоянный зуд.

Заболевание протекает хронически, усиливаясь в зимний период, часто сочетается с акроцианозом. Клинические проявления наиболее выражены в период полового созревания, затем они несколько ослабевают.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика не представляет затруднений. Дифференциальную диагностику проводят с шиповидным лишаем Крокера–Адамсона.

Аналогичные высыпания наблюдают при:

- ихтиозе;
- кератодермиях;
- ульэритеме надбровной;
- гиповитаминозе А.

Ранее фолликулярный кератоз рассматривали как синоним фолликулярного ихтиоза. Сегодня эти состояния не считают идентичными: при фолликулярном ихтиозе присутствует генерализованный фолликулярный кератоз, изменения ладоней и подошв по типу «старческих», шелушение на разгибательных поверхностях конечностей без формирования типичной картины «рыбьей чешуи».



Рис. 27-16. Фолликулярный кератоз.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Характерен выраженный фолликулярный гиперкератоз, роговые пробки в устьях расширенных волосяных фолликулов. Иногда присутствует небольшой перифолликулярный лимфоцитарный инфильтрат.

ДИАГНОЗ

Диагноз устанавливают при наличии роговых фолликулярных папул, учитывая данные гистологического исследования.

ПРОГНОЗ

С течением времени наступает улучшение, более выраженное у лиц мужского пола. Степень выраженности гиперкератоза уменьшается, роговые папулы уплощаются.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение проводят препаратами витамина А. Предпочтительно назначение ретинола по 100–200 тыс. МЕ в сутки. Наружно применяют кератолитические и увлажняющие средства.

Красный отрубевидный волосяной лишай

Синоним — болезнь Девержи.

Заболевание описано М.А. Девержи (1857) под названием «*pityriasis pilaris*». Обозначить этот дерматоз термином «*pityriasis rubra pilaris Devergie*» предложил Е. Бенье (1889).

Заболевание гетерогенное, проявляется наличием фолликулярных гиперкератотических папул, при слиянии формирующих желтовато-оранжевые бляшки.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Предполагают нарушение метаболизма витамина А и дефект ретинол-связывающего белка.

НАСЛЕДОВАНИЕ

Наследование аутосомно-доминантное. Большинство случаев спорадические.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание может развиться впервые в любом возрасте. Характерно мелкопластинчатое шелушение на волосистой части головы; красновато-желтоватые эритемато-сквамозные очаги на лице; эритрокератотические изменения желтовато-оранжевого цвета на ладонях и подошвах. Патогномоничный признак — фолликулярные конические роговые папулы с перифолликулярной эритемой и характерными роговыми шипиками (конусы Бенье), окружающие стержень волоса, наиболее выраженные на тыльной поверхности пальцев кистей. При слиянии элементов формируются крупные бляшки, в первую очередь в области коленных и локтевых суставов. У взрослых очаги поражения более обширные, напоминают псориатические. В отдельных случаях болезни Девержи при остром течении процесса или при раздражающей терапии может развиться эритродермия с оранжево-красным («лососевым») оттенком цвета пораженной кожи. При этом сохраняются хотя бы небольшие островки непораженной кожи (рис. 27-17). Эритродермии часто сопутствуют эктропион и лимфаденопатии.

У детей клинические проявления заболевания отличаются значительным полиморфизмом.

Поражение ногтей при болезни Девержи характеризуется утолщением, резко выраженным гиперкератозом ногтевого ложа, помутнением ногтевых пластинок с желтоватым оттенком, как бы сдавлением их с боков. Подногтевая роговая

масса спаяна с ногтевой пластинкой, имеет пористый характер и напоминает сердцевину тростника. На ногтевых пластинках выражена продольная исчерченность. Надавливание на ноготь вызывает болезненность.

Слизистые оболочки не вовлекаются в процесс, лишь в некоторых случаях на слизистой оболочке рта наблюдают диффузный гиперкератоз и высыпания, напоминающие красный плоский лишай.

Описано поражение органов зрения с развитием конъюнктивита и дистрофии роговицы.



Рис. 27-17. Болезнь Девержи.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Изменения наиболее выражены в биоптатах из очагов эритемы и наименее специфичны в области фолликулярных папул. Определяется сплошной гиперкератоз с очагами паракератоза, роговые пробки в устьях волосяных фолликулов. Вокруг устьев волосяных фолликулов также присутствует паракератоз. Характерно чередование орто- и паракератоза как по горизонтали, так и по вертикали; неравномерный акантоз; гипергранулез (сплошной или очаговый); нерезко выраженная периваскулярная или перифолликулярная лимфоцитарная инфильтрация.

При электронной микроскопии выявляют уменьшение количества тонофиламентов и десмосом. В участках паракератоза — большое количество кератиносом и липидоподобных вакуолей. Базальная мембрана местами разрушена с образованием щелей.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В типичных случаях диагностика несложна, диагноз устанавливают при наличии роговых фолликулярных папул с формированием псориазиформных бляшек, а также на основании результатов гистологического исследования. Болезнь Девержи следует отличать от:

- псориаза;
- себорейной экземы;
- вторичной эритродермии;
- токсикодермии;
- грибовидного микоза.

ПРОГНОЗ

Течение многолетнее, прогноз благоприятный. Возможно спонтанное регрессирование заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ

Витамин А, тигазон*® (из расчета 0,75–1 мг/кг в сутки), предпочтительнее в комбинации с ПУВА-терапией. Детям тигазон*® следует назначать только в случае тяжелого течения. Наружно назначают глюкокортикоидные кремы, 1–2%

серно-дегтярную мазь. Показано санаторно-курортное лечение, а также морские купания и гелиотерапия.

Гиперкератоз стойкий лентикулярный Флегеля

Редкая разновидность фолликулярного кератоза. Дерматоз описал Х. Флегель в 1958 г. Семейные случаи болезни наблюдали Г.В. Девержи и А.О. Лангланд [1973], Е. Френк и Б. Тапернаух [1976].

Этиология и патогенез не изучены. Предположительно, в основе заболевания лежит наследственно обусловленная патология ороговения. Рассматривают также концепцию о реактивном нарушении кератинизации на фоне эндокринопатий (сахарный диабет, гипертиреоз), часто диагностируемом у больных кератозом Флегеля.

НАСЛЕДОВАНИЕ

Тип наследования аутосомно-доминантный. Возможны спорадические случаи.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Обычно заболевание проявляется в юношеском и зрелом возрасте и длится всю жизнь. Характерно образование мелких (диаметром 1–5 мм) красно-коричневых или серовато-беловатых плотных папул с чешуйками толщиной до 1 мм и более. Элементы могут образовывать гиперкератотические бляшки. Высыпания локализуются главным образом на тыльной стороне стоп; на коже голеней и бедер их меньше, еще реже они возникают на тыльных поверхностях кистей, предплечий, на туловище и ушных раковинах. Ладони, подошвы, лицо и слизистые оболочки не поражаются. При удалении чешуйки видна эритематозная поверхность с точечными кровотечениями. Беспокоит небольшой зуд. Возможно сочетание стойкого лентикулярного кератоза Флегеля с ихтиозом.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Гистологически в биоптатах из центра свежих элементов выявляют атрофические изменения, пластинчатый ортокератоз с истончением зернистого слоя; в сосочковом слое дермы — полосовидный лимфоцитарный инфильтрат, расширение просвета капилляров. По краю очагов отмечают незначительный акантоз и папилломатоз эпидермиса.

При электронной микроскопии обнаруживают признаки нарушения формирования кератогиалиновых гранул, отсутствие или структурные аномалии пластинчатых гранул (гранул Одланда).

ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают на основе клинической картины и гистологических данных. Дифференциальную диагностику проводят с псориазом и актическим кератозом.

ЛЕЧЕНИЕ

Больным со стойким лентикулярным гиперкератозом Флегеля назначают 5-фторурациловую мазь и кератолитические мази. Ретиноиды системного и местного действия эффективны только при длительном применении. Опубликованы данные о положительном терапевтическом эффекте кальципотриола [Metze D. et al., 2000]. Показана крио- и лазеротерапия отдельных очагов, в генерализованных случаях — ПУВА-терапия. Необходимо лечение висцеральной патологии. В некоторых случаях любое лечение малоэффективно [Blaheta H.J. et al., 2001].

КЕРАТОЗЫ ВОЛОСЯНЫЕ АТРОФИРУЮЩИЕ

Надбровная ульэритема

Синонимы:
- надбровная рубцующаяся эритема;
- *keratosis pilaris faciei*;
- *keratosis pilaris rubra atrophicans faciei*;
- *folliculitis rubra*.

MIM. 209700

Заболевание, характеризующееся наличием эритемы и фолликулярного гиперкератоза с преимущественной локализацией в области бровей с дальнейшим развитием поверхностных рубчиков и выпадением волос.

Описано П. Унна и Л. Тэнзером в 1889 г.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

По литературным данным, присутствует врожденная дистрофия фолликулярного аппарата с нарушением кератинизации.

Наследование предположительно аутосомно-доминантное.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание развивается в детском или юношеском возрасте, иногда проявляется с рождения. Основные симптомы:
- эритема;
- фолликулярные гиперкератотические узелки, вследствие тесного расположения создающие впечатление зернистости;
- атрофические изменения различной степени выраженности.

Предпочтительная локализация — лицо. Высыпания симметричные, сначала появляются в области наружной части бровей, но могут распространиться на лоб, щеки, подбородок, в казуистических случаях их наблюдают на коже плеч, бедер и ягодиц. С течением времени формируются поверхностные фолликулярные рубчики, в сочетании с кератозом придающие очагам сетевидный характер. Атрофические изменения приводят к поредению волос, иногда значительному. На щеках преобладает эритема, кератоз выражен нерезко, атрофия едва заметна (рис. 27-18). Возможно отрубевидное шелушение, волосяной лишай, покраснение ладоней и подошв, акроцианоз. Субъективно больные иногда отмечают жжение и зуд.

В некоторых случаях заболевание сочетается с задержкой умственного и физического развития, а также с различными аномалиями (стеноз легочной артерии, низкий рост, аномалии грудной клетки и других костей, гипертелоризм, эпикант, птоз, крипторхизм, крыловидные складки на шее, микрогнатия).



Рис. 27-18. Ульэритема.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Гистологическое исследование обнаруживает:
- фолликулярный гиперкератоз;
- атрофию сальных желез и волосяных фолликулов;
- периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты;
- перифолликулярный фиброз соединительной ткани по типу горизонтальной ламеллярной фиброплазии.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают на основании характерной клинической картины и данных гистологического исследования.

ПРОГНОЗ

Без лечения процесс заканчивается рубцеванием.

ЛЕЧЕНИЕ

Назначают витамин А по 100–200 тыс. ЕД в сутки длительно, аевит* по 1 капсуле 1–2 раза в день, аскорбиновую кислоту по 0,2–0,3 г 2 раза в день, наружно — кератолитические средства (2–3% с салициловой кислотой, мочевиной), кремы для сухой кожи.

Шиповидный лишай

Синонимы:
- кератоз фолликулярный шиповидный;
- *keratosis follicularis spinulosa* (*Unna*);
- *keratosis spinulosa*;
- *lichen pilaris congenita*.

MIM. 308800.

Заболевание представляет фолликулярную реакцию неясного происхождения, характеризующуюся высыпаниями группирующихся роговых папул с точечным шипиком на поверхности. Выделяют несколько клинических форм:
- кератоз фолликулярный декальвирующий (синдром Сименса типа I);
- шиповидный лишай Крокера–Адамсона;
- синдром Сименса типа II.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология и патогенез мало изучены. При фолликулярном декальвирующем кератозе Сименса дефектный ген идентифицирован в локусе *Xp22.2–p22.13*. Первичный продукт гена — фермент спермидин/спермин-N(1)-ацетилтрансфераза. При его недостаточности в тканях-мишенях накапливается путресцин [Gimelli G. et al., 2002].

НАСЛЕДОВАНИЕ

Форма Крокера–Адамсона наследуется аутосомно-доминантно; синдром Сименса типа I — Х-сцепленно доминантно, в ряде случаев — Х-сцепленно рецессивно; синдром Сименса типа II — преимущественно аутосомно-доминантно.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Наиболее частый клинический вариант — шиповидный лишай Крокера–Адамсона. Развивается в основном у детей, чаще у мальчиков, иногда во втором десятилетии жизни. Характеризуется высыпанием мелких, чаще фолликулярных, папул, на поверхности которых характерно наличие нитевидного шипика, возвышающегося на 1–2 мм над уровнем кожи (рис. 27-19). После его удаления обнаруживается небольшое углубление, в нем — остатки обломанных волос. Высыпания



Рис. 27-19. Шиповидный лишай Крокера–Адамсона.

появляются на коже задней поверхности шеи, туловища, плечевого пояса, ягодиц, бедер, реже на других участках; кожа сначала слегка покрасневшая, позднее нормальная.

Высыпания обычно множественные, за счет их тесного расположения образуются очаги разнообразных очертаний. Возможно обильное муковидное шелушение, и поверхность очага выглядит как бы посыпанной пудрой. Возможно сочетание с *keratosis pilaris*. Субъективно отмечают слабый зуд.

Синдром Сименса типа I развивается в первые недели или месяцы жизни. Встречается чаще у девочек, но полный симптомокомплекс наблюдают только у мальчиков вследствие более высокой экспрессивности патологического гена у лиц мужского пола. Первые симптомы включают поражение глаз (конъюнктивит, кератит, васкуляризацию роговицы, светобоязнь, слезотечение), затем появляются распространенные фолликулярные роговые папулы на лице, волосистой части головы, шее и других участках кожного покрова; позже всего возникает атрофодермия (фолликулярная и межфолликулярная) и рубцовая алопеция в области затылка по типу офиаза; выпадение ресниц и латеральной части бровей. Характерны также кожные симптомы: кератоз ладоней и подошв, ониходистрофия.

Возможны и другие проявления заболевания:

- врожденная глаукома;
- катаракта;
- резкое снижение слуха;
- гепатоспленомегалия;
- аминоацидурия;
- умственная отсталость;
- нарушение роста;
- арахнодактилия;
- иммунные нарушения.

У женщин атрофических изменений обычно не бывает, глазные изменения отсутствуют или слабо выражены, фолликулярный кератоз выражен слабее, чем у мужчин.

Синдром Сименса типа II по клиническим признакам напоминает синдром Ялссона–Левандовского. Описан Х.В. Сименсом в 1921 г. Характерные признаки:

- диссеминированный ладонно-подошвенный кератоз с образованием пузырей и гипергидрозом;

- фолликулярный кератоз на разгибательных поверхностях конечностей, ягодицах и вокруг рта, напоминающий угревую сыпь;
- лейкоплакия слизистой оболочки рта в сочетании со складчатым языком;
- дистрофия ногтевых пластинок (такая, как пахионихия, онихогрифоз);
- олигофрения (возможно).

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Обнаруживают гиперкератоз, роговые пробки в устьях расширенных фолликулов, выраженную перифолликулярную воспалительную инфильтрацию, преимущественно лимфоцитарную. Реже в дерме наблюдают перифолликулярный фиброз и атрофию сальных желез.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика основана на клинических симптомах:

- роговые папулы с шипиком в центре, образующие очаги разнообразных очертаний (форма Крокера–Адамсона);
- сочетание поражения глаз, фолликулярного кератоза, атрофодермии и рубцовой алопеции (синдром Сименса типа I).

Шиповидные роговые папулы наблюдают при:

- псориазе;
- себорейном дерматите;
- перфорирующем фолликулите;
- эндогенных и экзогенных (от сальварсана, мышьяка, талия, золота) интоксикациях и воздействиях (контакт с дегтем, смазочными маслами);
- аллергических реакциях при некоторых инфекциях (туберкулез, сифилис, микозы);
- гипо- и авитаминозах (прежде всего витаминов А и С);
- миеломной болезни;
- лимфогранулематозе;
- положительной пробе Шика.

ПРОГНОЗ

Течение заболевания хроническое, нередко длительное. При форме Крокера–Адамсона прогноз для выздоровления благоприятный, при синдроме Сименса типа I — зависит от наличия ассоциированной патологии.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение проводят препаратами витамина А (ретинол по 100–300 тыс. МЕ в день; тигазон•® из расчета 0,5–0,75 мг/кг при упорных, главным образом ассоциированных с другой патологией формах). Наружно назначают 1–2–5% салициловый вазелин, 2–10% мазь с мочевиной.

Атрофодермия червеобразная

Синоним — фолликулит ульэриматозный сетчатый.

Заболевание описано в 1900 г. L. Phieberge.

Этиология и патогенез не изучены. В основе заболевания лежит хроническое воспаление и усиленное ороговение в зоне волосяных фолликулов.

НАСЛЕДОВАНИЕ

Тип наследования аутосомно-доминантный. Возможны спорадические случаи.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Признаки заболевания появляются в детском возрасте (5–12 лет). Характерно симметричное расположение эритематозных пятен в области щек и в преаури-

кулярной зоне, где образуются мелкие фолликулярные роговые пробки с последующим развитием в их зоне сетчатой атрофии. Различают две разновидности червеобразной атрофодермии:

- невоспалительную форму Оппенгейма;
- воспалительную угревую форму Потрие.

Поражение может распространяться на другие участки: кожу лба, подбородка, ушные раковины. Нередко сочетается с фолликулярным кератозом на коже разгибательных поверхностей конечностей.

Червеобразная атрофодермия — симптом некоторых наследственных синдромов:

- Ромбо (в сочетании с милиарными кистами, множественными базалиомами, трихоэпителиомами, гипотрихозом, акральным цианозом и телеангиэктазиями);
- Николау–Балю (в сочетании с сирингомами и милиарными кистами);
- Браун–Фалько–Маргеску (в сочетании с волосяным лишаем и ладонно-подошвенной кератодермией).

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании выявляют фолликулярный гиперкератоз с наличием роговых пробок в расширенных устьях волосяных фолликулов. В дерме развивается перифолликулярная воспалительная реакция; присутствуют очаги фиброзирования соединительной ткани дермы.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика трудностей не представляет. Дифференциальную диагностику проводят с другими фолликулярными кератозами, в первую очередь атрофирующими.

ПРОГНОЗ

Заболевание характеризуется медленным прогрессирующим течением.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение малоэффективно. Опубликованы сообщения о положительном эффекте ретиноидов системного действия, в частности изотретиноина. Для косметической коррекции применяют дермабразию и лазерную шлифовку.

КЕРАТОЗЫ ФОЛЛИКУЛЯРНЫЕ ВЕГЕТИРУЮЩИЕ

Фолликулярный вегетирующий дискератоз

Синоним — болезнь Дарье–Уайта.

MIM. 124200

Заболевание описано Дж. Дарье (1889) и Дж.К. Уайтом (1889).

Относительно редкое заболевание, характеризующееся патологическим ороговением (дискератозом) и высыпанием роговых, преимущественно фолликулярных, папул на так называемых себорейных участках кожного покрова.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Локализация патологического гена — *12q23–q24.1*, при его мутации возникает нарушение функции кальциевых насосов и механизма клеточной адгезии. Возможна роль гиповитаминоза А, нарушения метаболизма ненасыщенных жирных кислот, соотношения между активаторами и ингибиторами протеаз, изменения их активности или локализации.

НАСЛЕДОВАНИЕ

Наследование аутосомно-доминантное. Оба пола поражаются одинаково часто. Описано сочетание с карликовостью и церебральной атрофией, наследуемой рецессивно и сцепленной с Х-хромосомой. Встречается с частотой 1 на 35 000–55 000 населения.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание обычно развивается в детском или подростковом возрасте. Характеризуется высыпанием множественных изолированных фолликулярных гиперкератотических папул, сначала — цвета нормальной кожи, затем — серовато-коричневатого цвета, покрытых мелкими корочками и сливающихся в веррукозные, вегетирующие очаги, в складках — с мокнутием. Высыпания появляются на лице, волосистой части головы, за ушными раковинами, в области грудины и между лопатками, в складках, иногда по всему кожному покрову. На тыльной стороне кистей и стоп папулезные элементы сходны с бородавками и высыпаниями, наблюдающимися при верруциформном акрокератозе Гопфа. В редких случаях сыпь может локализоваться на ладонях и подошвах в виде слабо выраженного диффузного или точечного гиперкератоза или прерывистости папиллярных линий.

Иногда наблюдают везикулезно-буллезную форму, линейные или зостериформные локализованные проявления, а также бородавчатую дискератому.

Одно из характерных проявлений болезни Дарье — поражение ногтей. Ногтевые пластинки расщепляются продольно, неровно обламываются у свободного края, развивается подногтевой гиперкератоз, дистрофические изменения, чередующиеся белые и красновато-коричневатые продольные полосы, а также V-образные трещины.

Слизистая оболочка поражается редко. Описаны изменения слизистой оболочки полости рта, глотки, пищевода, гортани, прямой кишки, влагалища в виде белесовато-синеватых мелких папул типа лейкоплакии [Al Robaee A. et al., 2004].

Возможны изменения костей кистозного характера, остеомаляции, поражение глаз в виде изменений роговицы, миопии и косоглазия.

В отдельных случаях наблюдают:

- снижение интеллекта;
- психические и неврологические нарушения: шизофрению, эпилепсию, суицидальные попытки;
- эндокринопатии: дисфункция половых желез, вторичный гиперпаратиреоз, отставание в росте.

Отмечают повышенную чувствительность кожи больных с фолликулярным дискератозом к солнечным лучам. Возможно обострение болезни под влиянием ультрафиолетовых лучей по типу феномена Кебнера.

Болезнь Дарье часто осложняется бактериальной и вирусной инфекциями кожи, что обусловлено дефектом иммунной системы. Иммунологическое обследование нескольких больных позволило установить сниженную активность клеточного иммунитета при сохранении нормальных показателей гуморального иммунитета. Инфицирование иногда сопровождается развитием вариолиформных сыпей.

Заболевание обостряется при применении препаратов лития и высоких доз ретиноидов.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Определяется выраженный ортокератоз с образованием роговых пробок, возможен очаговый паракератоз. Супрабазально выявляют акантолиз с формированием щелей (лакун). В области лакун обнаруживают неравномерные выпячивания сосочков дермы, так называемые ворсинки, покрытые одним слоем базальных

кератиноцитов. Характерно наличие в верхних слоях эпидермиса двух видов дискератотических клеток: круглых тел и зерен. Круглые тела обнаруживают и в роговом слое; они имеют небольшое пикнотическое ядро, окруженное просветленным венчиком, и ярко окрашенную эозинофильную цитоплазму. Зерна — уплощенные клетки с вытянутыми ядрами и мало заметной цитоплазмой, напоминающие паракератотические клетки.

При электронно-микроскопическом исследовании материала из очагов дискератоза обнаруживают патогномоничный признак — агрегацию тонофиламентов с гранулами кератогиалина в круглых телах и преждевременную агрегацию тонофиламентов в зернах. Определяются небольшие дефекты в базальной пластинке, через которые в дерму проникают отростки базальных кератиноцитов.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика основана на наличии роговых папул характерной себорейной локализации и данных гистологического исследования.

Болезнь Дарье следует дифференцировать от:

- красного плоского лишая;
- семейной пузырчатки Гужеро–Хейли–Хейли;
- бородавчатого акрокератоза;
- болезни Кирле;
- фолликулярного кератоза Морроу–Брука.

Дифференциальная диагностика везикулезной формы болезни Дарье с транзиторным акантолитическим дерматозом Гровера затруднена.

ПРОГНОЗ

Прогноз для выздоровления неблагоприятный.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение проводят витамином А в умеренных дозах (100 000–200 000 МЕ в сутки), а также тигазоном®* (не более 0,5 мг/кг в день, во избежание обострения). При инфицировании назначают антибактериальные средства. Наружно используют кератопластические, эпителизирующие мази, глюкокортикоидные аэрозоли, содержащие антибиотики, анилиновые красители. Отмечен положительный эффект применения мази, содержащей 0,05% ретиноевой кислоты, 5% фторурациловой, и мази, содержащей 0,1% этретината®.

Гиперкератоз фолликулярный и парафолликулярный, проникающий в кожу

Синоним — болезнь Кирле.

MIM. 149500

Редкое заболевание, обусловленное преждевременной кератинизацией и проникновением ороговевших клеток в дерму. Описано Дж. Кирле в 1916 г.

ЭТИОЛОГИЯ

Первичный дефект неизвестен. Возможно, имеют значение обменные нарушения и гиповитаминоз А. Описано развитие заболевания в процессе лечения пеницилламином.

НАСЛЕДОВАНИЕ

Предположительно, тип наследования аутосомно-рецессивный.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание обычно развивается после 30 лет, редко — у детей, в том числе новорожденных. Характеризуется высыпанием рассеянных плотноватых узелков с ороговением в центре в виде роговой пробки, фолликулярных, реже — парафолликулярных, иногда болезненных при надавливании. Элементы располагаются преимущественно на коже голеней, предплечий, иногда на лице, туловище, волосистой части головы, значительно реже — на ладонях, подошвах и слизистых оболочках. Сначала величина узелков соответствует величине булавочной головки, но затем они постепенно увеличиваются, достигая размера 1 см и более. Окраска высыпаний вокруг ороговевшего центра сероватая, коричневато-красная или желтоватая, без воспалительных изменений по периферии элементов. Роговые массы могут придавать поверхности папул бородавчатый вид. Сыпь склонна к периферическому росту и слиянию с образованием сухих бородавчатых бляшек полициклических очертаний. После удаления роговой пробки обнаруживают слегка влажное или кровоточащее кратерообразное углубление. На месте регрессировавших элементов остаются пигментированные рубчики. Может быть положительным феномен Кебнера.

Кожа туловища и конечностей вне основных очагов может быть сухой, шершавой, с пониженным пото- и салоотделением.

Возможно сочетание с нарушениями функции печени, сахарным диабетом и хронической почечной недостаточностью, а также с эластозом серпигинирующим перфорирующим.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Характерны экстрафолликулярные инвагинации истонченного эпидермиса, заполненные роговыми пробками с участками базофилии. Фолликулярный гиперкератоз также резко выражен, иногда слоистый, с очаговым паракератозом. Нарушение целостности эпидермиса на отдельных участках сопровождается проникновением в дерму роговых пробок с воспалительной реакцией вокруг них; обнаруживают лимфоциты, иногда нейтрофилы и гигантские клетки типа «инородных тел».

ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают на основании характерной клинической картины и данных гистологического исследования. Дифференциальную диагностику проводят с:

- бородавчатой формой красного плоского лишая;
- болезнью Дарье;
- порокератозом Мибелли;
- множественной кератоакантомой.

ПРОГНОЗ

Без лечения течение заболевания длительное. Рекомендуют обследование больных для исключения латентного диабета.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение проводят препаратами витамина А (аевит*, тигазон*®). Наружно применяют серно-салициловые мази, мази с мочевиной; после удаления роговых наслоений — облучение ультрафиолетовыми лучами. Отдельные очаги удаляют электрокоагуляцией.

КЕРАТОЗЫ БОРОДАВЧАТЫЕ

Бородавчатые кератозы составляют гетерогенную группу, отличающуюся верукозным характером роговых наслоений. В эту группу включают:

- бородавчатый акрокератоз Гопфа;
- порокератоз;
- папиллярно-пигментную дистрофию кожи (см. главу «Паранеоплазии»).

Акрокератоз бородавчатый Гопфа

MIM. 101900

Заболевание описано Г. Гопфом в 1931 г.

Этиология и патогенез окончательно не выяснены. Некоторые авторы считают акрокератоз «абортивной» формой болезни Дарье [Dhitavat J. et al., 2003]. Определенную роль отводят обменным нарушениям, приводящим к дисбалансу витамина А.

НАСЛЕДОВАНИЕ

Тип наследования аутосомно-доминантный. Возможны спорадические случаи.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание обычно развивается в раннем детском возрасте, иногда оно проявляется с рождения, сохраняясь на протяжении всей жизни. Возможно и более позднее начало заболевания (спорадические случаи) — на 3–4-м десятилетии жизни.

Поражаются преимущественно дистальные отделы конечностей: кисти (чаще) и стопы. Высыпания расположены на тыльных поверхностях, реже поражаются ладони и подошвы. Возможны проявления заболевания и на близлежащих участках кожи: предплечьях, голенях, по ходу радиального и срединного нервов, пяточного (ахиллова) сухожилия.

Высыпания характеризуются плотными бородавчатоподобными полушаровидными папулами буроватого цвета диаметром 0,5–0,7 см и высотой 3–4 мм, расположенными изолированно, группами или линейно. Более мелкие элементы (диаметром 1–2 мм) имеют полушаровидную форму и гладкую поверхность.

Описано сочетание акрокератоза с врожденной пойкилодермией и пигментно-сосочковой дистрофией кожи.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Для верруциформного акрокератоза Гопфа характерен гиперкератоз, равномерный акантоз и папилломатоз.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают на основании клинической картины и данных гистологического исследования.

Дифференциальную диагностику проводят с обычными бородавками и болезнью Дарье.

ПРОГНОЗ

Прогноз для выздоровления неблагоприятный. Описаны случаи злокачественного перерождения очагов акрокератоза.

ЛЕЧЕНИЕ

Больным назначают витамины А, Е, аевит*, ретиноиды (этретинат®, тигазон*®) из расчета 0,5 мг/(кг×сут). Показаны диатермокоагуляция отдельных бородавчатых элементов, криотерапия и лазеротерапия.

Порокератоз

Синоним — паракератоз кольцевидный.

MIM. 175800, 175850, 1755860, 175900

Описан В. Мибелли (1893) и С. Респиги (1894). Диссеминированный поверхностный актинический порокератоз впервые описан Г.К. Эндрюсом (1937).

Заболевание развивается вследствие нарушения кератинизации, клинически характеризуется поверхностными, эксцентрически растущими очагами с центральной атрофией и приподнятым гиперкератотическим краем.

Выделяют следующие клинические варианты порокератоза:

- классический Мибелли;
- поверхностный диссеминированный эруптивный Респиги;
- диссеминированный поверхностный актинический (рис. 27-20);
- точечный ладоней и подошв;
- ладонно-подошвенный и диссеминированный, сетчатый;
- гиперкератотический веррукозный, гиперпластический, линейный.

Клиническое сходство, возможность сочетания различных вариантов у одного больного и идентичная гистологическая картина свидетельствуют об общности клинических вариантов.

Этиология и патогенез не выяснены. В очагах апоптоза и нарушения кератинизации по типу дискератоза, характерных для всех клинических форм заболевания, выявлена патологическая плоидность ДНК, а также неопластические клоны в эпидермальных клетках. У больных с диссеминированным поверхностным актиническим порокератозом обнаружено сцепление с генами в локусах *12q23.2–24.1* и *15q25.1–26.1* [Wu L.Q. et al., 2004].

НАСЛЕДОВАНИЕ

Наследование аутосомно-доминантное со сниженной пенетрантностью.



Рис. 27-20. Диссеминированный актинический порокератоз.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание может развиться в любом возрасте, но чаще проявляется у детей. Исключение составляет актинический кератоз, появляющийся у взрослых, обычно на 3–4-м десятилетии жизни. Высыпания локализуются чаще в области дистальных отделов конечностей, на лице, шее и половых органах. Редко поражаются ладони и подошвы, иногда высыпания обнаруживают на слизистых оболочках.

Характерно появление кольцевидных бляшек, развившихся из роговых папул, постепенно увеличивающихся за счет эксцентрического роста. Элементы различных размеров, округлых или овальных очертаний, в центре имеется нерезко выраженная атрофия и западение, по краю — узкий приподнятый гиперкератотический ободок с бороздкой на поверхности. Иногда встречаются гиперкератотические, веррукозные, эксудативные, гигантские очаги и изъязвления.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Характерно наличие роговидной (корноидной) пластинки (столбика из паракератотических клеток) в заполненном роговыми массами углублении эпидермиса, расположенном в устье потовой железы, волосяного фолликула и интерфолликулярно. Зернистый слой под столбиком отсутствует, встречаются вакуолизированные или дискератотические клетки. В окружности роговидной пластинки возможен акантоз, папилломатоз и гиперкератоз. Возможна вакуольная дистрофия мальпигиевого слоя. В дерме, под роговидной пластинкой присутствует неспецифический лимфоцитарный инфильтрат с единичными плазматическими клетками. При гигантском варианте отмечают утолщение стенок капилляров поверхностного сосудистого сплетения за счет многослойной базальной мембраны. При актиническом варианте в дерме определяется солнечный эластоз.

При электронно-микроскопическом исследовании в роговых пластинах обнаруживают аномальные роговые клетки с уплотненной цитоплазмой, содержащей вакуоли и клеточный детрит, а также единичные пикнотические ядра. Выявляют вакуолизацию цитоплазмы клеток шиповатого и зернистого слоев. Базальная мембрана имеет многочисленные складки с ветвеобразными выступами.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают на основании клинических признаков заболевания и характерной гистологической картины. Дифференциальную диагностику проводят с болезнью Кирле и червеобразной атрофодермией.

ПРОГНОЗ

Течение заболевания многолетнее, но возможно и его спонтанное регрессирование. Порокератоз может осложняться возникновением злокачественных опухолей в очагах поражения.

ЛЕЧЕНИЕ

Назначают длительный прием больших доз витамина А, при актиническом варианте в комбинации с хлорохином по 0,25 г 1–2 раза в день, а также кератолитические средства. При ограниченных формах рекомендуют криотерапию, внутриочаговое введение глюкокортикоидов или фторированные глюкокортикоидные мази под окклюзивную повязку, а также дермабразию. При актиническом порокератозе рекомендуют защиту от солнечных лучей. Опубликованы данные об эффективности тигазона[*,R] при диссеминированных формах заболевания, однако наблюдали и обострение при употреблении препарата в дозе 1 мг/кг. Отмечен эффект крема с 5-фторурацилом, как при диссеминированном поверхностном порокератозе, так и при его классическом варианте. Следует избегать гиперинсоляции и воздействия канцерогенных факторов.

ЛАДОННО-ПОДОШВЕННЫЕ КЕРАТОДЕРМИИ

Ладонно-подошвенные кератодермии — гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся диффузным или ограниченным, в том числе линейным, утолщением рогового слоя ладоней и подошв, изолированным или сочетающимся с различными аномалиями, в основном с эктодермальными дисплазиями.

MIM. 600962 (кератодермия Тоста–Унны), 144200 (эпидермолитическая кератодермия Вернера, 124500 (мутилирующая кератодермия), 248300 (болезнь острова Меледа), 245000 (синдром Папийона–Лефевра), 101850 (акрокератоэластоидоз), 148700 (синдром Вахтерса), 124500 (синдром Олмстеда).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология и патогенез мало изучены. Описаны мутации в генах, кодирующих кератин типа 1 (*KRT1*; *12q11–q13*) и типа 16 (*KRT16*; *17q12–q21*) при кератодермии Тоста–Унны; кератин типа 9 (*KRT9*; *17q12–q21*) — при эпидермолитической кератодермии Вернера, что, вероятно, приводит к нарушению сборки промежуточных филаментов из кератиновых белков в клетках эпидермиса.

При мутилирующей кератодермии Фовинкеля имеется дефект гена, кодирующего конексин-26 (*Cx26*; *13q11–q12*); вероятно, при этом нарушаются связи между клетками и процесс передачи сигналов [Richard G., 2001].

При синдроме Папийона–Лефевра имеется мутация в гене, кодирующем катепсин С лизосомальных протеолитических ферментов (*CTSC*; *11q14.1–q14.3*), что сопровождается снижением сопротивляемости организма вследствие нарушения функции нейтрофилов и альвеолярных макрофагов [Hart T.C. et al., 2000].

При болезни острова Меледа патологический ген, расположенный на *8q24.3*, кодирует белок семейства SLURP-1, участвующий в трансмембранной передаче сигналов, клеточной адгезии и активации [Fisher J. et al., 2001].

НАСЛЕДОВАНИЕ

Различные формы ладонно-подошвенных кератодермий наследуются аутосомно-доминантно и аутосомно-рецессивно.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Выделяют две основные группы кератодермий:

- диффузные, с характерным сплошным поражением кожи ладоней и подошв;
- очаговые, при которых участки избыточного ороговения располагаются островками, линейно, точечно, но не захватывают диффузно кожу ладоней и подошв.

Формы диффузных кератодермий с аутосомно-доминантным типом наследования:

- кератодермия Тоста–Унны;
- мутилирующая кератодермия Фовинкеля;
- эпидермолитическая кератодермия Вернера;
- кератодермия Грейтера.

Кератодермия Тоста-Унны

Заболевание проявляется с рождения или развивается в период новорожденности. Характеризуется сплошным гиперкератозом ладоней и подошв с полоской эритемы лилового цвета на границе со здоровой кожей, гипергидрозом, часто



Рис. 27-21. Кератодермия Грейтера.

наличием трещин. Изредка наблюдают гиперкератотические очаги на других участках кожного покрова, обычно в области суставов, мутилирующие изменения на пальцах и их деформации, а также различные аномалии (например, клинодактилию).

Эпидермолитический вариант кератодермии (тип Вернера) отличается от кератодермии Тоста–Унны наличием пузырей, выявляемых клинически или гистологически.

Кератодермия Грейтера отличается от формы Тоста–Унны наличием воспаления, а также спонтанным улучшением состояния с возрастом вплоть до излечения (рис. 27-21).

Мутилирующая кератодермия (синдром Фовинкеля)

При мутилирующей кератодермии диффузный кератоз на ладонях и подошвах имеет сотовидный характер, сочетается с гиперкератотическими изменениями звездчатых очертаний на тыльной стороне кистей и внутренней поверхности лучезапястных суставов, очаговыми кератозами, напоминающими подушечки пальцев, и кольцевидными перетяжками пальцев. Возможно сочетание с алопецией. Сотовидный кератоз, но без перетяжек пальцев, наблюдают при кератодермии, ассоциированной с глухотой.

Формы диффузных кератодермий с аутосомно-рецессивным типом наследования:

- болезнь острова Меледа;
- синдром Папийона–Лефевра.

Болезнь острова Меледа

Болезнь острова Меледа характеризуется диффузным ороговением ладоней и подошв, гипергидрозом, появлением болезненных трещин, а также выраженной воспалительной реакцией и вовлечением в процесс тыльной поверхности кистей и стоп, коленных и локтевых суставов, нижней трети предплечий и голеней (в виде перчаток или носков). Отмечают лейкокератоз, контрактуры и констрикции пальцев, подногтевой гиперкератоз и койлонихию.

Синдром Папийона–Лефевра

Синдром Папийона–Лефевра — сочетание диффузной воспалительной кератодермии с патологией зубочелюстной системы. Одно из основных проявлений этого заболевания — патология зубов:

- сильно выраженный кариес;
- гингивит;
- быстро прогрессирующий пародонтоз с образованием гнойных альвеолярных карманов;
- воспаление и дистрофия альвеолярных отростков с преждевременным выпадением зубов.

Кроме того, диффузные ладонно-подошвенные кератодермии проявляются в качестве симптомов многих синдромов, например:

- Рихнера–Ханхарта;
- Фишера;
- Бека;
- Хоуэла–Эванса;
- Олмстеда;
- Буре–Барьере–Томаса;
- Шпанланга–Таппейнера.

Синдром Рихнера–Ханхарта клинически характеризуется точечной ладонно-подошвенной кератодермией, отставанием умственного развития и древовидным кератитом. Наследуется аутосомно-рецессивно (см. «Изменения кожи при наследственных болезнях обмена» — тирозинемия II).

Синдром Фишера

Характеризуется диффузной кератодермией с гипергидрозом, появляющейся в раннем детском возрасте; своеобразным поражением ногтей по типу онихогрифоза с последующим онихолизисом; поредением волос в области волосистой части головы, бровей и ресниц, а также изменениями дистальных фаланг с образованием булавовидных утолщений. Возможны нарушения функции щитовидной железы. Наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Синдром Бека

Кроме диффузного ладонно-подошвенного кератоза в сочетании с гипергидрозом, характеризуется аномалиями развития зубов — гиподонтией с аплазией малых коренных зубов и преждевременным поседением волос. Предположительно, наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Синдром Хоузла–Эванса

Наследственный симптомокомплекс, включающий кератодермию и рак пищевода. Кератодермия может быть диффузной, развивающейся в раннем детском возрасте (до года), или иметь островковый характер с развитием процесса в возрасте 5–15 лет. Рак пищевода обычно выявляют на 4–5-м десятилетии жизни. Тип наследования аутосомно-доминантный.

Синдром Олмстеда

Наследственный симптомокомплекс, включающий кератодермию ладоней и подошв, периорифициальный кератоз, алопецию, перерастяжимость суставов и другие признаки. Тип наследования не установлен. Заболевание проявляется с рождения или в течение первых месяцев жизни. Участки кератоза возникают вокруг естественных отверстий: носового, ротового, анального; развивается диффузная кератодермия ладоней и подошв. Постепенно участки кератоза распространяются на кожу тыльных поверхностей пальцев кистей и стоп, разгибательные поверхности голеней, предплечий, слизистую оболочку рта (лейкокератоз). Кроме того, отмечают перерастяжимость суставов, дистрофию ногтевых пластинок и зубов. К 2-м годам формируется универсальная алопеция, возможны ампутации дистальных фаланг пальцев.

Синдром Буре–Барьере–Томаса

Наследственный симптомокомплекс, проявляющийся кератодермией в сочетании с гипертрофией костей стоп и кистей. Тип наследования не уточнен. Заболевание проявляется в раннем детском возрасте гипертрофией костей стоп и кистей. На коже ладоней и подошв развивается диффузная кератодермия, не переходящая на дорсальные поверхности кистей и стоп. Участки ороговения окружены бледно-красным краевым ободком. Характерны также барабанные пальцы, изменения ногтей в виде часовых стекол и генерализованный гипергидроз, наиболее выраженный в области ладоней и подошв.

Синдром Шпанланга–Таппейнера

Наследственный симптомокомплекс, характеризующийся множественными мелкими участками кератоза на ладонях и сгибательных поверхностях пальцев кистей в сочетании с диффузным кератозом на подошвах, локальным гипергидрозом, алопецией (тотальной или очаговой) и кератитом. Тип наследования не установлен.

Ограниченные кератодермии могут быть крупно- и мелкоочаговыми, в том числе линейными. У одного и того же больного возможны различные проявления (кератодермия вариабельная Вахтерса).

Формы очаговых кератодермий:

- кератодермия диссеминированная пятнистая Бушке–Фишера;
- рассеянная кератодермия Брауэра;
- очаговая кератодермия Брюнауэра–Франчешетти;
- перипоральный кератоз Ганса;
- акрокератоэластоидоз Косты;
- очаговая кератодермия Сименса.

Ограниченные кератодермии чаще развиваются в первые годы жизни, характеризуются множественными очажками ороговения округлых или овальных очертаний величиной 2–10 мм, с центральным вдавлением; чаще равномерно рассеянными на ладонях и подошвах, редко группирующимися, обычно не сливающимися (рис. 27-22). При удалении роговых масс остается кратерообразное углубление.

Возможно сочетание ладонно-подошвенных кератодермий с деформацией пальцев в виде барабанных палочек, гипотрихозом, гипогидрозом и дисплазией зубов, другими аномалиями развития, глухотой и кардиомиопатией.

Акрокератоэластоидоз Косты — своеобразный вариант кератодермий с аутосомно-доминантным типом наследования; чаще болеют женщины. При этом заболевании, кроме незначительного утолщения рогового слоя ладоней и подошв, имеются роговые мелкие (1–2 в диаметре) папулы, густо расположенные в области тенара и гипотенара; на границе со здоровой кожей они крупнее, создают впечатление «булыжной мостовой». Аналогичные высыпания могу быть и на тыльной стороне кистей, изредка — на дистальных отделах предплечий и голеней.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При диффузных формах обнаруживают массивный гиперкератоз с очагами паракератоза, утолщение зернистого и шиповидного слоев. При синдроме Олмстеда описано истончение и даже отсутствие зернистого слоя. При эпидермолитических формах наблюдают эпидермолитический гиперкератоз, включающий выраженный гиперкератоз, а также вакуольную и зернистую дистрофию клеток зернистого слоя и клеток верхних рядов шиповатого слоя. Резко базофильные гранулы кератогиалина выглядят слипшимися, комковатыми, имеют грубые очертания.

При очаговых кератодермиях в углублениях эпидермиса обнаруживают плотные гомогенные роговые пробки. В роговых пробках наблюдают участки паракератоза по типу точечного порокератоза. Иногда местами обнаруживают акантолитический дискератоз.



Рис. 27-22. Крупноочаговая псориазиформная кератодермия.

При акрокератоэластоидозе выявляют гиперкератоз, гипергранулез, акантоз, дегенеративные изменения эластических волокон в сетчатом слое дермы, их истончение и фрагментацию.

Ультраструктурные изменения при различных формах кератодермий в настоящее время плохо систематизированы.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают при наличии очагового или диффузного кератоза на ладонях и подошвах, учитывают наличие или отсутствие воспалительной реакции, данные анамнеза и гистологического исследования.

Ладонно-подошвенный кератоз может развиваться при большинстве заболеваний из группы ихтиоза и ихтиозиформных дерматозов.

ПРОГНОЗ

Прогноз для выздоровления неблагоприятный. Трудоспособность может быть резко ограничена.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение проводят главным образом витамином А по 100 000–300 000 ЕД (аевит). Эффективен тигазон®. Препарат следует применять с осторожностью, особенно в случаях обнаружения признаков эпидермолитического гиперкератоза при гистологическом исследовании, так как при отслойке возможно образование эрозий и буллезных элементов. Особенно показан препарат при болезненных очаговых формах. Дозы варьируют от 0,3 до 1 мг/кг. Наружно применяют кератолитические препараты. Больные нуждаются в трудоустройстве.

КЕРАТОЗЫ МНОГОФОРМНЫЕ

Многоформные кератозы — группа наследственных врожденных синдромов. Для них характерно сочетание кератозов различного рода с другими проявлениями эктодермальной дисплазии (поражение ногтей, волос, зубов, потовых и сальных желез), а также с аномалиями нервной, костной и других систем. А. Турен выделил группу врожденного поликератоза в 1943 г., включив в нее аномалии эпидермиса, характеризующиеся неправильным ороговением и образованием пузырей.

Наиболее постоянное проявление поликератоза — диффузная или очаговая кератодермия (избыточное ороговение кожи ладоней и подошв), чаще диффузного характера, с трещинами и периодически возникающими пузырями. Кератодермия часто сочетается с:

- локальным ладонно-подошвенным гипергидрозом;
- общим гипо- или ангидрозом;
- пахионихией (утолщение ногтевых пластинок) или онихогрифозом (ногти, подобные когтям птиц);
- сухостью кожных покровов туловища и конечностей;
- ихтиозиформной эритродермией;
- фолликулярным кератозом;
- гипотрихозом;
- гипоплазией и дистрофией зубов и другими аномалиями.

Изменения костей проявляются остеохондритом коленных, тазобедренных и других суставов.

Помимо кератотических изменений, при отдельных синдромах поликератоза наблюдают и другие изменения кожи (пойкилодермия, пузыри) и слизистых оболочек (лейкоплакия, кератит), а также катаракту. Возможны нарушения психики.

В группе поликератоза как самостоятельные нозологические формы описаны следующие заболевания:

- пахионихия врожденная (синдром Ядассона–Левандовского);
- синдром Цинссера–Энгмана–Коула (см. «Пойкилодермии»);
- синдром Сименса типа II (см. «Лишай шиповидный»).

Врожденная пахионихия

Синонимы:
- синдром Ядассона–Левандовского;
- врожденный поликератоз Турена.

MIM. 260130; 167200; 167210

Относительно редкое заболевание, проявляющееся утолщением ногтевых пластин, фолликулярным и ладонно-подошвенным кератозом, гипергидрозом и лейкоплакией, иногда в сочетании с умственной отсталостью.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Заболевание гетерогенное. Выявлены мутации в генах кератина типов 6a и 16, типов 6b и 17 [локусы *12q13*; *17q12–q21*; Smith F.S. et al., 2005]. Вероятно, в результате мутаций нарушается стабильность промежуточных филаментов кератина.

НАСЛЕДОВАНИЕ

Наследование аутосомно-доминантное с неполной пенетрантностью. Возможен аутосомно-рецессивный тип передачи.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Наиболее постоянный симптом — ониходистрофия по гипертрофическому типу. Поражены все ногтевые пластинки. Ногти имеют желтовато-коричневатый цвет, они резко утолщены, искривлены. Выражен подногтевой гиперкератоз. Возможно наличие лейконихии. Часто развиваются паронихии, что может приводить к отторжению ногтевой пластинки.

Характерно наличие рассеянного фолликулярного кератоза, наиболее выраженного в области ягодиц, поясницы, разгибательной поверхности конечностей, коленных и локтевых суставов. Выявляют ладонно-подошвенную кератодермию, чаще очаговую, гипергидроз, на местах давления — травматические пузыри; иногда — гиперпигментацию и кожный амилоидоз.

В полости рта, носоглотки и гортани обнаруживают очаги лейкокератоза, иногда подвергающиеся злокачественному перерождению (рис. 27-23).

В некоторых случаях наблюдают раннее прорезывание зубов или их наличие при рождении, гиподонтию, гипоплазию эмали, периодонтит, повышенную склон-



Рис. 27-23. Врожденная пахионихия. Лейкокератоз языка.

ность к кариесу. Аномалии зубов обычно сочетаются с множественными сальными кистами кожи — стеатоцистомами (врожденная пахионихия типа 2, синдром Джексона–Лоулера). Для врожденной пахионихии типа 2 лейкокератоз слизистых оболочек не характерен.

У многих больных развиваются изменения костной системы (гипермобильность суставов, удлинение конечностей, нарушения окостенения), эндокринные нарушения (гипогонадизм), изменения волос (гипотрихоз), аномалии легких, сердца, умственная отсталость. Возможен дискератоз роговицы, микрофтальмия и катаракта.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

В очагах поражения на слизистых оболочках, коже и в ногтевом ложе определяется значительное утолщение эпителия вследствие гиперкератоза, очагового паракератоза и выраженного внутриклеточного отека, нередко приводящего к образованию внутриэпидермальных пузырей, особенно в местах, подвергающихся давлению (кожа подошв).

ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают при наличии:
- ониходистрофии по гипертрофическому типу;
- лейкокератоза слизистых оболочек;
- ладонно-подошвенной кератодермии;
- фолликулярного гиперкератоза.

При наличии пузырей дифференциальную диагностику проводят с простым буллезным эпидермолизом.

ПРОГНОЗ

Прогноз для выздоровления неблагоприятный. Необходим постоянный контроль для раннего выявления опухолей в очагах лейкокератоза.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение предусматривает прием:
- витамина А (длительно);
- тигазона*® (при наличии распространенных кератозов);
- рибофлавина;
- фолиевой кислоты;
- медицинского желатина;
- общеукрепляющих средств;
- препаратов, улучшающих трофику (производные никотиновой кислоты, пентоксифиллин);
- гормональных препаратов (по показаниям).

Наружно применяют горячие содовые ванночки, на очаги кератоза для удаления гиперкератотических наслоений накладывают мази с включением 5–10% салициловой, молочной кислоты, мочевины, резорцина, с последующим применением смягчающих мазей. Для удаления ногтей рекомендуют уреапласт.

27.4. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ВОЛОС

Общие сведения

Наследственные болезни волос — гетерогенная группа заболеваний, клинически проявляющихся очаговым или универсальным гипотрихозом либо гипертрихозом; а также изменениями стержня и цвета волос. В большинстве случаев эти симптомы служат одним из признаков изолированных или сочетанных эктодермальных дис-

плазий. Иногда изменения волос доминируют и имеют большое диагностическое значение, что позволяет рассматривать их как отдельные заболевания: например, монилетрикс, наследственный гипотрихоз, синдром Менкеса. Эти заболевания часто сопровождаются системными нарушениями и требуют соответствующего лечения.

Среди клинических признаков, рассматриваемых в качестве диагностических, следует особо отметить изменение стержней волос (например, *trichorrhexis invaginata* – маркер синдрома Нетертона) и их окраски (полное или частичное обесцвечивание, наличие белого локона, стальной цвет волос). Эти признаки помогают при постановке диагноза фенилкетонурии, гомоцистинурии, синдрома Менкеса, кожно-глазного альбинизма, пьебалдизма и других заболеваний, требующих заместительной терапии. При раннем распознавании патологического процесса эффективность такого лечения повышается.

Идентичные изменения стержня волос при различных заболеваниях (например, при трихотиодистрофии и энтеропатическом акродерматите) могут оказать помощь в изучении их патогенетических механизмов.

При постановке диагноза дифференциально-диагностическим критерием могут служить не только изменения волосяного стержня, но и характер облысения. Например, при сухой ихтиозиформной эритродермии, в отличие от пластинчатого ихтиоза, не наблюдают поредения волос в затылочной, лобной и височной областях.

Монилетрикс

Синоним – аплазия волос перемежающаяся.

MIM: 158000, 602153, 601928

Описан в 1879 г. Люком и Смитом независимо друг от друга. Название предложил Р. Крокер (1888).

Изменения волос характеризуются чередующимися перетяжками и веретенообразными вздутиями на стержне, приводящими к повышенной ломкости и поредению волос. Чрезмерное ороговение волосяных фолликулов проявляется образованием фолликулярных гиперкератотических узелков.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Заболевание генетически гетерогенное. У большинства больных обнаружено сцепление с генами, кодирующими трихоцитокератины типа II: *hHB1* и *hHb6*, локусы генов – *12q11–q13* [Horev L. et al., 2003]. Мутация приводит к нарушению процесса формирования кератина коркового вещества волос вследствие неполноценной сборки промежуточных филаментов. В редких случаях выявляют мутации гена десмоглеина типа 4 – *DSG4* [Schweizer J., 2006].

Причина прерывистого торможения роста волос, приводящего к истончению стержня, неизвестна. Развитие волоса прерывается с периодичностью, равной 48 ч, хотя цикличность установлена не всеми авторами. Предположительно, цикличность обусловлена неодинаковой экспрессией генов трихокератина в разные фазы роста волос.

НАСЛЕДОВАНИЕ

В большинстве случаев заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью, но с вариабельной меж- и внутрисемейной экспрессивностью гена. Некоторые авторы указывают на возможность аутосомно-рецессивного наследования [Zlotogorski A. et al., 2006]. У мальчиков заболевание встречается чаще, чем у девочек.



Рис. 27-24. Монилетрикс.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Основные симптомы: повышенная хрупкость волос, легко обламывающихся над поверхностью кожи, и множественные фолликулярные роговые папулы красноватого цвета. Эти изменения наиболее выражены на волосистой части головы, особенно в затылочной области (рис. 27-24). Они нередко сочетаются с фолликулярным кератозом на разгибательных поверхностях конечностей.

В казуистических случаях волосистая часть головы не поражена, и изменения развиваются только на других участках кожного покрова.

К непостоянным признакам заболевания относят также платонихию и койлонихию.

Чаще всего заболевание развивается на первом году жизни в период смены пушковых волос, однако оно может существовать с рождения или возникнуть в более позднем детском возрасте. Монилетрикс встречается и у взрослых, однако в этих случаях, вследствие минимальных проявлений, вероятно, следует думать о нераспознанном ранее заболевании. С возрастом степень выраженности симптомов снижается, в редких случаях наступает самопроизвольное выздоровление. Общее состояние больных, как правило, не нарушено, хотя описаны поражения глаз, в частности ювенильная катаракта [Erbagci Z. et al., 2004], аномалии костной системы, нейродегенеративные и другие болезни. В редких случаях возможно сочетание с олигофренией, шизофренией, эпилепсией. Как полагают некоторые авторы, при монилетриксе с ассоциированными симптомами речь идет о рецессивной форме.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ И МИКРОСКОПИЯ ВОЛОС

При гистологическом исследовании в волосяных фолликулах существенных отклонений от нормы не обнаруживают. При микроскопическом исследовании стержня волоса заметно чередование перетяжек и вздутий с равными интервалами



Рис. 27-25. Изменения структуры стержней волос при монилетриксе.



Рис. 27-26. Изменения структуры стержней волос при псевдомонилетриксе.

шириной до 1 мм. Диаметр расширения равен диаметру нормального волоса, он в 3–4 раза превышает диаметр волоса в зоне сужения, где отсутствует мозговое вещество (рис. 27-25). Часто обнаруживают *trichorrhexis nodosa*.

При электронной микроскопии стержней волос выявляют отсутствие мозгового вещества в зоне перетяжек. Ультраструктура волоса в зоне расширения не изменена, в то время как в зоне перетяжки уменьшено количество кортикальных клеток, отличающихся дегенеративными изменениями различной степени выраженности; а также нарушено нормальное распределение клеток кутикулы, отличающихся неравномерными очертаниями и гребнеподобными выростами.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Монилетрикс диагностируют при наличии:
- гипотрихоза;
- фолликулярного кератоза;
- веретенообразных утолщений волоса, чередующихся с перетяжками (признак обнаруживают при микроскопическом исследовании).

Монилетрикс необходимо дифференцировать от:
- грибковых заболеваний;
- узловатой ломкости волос;
- псевдомонилетрикса.

Псевдомонилетрикс — дефект стержня волоса, приводящий к повышенной ломкости. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Мужчины и женщины заболевают одинаково часто, клиническую картину заболевания наблюдают во всех возрастных группах. Некоторые авторы рассматривает псевдомонилетрикс как артефакт, возникающий в процессе подготовки волос для микроскопии, однако против такого мнения имеются возражения.

Волосы сухие, без блеска, ломкие, неравномерной длины, расчесываются с трудом. Повышенная ломкость волос приводит к их поредению. Псевдомонилетрикс часто определяет развитие диффузной алопеции.

Основное отличие псевдомонилетрикса — нерегулярность вдавлений на стержне волоса. Кроме того, диаметр узлов превышает диаметр стержня, в то время как при монилетриксе диаметр узла и волосяного стержня одинаковый (рис. 27-26). При псевдомонилетриксе поражаются только волосы головы, нет фолликулярного гиперкератоза, отсутствует ассоциация с другими патологическими изменениями. При микроскопическом исследовании возможны такие изменения волос, как *pili torti* и *trichorrhexis nodosa*.

ЛЕЧЕНИЕ

Любое лечение малоэффективно. Назначают длительный прием препаратов цинка, поливитаминов, содержащих биотин (витамин Н), сосудистых препаратов (никотиновая кислота, ксантинола никотинат), фитин*, по показаниям — гормональные препараты. В.П. Качанов и соавт. [1982] разработали комплексный метод лечения, включающий витамины А и Е, фитин*, препараты железа, физиотерапевтические процедуры (электрофорез кальция по Щербаку, массаж воротниковой зоны, дарсонвализация волосистой части головы), наружно — раздражающие средства, улучшающие трофику. Следует особо отметить, что витамин А в дозах около 100 000 ЕД или тигазон*# в дозе 0,5 мг/кг назначают кратковременно, до уменьшения выраженности фолликулярного кератоза. В дальнейшем доза витамина А не превышает 30 000 ЕД в сутки. Опубликованы данные о незначительном эффекте применения гризеофульвина, гормональных контрацептивов, метотрексата, глюкокортикоидов.

Следует избегать травматизации волос, в том числе при расчесывании; пересушивания, частого мытья волос. Противопоказано применение различных косметических средств для укладки волос. Рекомендуют щадящие способы мытья волос с последующим ополаскиванием отваром лекарственных трав: ромашки, корня лопуха, крапивы, полевого хвоща. Настои и отвары из перечисленных трав могут быть рекомендованы и для приема внутрь. Больным рекомендуют избегать избыточной инсоляции.

Гипотрихоз врожденный наследственный

Значительное уменьшение количества или полное отсутствие волос (*Atrichia*) с рождения или в первые месяцы жизни рассматривают как один из признаков при многих пороках развития и наследственных заболеваниях кожи (рис. 27-27). Часть этих пороков и болезней рассмотрено в разделе «Эктодермальные дисплазии, аплазии и атрофии».



Рис. 27-27. Универсальный гипотрихоз при эктодермальной дисплазии.

Из гипотрихозов в первую очередь следует отметить врожденный наследственный гипотрихоз, описанный Мари Унна (1925).

MIM: 146550

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

У большинства больных обнаружено сцепление с геном *8p21*, продукт патологического гена неизвестен [Lefevre P. et al., 2000].

НАСЛЕДОВАНИЕ

Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Встречается редко. Г. Мессенджер и А. Уолкер [1986] наблюдали семью, в которой было более 68 больных в 7 поколениях.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Волосы с рождения редкие, развиваются медленно. Они огрубевшие, перекрученные, неодинаковые по диаметру, легко обламываются. В раннем детстве

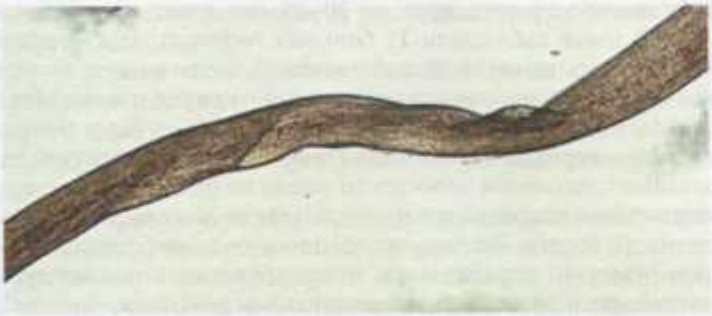


Рис. 27-28. Нарушение структуры стержня волоса при гипотрихозе Марии Унны.

волосы становятся более густыми, но затем, примерно с пубертатного возраста, практически полностью выпадают, сначала в теменной области, а затем и по краям. Характерна высокая лобная и затылочная линия волос. Степень гипотрихоза различна, у мужчин иногда развивается тотальная алопеция. У больных очень редкие ресницы, брови, а также волосы на других участках тела. По литературным данным, волосы усов и бороды практически не изменены, их рост не нарушен. Могут присутствовать признаки перифолликулярного рубцевания, с рождения выявляют милиарные кисты.

Зубы и ногти не изменены. Примерно у 50% больных выявляют увеличенную щель между центральными резцами верхней челюсти (диастему).

Описаны случаи сочетания заболевания с атопическим дерматитом, синдромом Черногубова–Элерса–Данлоса, наследственной ювенильной дистрофией сетчатки.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ И МИКРОСКОПИЯ ВОЛОС

Характерных гистологических признаков не выявлено. Отмечают наличие неравномерных эпидермальных отростков, кроме того, неровность и пролиферацию внутреннего корневого влагалища, перифолликулярную лимфоцитарную инфильтрацию, а иногда и гранулематозную реакцию, а также редуцирование сальножелезистого аппарата. Количество волосяных фолликулов в дерме значительно снижено (не менее чем в 4 раза по сравнению с нормой), рубцовых изменений нет.

Световая микроскопия выявляет утолщенные, обычно сильно пигментированные стержни волос; заметны участки их перегибов, перекручивания, неравномерного диаметра (рис. 27-28).

При сканирующей электронной микроскопии выявляют дефекты кутикулы и продольные углубления на стержне волоса, сходные с наблюдаемыми при синдроме нерасчесываемых волос, описанном А. Дюпре и соавт. [1973]. Наиболее характерная структурная аномалия последнего, помимо продольных борозд, – треугольное сечение стержня волоса (*Pili trianguli et canaliculi*).

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают при существующих с рождения изменениях волос, наличии заболевания у родственников, а также на основании данных электронно-микроскопического исследования стержней волос.

Описаны и другие формы семейного гипотрихоза, наследуемые по аутосомно-доминантному типу. Например, опубликована характеристика большой семьи с гипотрихозом, ограничивающимся волосистой частью головы, который прослеживался в восьми поколениях. Поредение волос начиналось в раннем школьном

возрасте, постепенно прогрессируя до 20–25 лет, иногда достигая полной алопеции. В одной семье наблюдали 11 больных гипотрихозом в трех поколениях. Болезнь проявлялась сниженной пигментацией, истончением волос и наличием милиарных кист. У 24 членов другой семьи в четырех поколениях гипотрихоз также развивался со школьного возраста, но потеря волос была генерализованной и сопровождалась нерезко выраженной атрофией кожи волосистой части головы. Ассоциированных признаков волосяного лишая не было.

Слабовыраженное оволосение характерно также для следующих синдромов:

- синдрома Дубовица, наследуемого по аутосомно-рецессивному типу, при котором отмечают карликовость, микроцефалию, аномалии зубов, умственную отсталость и склонность к экзематозным реакциям;
- синдрома Эллиса–ван-Кревельда — мезоэктодермальной дисплазии, сочетающейся с карликовостью, полидактилией, гипоплазией зубов, дистрофическими изменениями ногтей и другими аномалиями;
- пальцеротолицевого синдрома;
- трихоодонтоониходермального синдрома, для которого типичны гипотрихоз волосистой части головы, *aplasia cutis congenita*, аномалии зубов, ониходисплазия, сухая кожа с пойкилодермическими изменениями и другими аномалиями;
- врожденной гипоплазии большого пальца и других форм дисплазии.

Описывают сочетания гипотрихоза с гиперкератотическими папулами — ороговевшими кистами волосяных фолликулов; очаговый гипотрихоз при синдроме Триггера–Коллинза, птеригиум-синдроме, окулодентодвигательной дисплазии и другие самые разнообразные варианты гипотрихоза, подлежащие изучению и классификации.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение малоэффективно.

Синдром трихоринофаланговый

MIM: 190350, 150230, 190351

Описан G. Klingmuller [1956], A. Giedion [1966].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Обнаружено сцепление с геном *TRPS1* (локус *8q24.1*) при всех типах синдрома. Первичный продукт гена — белок «цинковых пальцев» фактора транскрипции. При синдроме типа I и III различный характер мутаций в гене *TRPS1* обусловливает некоторые различия клинической картины, однако принадлежность обоих синдромов к спектру одной патологии не вызывает сомнения [Ludecke H.-J. et al., 2001]. При синдроме типа II в основе заболевания лежит микроделеция длинного плеча хромосомы 8 с вовлечением дополнительного гена *EXT1*, участвующего в формировании костной системы.

НАСЛЕДОВАНИЕ

Предполагают аутосомно-доминантное наследование [Hilton M.J. et al., 2002]. Встречаются спорадические случаи заболевания (преимущественно синдром типа II; Devidayal R.K.M., 2006].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание характеризуется такими симптомами, как гипотрихоз, генетические микропризнаки (грушевидная форма носа, длинный и уплощенный фильтр, тонкая верхняя губа, оттопыренные уши) и костные нарушения.

Поредение волос на голове может быть незначительным, рост волос замедлен. Как правило, в процесс вовлечена латеральная область бровей.

В раннем детском возрасте повышена растяжимость кожи, кожа легко травмируется [Devidyal R.K.M., 2006].

Конические эпифизы с утолщением межфаланговых суставов развиваются рано, но выявляются на рентгенограммах не ранее 2-летнего возраста пациентов. До пубертатного периода костный возраст значительно отстает от фактического, а затем приходит в норму. Более чем у 70% больных развивается дисплазия тазобедренных суставов.

Второй тип синдрома (синдром Лангера–Гидиона), помимо перечисленных признаков, отличается множественными хрящевыми экзостозами, в некоторых случаях – наличием микроцефалии и нарушениями умственного развития. Экзостозы развиваются рано, к 5-летнему возрасту у больных наблюдают развернутую клиническую картину: боли в пораженных костях, функциональные нарушения и скелетные деформации.

При третьем типе синдрома (синдром Суджио–Каджи) у больных выявляют очень низкий рост и выраженную брахидактилию. Хрящевые экзостозы не характерны.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ И МИКРОСКОПИЯ ВОЛОС

Характерных гистологических признаков не выявлено. Количество и структура волосяных фолликулов в биоптатах кожи волосистой части головы не отличается от нормы. Отмечают выраженные изменения трихограммы: по литературным данным, 48% фолликулов находятся в фазе телогена (норма – до 14%), в то время как подавляющее число анагеновых фолликулов имеют признаки дистрофии.

Сканирующая электронная микроскопия выявляет дефекты кутикулы: клетки кутикулы местами складчатые, лежат рыхло, на большом расстоянии друг от друга. Стержни волос тонкие, местами уплощенные, в некоторых выявляют продольные бороздки. В поляризованном свете стержни волос монохромно окрашены, характерны переломы с закругленными кончиками («кончик пальца»), при этом в зонах перелома кутикула отсутствует (рис. 27-29). Количественный анализ биомеханических свойств стержней волос обнаруживает значительно повышеный показатель вязкости, что может быть связано с недостаточностью дисульфидных связей в кератине коркового вещества [Schacht V. et al., Hautarzt 2001].

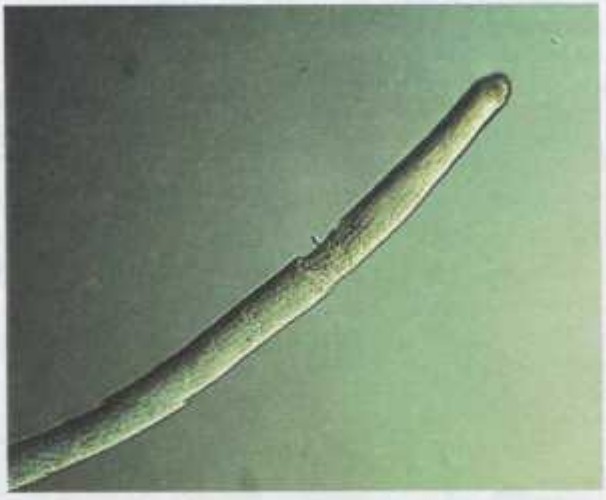


Рис. 27-29. Изменение структуры стержня волоса при трихоринофаланговом синдроме.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают на основании характерной клинической картины и данных рентгенологического исследования. При отсутствии выраженных стигм заболевание дифференцируют от остеохондроматоза и синдрома Черногубова–Элерса–Данлоса.

ПРОГНОЗ

Повышен риск злокачественного перерождения экзостозов при синдроме типа II.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение гипотрихоза не разработано. Следует избегать травматизации и частого мытья волос. Противопоказано применение различных косметических средств для укладки волос.

Ортопедическую коррекцию применяют по показаниям. Пластическую хирургию рекомендуют при дефектах лицевого скелета.

Трихотиодистрофия

Синоним — IBIDS-синдром.

MIM: 601675, 133510, 126340

Заболевание описано C.H. Tay в 1971 г.

Трихотиодистрофия — заболевание из группы нейроэктодермальных дисплазий. Характерен клинический полиморфизм проявлений; к основным симптомам относят:

- аномалии волос;
- ихтиозиформные изменения кожных покровов;
- фоточувствительность;
- задержку умственного развития;
- низкий рост;
- нарушение репродуктивной функции.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Развитие болезни объясняют дефицитом серы на основании выявления резко пониженной концентрации серосодержащих аминокислот в волосах больных. Однако уровень серосодержащих аминокислот в крови соответствует норме, что исключает алиментарный этиологический фактор. У больных с повышенной фоточувствительностью обнаружен дефект транскрипции и репарации ДНК, как и при пигментной ксеродерме, в группе комплементации D. Локус гена: *2q21 19q13.2–q13.3*.

НАСЛЕДОВАНИЕ

Тип наследования аутосомно-рецессивный.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Характерны врожденные аномалии волос, проявляющиеся их повышенной ломкостью и сухостью. У большинства больных развивается гипотрихоз. Описаны рецидивирующие эпизоды тотальной алопеции, совпадающие по времени с перенесенной инфекцией верхних дыхательных путей. При этом выпадению волос может предшествовать воспаление и отек кожи волосистой части головы. В процесс вовлечены также ресницы и брови.

Изменения кожи вариабельны. Возможна небуллезная ихтиозиформная эритродермия, обычный ихтиоз, ксероз, фолликулярный кератоз. Характерна дисплазия ногтей.

Признаки преждевременного старения, низкий рост больных и умственная отсталость встречаются с неодинаковой частотой. Возможны неврологические нарушения (атаксия, спастические параличи), нарушения формирования скелета, врожденная двусторонняя катаракта, повышенная склонность к кариесу. Примерно у 50% больных повышена фоточувствительность.

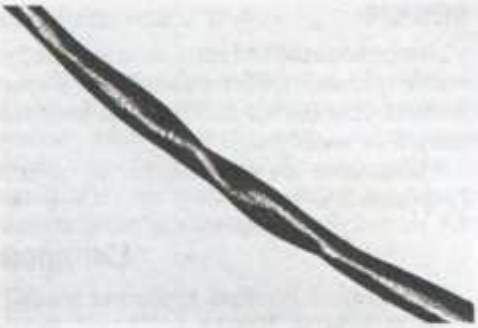


Рис. 27-30. Перекрученные волосы *(Pili torti)*.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ И МИКРОСКОПИЯ ВОЛОС

Характерных гистологических признаков не выявлено. При световой микроскопии выявляют аномалии стержней волос типа *pili torti* (рис. 27-30), *trichorrhexis nodosa*, *trichoshisis*. Характерная структурная особенность — наличие на стержне волоса немногочисленных сплошных поперечных полос, выявляющихся в поляризующем микроскопе (рис. 27-31). Они расположены нерегулярно и расширяются по мере роста волос, что приводит к хрупкости в этой зоне и легкому обламыванию.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз ставят на основании клинической картины, данных микроскопии волос и анализа микроэлементного состава волос (концентрация серосодержащих аминокислот снижена на 10–50% по сравнению с нормой). При исследовании с помощью магнитно-резонансной томографии у большинства больных выявляют демиелинизацию белого вещества головного мозга.

При повышенной фоточувствительности необходимо дифференцировать заболевание от эритропоэтической протопорфирии.

Возможна пренатальная диагностика методом изучения репарации ДНК в клетках трофобласта или амниотической жидкости.

ПРОГНОЗ

Прогноз для выздоровления неблагоприятный. Продолжительность жизни снижена.



Рис. 27-31. Поперечная исчерченность стержня волоса при трихотиодистрофии.

ЛЕЧЕНИЕ

Этиотропных методов лечения не существует. Рекомендуют избегать воздействия травмирующих физических и химических факторов. Не следует часто мыть волосы. Для мытья необходимо использовать только кипяченую воду и мыльную пену, а не шампунь.

Назначают поливитамины и средства, улучшающие трофические процессы (наружно и внутрь).

Синдром Менкеса

Синоним — болезнь курчавых волос.

MIM:309400, 300011

Описан Дж.Х. Менкесом и соавт. [1962].

Основные признаки синдрома:

- структурные аномалии стержня волос;
- гипотрихоз;
- тяжелое умственное и физическое недоразвитие;
- задержка роста и изменения костей, сходные с наблюдаемыми при цинге;
- судороги;
- высокая подверженность инфекции;
- аномалии почек и сосудов;
- зрительные расстройства.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Патологический ген *ATP7A* расположен в локусе *Xq13.2–q13.3*. Первичный продукт гена — медь-транспортирующая АТФаза. Развитие синдрома объясняют дефицитом меди вследствие нарушения ее абсорбции. Значительное снижение содержания меди отмечают в сыворотке крови, ткани мозга и печени. В плазме крови резко снижено содержание церулоплазмина. В то же время высокие концентрации меди обнаруживают в тканях пищевода, почек, легких, селезенки и поджелудочной железы, а также в коже и мышцах. Генетически детерминированные нарушения обмена меди проявляются и в культуре фибробластов.

НАСЛЕДОВАНИЕ

Заболевание наследуется рецессивно, сцеплено с Х-хромосомой.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Болеют мальчики. При рождении характерна низкая масса тела. Волосы при рождении нормальные, изменения развиваются в период смены волос. Появляются редкие короткие курчавые гипопигментированные волосы характерного светло-серого (стального) цвета, отличающиеся повышенной ломкостью. Кроме того, заподозрить заболевание в первые месяцы жизни позволяют дополнительные признаки:

- одутловатость и бледность лица;
- микрогнатия;
- западение переносицы;
- прямая, а не изогнутая линия бровей.

Возможно наличие кожных складок типа *cutis laxa*, особенно на шее, руках и в подмышечных впадинах. Характерны:

- гипотермия;
- снижение мышечного тонуса;
- заторможенность;
- вялость;

- отставание в физическом и умственном развитии;
- сердечная аритмия.

Рано развиваются неврологические нарушения, обусловленные системными нейродегенеративными изменениями. Чаще всего наблюдают судорожный синдром (миоклонические или генерализованные тонические судороги). У некоторых больных наступает слепота кортикального происхождения. При исследовании с помощью магнитно-резонансной томографии в коре головного мозга и мозжечке выявляют атрофию, очаги неполной миелинизации и извитые расширенные сосуды [George S. et al., 2005].

ГИСТОПАТОЛОГИЯ И МИКРОСКОПИЯ ВОЛОС

Характерных гистологических признаков не выявлено. При микроскопическом исследовании волос обнаруживают нарушения структуры стержней типа *pili torti* и *trichorrhexix nodosa*.У некоторых больных выявляют аномалии волос, сходные с монилетриксом.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз ставят на основании клинической картины, данных световой микроскопии волос и биохимического анализа крови.

Необходимо медико-генетическое консультирование. Для выявления гетерозиготных женщин и проведения пренатальной диагностики используют культуру фибробластов. У больных детей и женщин-носителей гетерозиготного аллеля установлена выраженная метахромазия в первичной культуре, исчезающая в субкультуре. Возможна молекулярно-генетическая диагностика.

Дифференциальную диагностику проводят с другими наследственными синдромами, сопровождающимися сходными аномалиями волос. *Pili torti*, помимо синдрома Менкеса, выявляют:

- при синдроме Бьернстада, наследуемом по аутосомно-рецессивному типу, а возможно, и по аутосомно-доминантному типу, в сочетании с нейросенсорной глухотой;
- при синдроме Базе;
- у больных с курчавыми волосами при патологических состояниях, как наследственных (например, синдром Нунан), так и невоидных, иногда — приобретенных.

При синдроме Мак-Кьюсика редкие светлые мягкие волосы сочетаются с карликовостью и иммунной недостаточностью. Оба пола поражаются одинаково часто. Причина заболевания не установлена. Предполагают сниженную реактивность некоторых дисульфидных связей волос, приводящую к нарушению их нормальных биофизических и биохимических свойств. При микроскопии выявляют уменьшение диаметра волос, их стержень не изменен. Наследование аутосомно-рецессивное со сниженной пенетрантностью.

Преимущественную локализацию очагов гипотрихоза в области костных швов черепа наблюдают при синдроме Халлермана–Штрайфа–Франсуа. Кроме того, для этого синдрома характерны:

- карликовость;
- «птичье» лицо;
- гипоплазия нижней челюсти;
- аномалия зубов;
- микрофтальмия;
- врожденная катаракта.

Волосы выпадают в области бровей, на лобке, в подмышечных впадинах. Как полагают, большинство случаев заболевания — результат новых мутаций.



Рис. 27-32. Гипертрихоз.

Короткие, редкие, истонченные гипопигментированные волосы — один из признаков синдрома Маринеску–Шегрена, наследуемого по аутосомно-рецессивному типу. Отмечают также:

- мозжечковую атаксию;
- умственную отсталость;
- низкий рост;
- врожденную катаракту.

Некоторые авторы считают этот синдром лизосомной болезнью накопления.

ПРОГНОЗ

Прогноз плохой. Неврологические проявления прогрессируют. Отмечают нарушение терморегуляции с периодами гипотермии; вследствие высокой степени подверженности инфекции может развиться сепсис. Летальный исход у большинства больных наступает в первые 2–3 года жизни.

ЛЕЧЕНИЕ

Важную роль играет своевременное распознавание болезни, так как результаты парентерального введения препаратов меди обнадеживают только при очень раннем назначении препаратов — в течение первого месяца жизни. Некоторые авторы рекомендуют прием внутрь пеницилламина в комплексе с внутривенным введением раствора, содержащего медь и гистидин. При уже возникших изменениях в ЦНС клинического эффекта не наблюдали, хотя удавалось добиться повышения содержания меди в плазме крови.

ГИПЕРТРИХОЗ

Гипертрихоз — усиленный рост волос на волосистых частях тела или в области гладкой кожи (рис. 27-32). Аномалия может развиваться изолированно или как одно из проявлений врожденных пороков развития, синдромов наследственных заболеваний, в том числе кожи (дистрофический врожденный эпидермолиз, эритропоэтическая и другие формы порфирий, мукополисахаридоз). Различают универсальный и ограниченный гипертрихоз.

Гипертрихоз врожденный универсальный

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Очень редко встречающееся заболевание. Механизм развития неизвестен. Гипотезе о персистенции и росте пушковых волос противоречит появление универсального гипертрихоза значительно позже рождения, в частности до 5-летнего возраста.

НАСЛЕДОВАНИЕ

Вероятно, заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, хотя семейный характер заболевания наблюдают не всегда. Указывают на возможность Х-сцепленного доминантного наследования.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинически заболевание проявляется сплошным оволосением кожного покрова, за исключением ладоней и подошв. Нередко оволосение отмечают на лице с нерез-

ким переходом на волосистую часть головы. Волосы густые, мягкие, шелковистые. У большинства больных гипертрихоз существует с рождения. Существенных отклонений от нормального развития не отмечают. Возможны изменения зубов, гипоплазия нижней челюсти и другие аномалии.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз ставят на основании клинической картины. Дифференциальную диагностику проводят с другими состояниями, сопровождающимися гипертрихозом.

При синдроме Брахмана–де-Ланге гипертрихоз выражен, но не служит ведущим признаком. Доминирует умственная отсталость и физическое недоразвитие. У многих больных бывают судорожные припадки. Наиболее заметны дисморфические признаки:

- широкая запавшая переносица;
- густые сливающиеся брови;
- длинные ресницы;
- антимонголоидный разрез глаз;
- низко посаженные уши;
- низкая линия волос на лбу и шее;
- тонкие губы;
- опущенные углы рта.

Кроме того, отмечают:

- микробрахицефалию;
- микрогнатию;
- фокомелию;
- синдактилию;
- клинодактилию;
- аномалии половых желез и другие пороки развития.

Причина заболевания неизвестна. Дисморфию лица и другие признаки считают проявлением одного гена в гетерозиготном состоянии. Постоянных хромосомных аномалий нет. Вероятно, тип наследования аутосомно-доминантный; большинство случаев спорадические.

Универсальный гипертрихоз встречается при:

- синдроме Сейпа–Лоуренса, проявляющемся:
  - признаками гиперфункции гипофиза;
  - липоатрофией;
  - гепатомегалией;
  - гиперлипемией;
  - диабетом, наследуемым по аутосомно-рецессивному типу;
- лепречаунизме, для которого характерны:
  - дисморфия лица;
  - низкий рост;
  - увеличение молочных желез;
  - гипертрофия половых органов;
  - *cutis gyrata*, особенно в складках, на кистях и стопах;
  - обильное оволосение на лице, туловище и конечностях;
  - гипотрофия мышц и подкожной клетчатки;
  - деформации костей и другие аномалии.

Вероятно, все эти признаки связаны с аутосомно-рецессивным типом наследования. Дети рождаются недоношенными, отстают в психическом и физическом развитии. Метаболические нарушения (гиперинсулинемия, гипогликемия) и истощение приводят к раннему летальному исходу. Выявлена мутация гена рецептора инсулина (*19p13.3–p13.2*).

Универсальный гипертрихоз наблюдают также при:
- наследственном варианте дистрофии кожи;
- капиллярно-пигментном синдроме Берардинелли;
- фиброматозе десен.

Ограниченный врожденный гипертрихоз

Более обширен перечень заболеваний, при которых возможен ограниченный врожденный гипертрихоз:
- пигментные невусы, особенно гигантские, невус Бекера;
- синдром Ваарденбурга–Клейна (см. «Генодерматозы, характеризующиеся депигментацией»);
- синдром Винчестера (карликовость, дисморфия лица, деструктивные изменения суставов, помутнение роговицы, гиперпигментация и утолщение кожи), наследуемый по аутосомно-рецессивному типу;
- артрооониходисплазия, наследуемая по аутосомно-доминантному типу (генный локус *3q34*) с вариабельной экспрессивностью и значительным полиморфизмом, клинически проявляющаяся умеренным гипертрихозом верхних конечностей, деформациями суставов, изменениями ногтей, заболеваниями глаз и почек;
- синдром Рубинштейна–Тейби, характеризующийся микроцефалией, аномалиями лица, глаз, брахидактилией и умственной отсталостью;
- наноцефалия (синдром Секеля–Вирхова), наследуемая по аутосомно-рецессивному типу, для которой характерны карликовость и другие проявления гипоплазии, а также умственная отсталость, однако гипертрихоз при этом заболевании — признак непостоянный; наблюдают и гипотрихоз.

Описан изолированный гипертрихоз:
- ушных раковин (вероятно, сцепленный с Y-хромосомой);
- локтевых суставов с предположительно аутосомно-рецессивным типом наследования;
- при гемигипертрофии нижних конечностей.

Гипертрихоз в поясничной области — нередкий признак *spina bifida occulta*. Генетически детерминированным может быть чрезмерное оволосение межфаланговых участков, при этом речь идет о полиаллелизме с различной доминантностью.

Как очаговый, так и универсальный врожденный гипертрихоз необходимо дифференцировать и от паранеопластического гирсутизма. При усиленном, особенно внезапном росте волос у взрослых проводят тщательное онкологическое обследование.

ПРОГНОЗ

Прогноз для выздоровления обычно неблагоприятный, однако известны случаи спонтанного регрессирования заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ

Этиотропных методов лечения не разработано. При ограниченном гипертрихозе эффективны различные методы эпиляции.

27.5. НЕЙРОКУТАННЫЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Нейрокутанные наследственные заболевания — гетерогенная группа болезней, протекающих с поражением кожи и нервной системы, нередко сопровождающимся изменениями других органов и их систем. Основные заболевания этой группы — факоматозы:
- нейрофиброматоз;
- болезнь Бурневилля–Прингла;

- синдром Стерджа–Вебера;
- болезнь Гиппеля–Линдау;
- невобазалиоматоз (так называемый пятый факоматоз).

Помимо факоматозов, в разделе описаны:

- болезнь Дауна;
- мутилирующая акропатия;
- синдром эпидермального невуса;
- нейрокожный меланоз;
- синдром Луи–Бар.

НЕЙРОФИБРОМАТОЗ

Нейрофиброматоз — группа системных наследственных заболеваний, характеризующихся пороками развития структур эктодермального и мезодермального происхождения, преимущественно кожи, нервной и костной систем, с повышенным риском развития злокачественных опухолей.

Болезнь описали: Акенсайд в 1768 г., Тилезиус — в 1793 г. Ф. Реклингхаузен (1882) подробно охарактеризовал классический вариант заболевания и предложил название «нейрофиброматоз».

Согласно классификации В. Риккарди [1982], выделяют семь типов заболевания. Наиболее часто (85–97% всех случаев) встречается нейрофиброматоз типа I. В настоящее время доказана генетическая самостоятельность нейрофиброматозов типа I и II.

Нейрофиброматоз типа I

Синонимы:

- болезнь Реклингхаузена;
- классический нейрофиброматоз;
- периферический нейрофиброматоз.

MIM. 162200

ЭТИОЛОГИЯ

Локус гена — 17q11.2. Первичный продукт — белок нейрофибромин, тормозящий рост опухолей, подавляя эффект *ras*-протоонкогенов [Verlinsky Y. et al., 2002]. Экспрессию нейрофибромина выявляют преимущественно в нейронах, шванновских клетках, олигодендроцитах, астроцитах и лейкоцитах [Trovo-Marqui A.B., Tajara E.H., 2006]. Отсутствие нейрофибромина, вызванное мутацией гена, может способствовать началу опухолевого процесса. Согласно теории нейрокристопатии, патогенез заболевания связан с поражением эмбрионального нервного валика, приводящим к нарушению миграции происходящих из него клеток, в частности шванновских клеток и меланоцитов, их роста и дифференцировки на различных стадиях развития организма.

НАСЛЕДОВАНИЕ

Наследуется аутосомно-доминантно, с высокой пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью. Часты новые мутации — от 4,4 до $4,9\times10^{4}$; почти 50% случаев заболевания — их следствие. Мутации чаще имеют отцовское происхождение.

Заболевание встречается среди представителей всех рас, с частотой 1 на 3000 новорожденных; 20–40 на 100 000 населения в общей популяции. Оба пола поражаются одинаково часто.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Основные кожные симптомы — пигментные пятна и нейрофибромы.



Рис. 27-33. Нейрофиброматоз. Пигментные пятна цвета «кофе с молоком», мелкие пигментные пятна типа веснушек.

Самый ранний симптом — крупные пигментные пятна желтовато-коричневого цвета («кофе с молоком»), врожденные или появляющиеся вскоре после рождения, с гладкой поверхностью и обычно овальными очертаниями. С возрастом количество и размер пятен увеличиваются.

Мелкие пигментные пятна, напоминающие веснушки, располагаются преимущественно в подмышечных впадинах и паховых складках (рис. 27-33).

Нейрофибромы (кожные и/или подкожные), как правило, множественные, обычно появляются на втором десятилетии жизни (рис. 27-34). Они имеют цвет нормальной кожи, розовато-синеватый или коричневатый. Над глубоко расположенными опухолями характерно грыжевидное выпячивание, при его пальпации палец проваливается как в пустоту. Субъективно в области нейрофибром могут быть боли, парестезии, зуд. Возможны парезы и мышечные подергивания.

Плексиформные нейрофибромы, представляющие диффузные опухолевидные разрастания по ходу нервных стволов, как правило, врожденные. Они могут располагаться как поверхностно — вдоль черепных нервов, нервов шеи и конечностей, так и глубоко в средостении, забрюшинном пространстве, параспинально. Поверхностные плексиформные нейрофибромы могут иметь вид мешковидно свисающих, массивных дольчатых опухолей, нередко гиперпигментированных (рис. 27-35). В их глубине пальпируются утолщенные извилистые нервные стволы (*Elefantiasis neurofibromatosa*). На глубокую плексиформную нейрофиброму могут

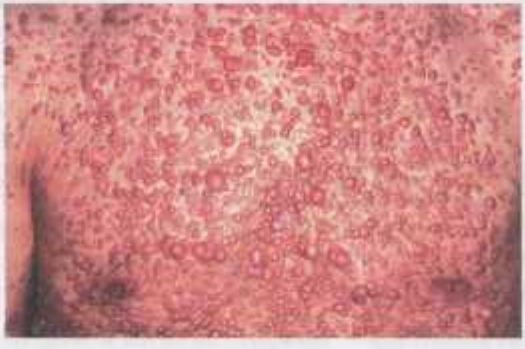


Рис. 27-34. Множественные кожные нейрофибромы.

указывать большие, покрытые волосами пигментные пятна, особенно пересекающие срединную линию тела.

Плексиформные нейрофибромы часто подвергаются озлокачествлению с развитием нейрофибросаркомы (злокачественной шванномы).

Среди других проявлений на коже отмечают:

- голубовато-синеватые и псевдоатрофические пятна;
- меланотические пятна на ладонях и подошвах;
- бородавчатые и голубые невусы;
- липомы;
- гемангиомы;
- ксантогранулемы.



Рис. 27-35. Плексиформная нейрофиброма. Деформация грудной клетки.

По ходу нервных стволов наблюдают участки гипопигментации, гипертрихоз. Описан характерный признак, особенно выраженный в детском возрасте, — мягкие, «подушкообразные» ладони (симптом Мордовцева). На основании соотношения основных кожных проявлений выделяют четыре клинических варианта нейрофиброматоза типа I:

- с наличием преимущественно нейрофибром;
- с наличием преимущественно крупных пигментных пятен;
- генерализованный мелкопятнистый;
- смешанный.

У детей появление ювенильных ксантогранулем часто сопровождает развитие миелоцитарного лейкоза. Описано сочетание нейрофиброматоза с грибовидным микозом.

Из внекожных симптомов наибольшее диагностическое значение имеют пигментные гамартомы радужной оболочки (узелки Лиша), возникающие в детском возрасте и обнаруживаемые с помощью щелевой лампы. Частота их нарастает с возрастом. До 6 лет узелки Лиша выявляют у 28% больных генерализованным нейрофиброматозом, в возрасте 6 лет и старше — у 94%. Из других поражений глаз часто встречаются глиомы зрительного нерва. Гипертелоризм может свидетельствовать о тяжелом течении заболевания с поражением мозга.

Среди общих проявлений заболевания отмечают патологию нервной системы, особенно в детском возрасте, и злокачественные опухоли тканей — производных нервного валика у взрослых. Неврологические нарушения, помимо изменений зрительного и слухового нервов, могут проявляться поражением тройничного нерва, припадками, у значительной части больных — отставанием в умственном развитии различной степени, иногда гидроцефалией. Опухоли ЦНС наблюдают у 3–8% взрослых. Злокачественные астроцитомы — наиболее распространенные внутричерепные опухоли. Обычно они развиваются в области зрительных нервов и хиазмы, а также стволовых структур и отделов мозга, расположенных в задней черепной ямке. Довольно часто встречаются менингиомы, медуллобластомы и эпендимомы. Характерны кисты паутинной оболочки, менингоцеле грудного отдела спинного мозга. Нередки нарушения мозгового кровообращения. К серьезным осложнениям относят асимметричное расширение полости желудочков мозга, особенно IV желудочка, вызванное стенозом сильвиева водопровода мозга.

Изменения костей наблюдают у многих больных, у детей — в 43,5% случаев. Характерен низкий рост и макроцефалия. Часто отмечают черепно-лицевую дисплазию, в том числе крыльев клиновидной кости. Дисплазия позвонков выражена в различной степени. При минимальном поражении на рентгенограммах выявляют зазубренность задней поверхности тел позвонков, особенно часто в поясничной области. Это нарушение больных не беспокоит, но может оказаться диагностически важным. При тяжелом течении болезни дисплазия позвонков сочетается с параспинальными нейрофибромами, при росте которых разрушаются прилежащие участки позвоночного столба. У большинства больных развивается сколиоз, обычно на втором десятилетии жизни. Обычно поражается шейно-грудной отдел позвоночника. Сколиоз, как правило, прогрессирует, и в сочетании с выраженным кифозом нередко приводит к неврологическим и сердечно-легочным осложнениям. Характерны псевдоартрозы трубчатых костей, особенно большеберцовых. Обычно эта патология врожденная. Тяжесть поражения различна: от умеренного искривления конечности до разрыва костей, требующего ампутации. Кроме того, возможна очаговая гипертрофия костей, их эрозивные и кистозные изменения.

Эндокринные нарушения проявляются акромегалией, сахарным диабетом, гипогонадизмом или, наоборот, преждевременным половым созреванием. Наблюдают недостаточность надпочечников, щитовидной железы, кретинизм, гиперпаратиреоидизм, но самой частой патологией считают феохромоцитому.

Возможны поражения сердечно-сосудистой системы (врожденные пороки сердца, гипертоническая болезнь; коарктация аорты, стеноз легочной артерии) и мочеполового тракта (фиброматоз мочевого пузыря, стеноз почечных артерий). У 10–20% взрослых диагностируют болезни легких, примерно у 10% — невриномы желудка и кишечника. К характерным проявлениям болезни относят диффузную хроническую гепатопатию.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

В пигментных пятнах определяются гигантские гранулы пигмента (макромеланосомы) и DOPA-положительные меланоциты.

Нейрофибромы — неинкапсулированные опухоли, в них определяется пролиферация веретенообразных клеток с ядрами волнистых очертаний, пролиферация фибробластических элементов, большое количество незрелых коллагеновых волокон, тонкостенные сосуды, остатки нервных пучков, тканевые базофилы. В стадии активного роста нейрофибром накапливаются кислые мукополисахариды.

По данным электронно-микроскопических исследований, основную массу клеток нейрофибром на ранних стадиях составляют шванноподобные клетки, на поздних — доминируют фибробласты и перineвральные клетки. Тканевые базофилы характеризуются выраженной внеклеточной дегрануляцией, вплоть до лизиса клеток. В плексиформной нейрофиброме выявляют гипертрофированные нервные стволики или отдельные нервные волокна, заключенные в муцинозный матрикс, в котором присутствуют участки пролиферации фибробластов и шванновских клеток, напоминающие обычную нейрофиброму.

Гистологические проявления необходимо дифференцировать от фибром, миом, невусов, что обычно не представляет больших затруднений.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагностическим критерием заболевания типа I считают наличие двух или более признаков из указанных ниже (ВОЗ, 1992 г.):

- шесть или более пятен цвета «кофе с молоком» диаметром более 5 мм в препубертатном периоде или диаметром 15 мм в постпубертатном периоде;
- две или более нейрофибромы любого типа либо одна плексиформная нейрофиброма;

- мелкие пигментные пятна в подмышечных и паховых областях, напоминающие веснушки;
- глиома зрительного нерва;
- два или более узелка Лиша (гамартом радужной оболочки);
- костные изменения: дисплазия крыла клиновидной кости, истончение кортикального слоя трубчатых костей с псевдоартрозом или без него;
- наличие нейрофиброматоза типа I у родственников первой степени родства (по этим критериям).

Нейрофибромы могут быть составной частью так называемого NAME-синдрома, проявляющегося:

- множественными пигментными невусами;
- пигментными пятнами типа веснушек;
- миксомами предсердия;
- миксоидными подкожными нейрофибромами.

Сочетание пигментных пятен с инфантилизмом, различными нарушениями обмена веществ и функций эндокринных желез (половых, гипофиза, надпочечников), а также с поражением вегетативной нервной системы рассматривают как один из вариантов болезни Реклингхаузена (синдром Лешке).

Описаны случаи сочетания признаков, свойственных нейрофиброматозу и синдрому Нунан:

- низкий рост;
- короткая шея;
- аномалии грудной клетки и позвоночника;
- крыловидная складка на шее;
- дефекты лица (гипертелоризм, птоз, антимонголоидный разрез глаз, эпикантус, косоглазие, миопия, микрогнатия, нарушение прикуса, аномалии ушей).

Возможны крипторхизм, нарушения менструального цикла, врожденные пороки сердца, в основном правых отделов. Характерен гирсутизм, у отдельных больных — низкий рост волос на затылке, деформация локтевых суставов, иногда кистей и стоп; у значительной части больных — умственная отсталость. Больные склонны к келоидным реакциям, периферическим лимфатическим отекам, повышенной растяжимости кожи.

При нейрофиброматозе типа I возможна пренатальная диагностика, а также предимплантационная диагностика в процессе проведения ЭКО для семейных пар с высоким риском передачи патологического гена [Verlinsky Y. et al., 2002].

Нейрофиброматоз типа II

Синонимы:

- центральный нейрофиброматоз;
- двусторонняя невринома слуховых нервов.

MIM. 101000

ЭТИОЛОГИЯ

Локус гена — *22q11.21–q13.1*. Развитие заболевания связано с инактивацией первичного продукта гена — шванномина (мерлина), предположительно тормозящего опухолевый рост на уровне клеточных мембран [Hanemann C.O. et al., 2006].

НАСЛЕДОВАНИЕ

Наследование аутосомно-доминантное, в половине случаев заболевание развивается в результате спонтанных мутаций.

Заболевание встречается среди представителей всех рас с частотой 1 на 35 000 населения.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

По клиническим проявлениям центральный нейрофиброматоз близок к классическому варианту, но отличается частотой и выраженностью симптомов, а также сроками их появления. Ведущий признак — двусторонняя невринома слухового нерва, развивающаяся практически у всех носителей гена и в большинстве случаев способствующая потере слуха в возрасте 20–30 лет. Из других симптомов наблюдают:

- эпилептиформные припадки;
- судороги;
- параличи;
- умственную отсталость;
- менингеальные симптомы, обусловленные локализацией неврином в головном и спинном мозге.

Кожные проявления могут быть минимальными. Пигментные пятна встречаются примерно у 42% больных, а нейрофибромы — у 19%. Более характерны болезненные, плотные и подвижные подкожные опухоли — невриномы (шванномы). Описано развитие множественных плексиформных шванном [Lim H.S. et al., 2004].

Узелки Лиша отсутствуют. Возможно раннее развитие катаракты.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Шванномы — инкапсулированные опухоли, состоящие из вытянутых веретенообразных клеток (шванновские клетки) и фибриллярного эозинофильного межклеточного матрикса. Участки скопления параллельных рядов клеток в виде частокола, отделенные друг от друга бесклеточным пространством, носят название зоны Антони А, при этом формируются характерные тельца Верокая. Участки отечной муцинозной стромы названы зоной Антони В.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз «нейрофиброматоз центрального типа» может быть поставлен при наличии одного из следующих критериев [ВОЗ, 1992]:

- рентгенологически подтвержденная двусторонняя невринома слухового нерва;
- двусторонняя невринома слухового нерва у родственника первой степени родства и наличие у пробанда какого-либо из признаков:
  - односторонняя невринома слухового нерва;
  - плексиформная нейрофиброма или сочетание двух иных опухолей: менингиома, глиома, нейрофиброма — независимо от их расположения;
  - любая внутричерепная или спинномозговая опухоль.

Дифференциальную диагностику проводят с другими формами нейрофиброматоза.

Возможна пренатальная диагностика нейрофиброматоза типа II, а также предимплантационная диагностика в процессе проведения ЭКО для семейных пар с высоким риском передачи патологического гена [Verlinsky Y. et al., 2002].

Другие типы нейрофиброматоза (по классификации В. Риккарди)

Основные симптомы нейрофиброматоза типа III, или смешанного нейрофиброматоза, — опухоли ЦНС, развивающиеся у большинства больных в 20–30 лет. Как правило, опухоли быстро прогрессируют. Пигментные пятна имеют большие размеры и меньшую интенсивность окраски, нейрофибромы менее многочисленны, узелки Лиша отсутствуют. Локализацию нейрофибром в области ладоней считают характерной и рассматривают как дифференциально-диагностический признак от центрального типа заболевания.

Нейрофиброматоз типа IV (вариантный) также сходен с центральным нейрофиброматозом, однако отличается более многочисленными кожными нейрофибромами, высоким риском развития глиомы зрительного нерва, нейролеммом и менингиом.

Особо выделяют сегментарный нейрофиброматоз (тип V). Для него характерно одностороннее поражение (нейрофибромы и/или пигментные пятна) какого-либо сегмента тела или его части. Полагают, что развитие этой формы нейрофиброматоза связано с соматической мутацией. О связи с классическим вариантом свидетельствует развитие его типичных проявлений у детей, больных сегментарным нейрофиброматозом. Клиническая картина может напоминать таковую при гемигипертрофии; выявляют:

- изолированный псевдоартроз конечности;
- изолированную глиому зрительного нерва;
- изолированную плексиформную нейрофиброму [Listernich R. et al., 2003].

При этом узелки Лиша обнаруживают ипсилатерально. Если они двусторонние, полагают, что данное состояние не отвечает критериям сегментарного нейрофиброматоза. Описан двусторонний сегментарный нейрофиброматоз.

При нейрофиброматозе типа VI нейрофибромы отсутствуют, имеются только пигментные пятна. Диагностика этого заболевания сложна, если не появляются новые случаи в последующих поколениях.

Поздний нейрофиброматоз (тип VII) возникает после 20 лет. По мнению В.М. Риккарди [1982], если процесс развивается в 3-й декаде жизни на одном участке тела или более, то он не ассоциирован с пигментными пятнами, узелками Лиша, псевдоартрозом и нарушением умственного развития. Семейные случаи неизвестны.

Своеобразие интестинального типа нейрофиброматоза — доминирование кишечных опухолей, возникающих у взрослых, и редкое обнаружение симптомов, свойственных классическому нейрофиброматозу.

Как отдельный тип рассматривают сочетание нейрофиброматоза с феохромоцитомой и карциноидом двенадцатиперстной кишки. Часто в качестве первого симптома выступает обтурационный гепатит.

ПРОГНОЗ

Прогноз для выздоровления неблагоприятный, его тяжесть определяется степенью вовлечения в процесс внутренних органов и систем. Со временем процесс прогрессирует под влиянием инфекций, травм, в период беременности и менопаузы. В 3–15% случаев возможно злокачественное перерождение опухолей. По данным F. Vogel, H. Dorn[1964], примерно 10% больных умирают от нейрофибросаркомы. Это указывает на необходимость диспансерного наблюдения больных и устранения канцерогенных факторов.

ЛЕЧЕНИЕ

Отдельные, наиболее крупные нейрофибромы могут быть удалены хирургически. Это показано главным образом при подозрении на злокачественный процесс. Однако после удаления нейрофибром, особенно плексиформных, нередки рецидивы.

Методика лечения включает препараты, влияющие на:

- дегрануляцию тканевых базофилов (кетотифен по 0,001–0,002 г 2 раза в день; при выраженном зуде дополнительно назначают фенкарол);
- пролиферацию клеточных элементов (ретиноиды по 1–1,5 мг/кг);
- снижение количества гликозаминогликанов во внеклеточном матриксе (гиалуронидаза по 64 УЕ через день, на курс 20–30 инъекций).

Продолжительность каждого курса лечения составляет около 3 мес.

Показано медико-генетическое консультирование. Риск унаследовать заболевание для детей больных составляет 50%, независимо от степени клинических проявлений у пробанда. При классическом варианте около 10% носителей гена могут не иметь клинических проявлений. При II типе заболевания пенетрантность более высокая.

Туберозный склероз

Синонимы:

- аденома сальных желез симметричная;
- болезнь Бурневилля–Прингля.

MIM. 191100; 191092

Туберозный склероз — системное заболевание, описанное Д.М. Бурневиллем в 1880 г. и Дж.Дж. Принглом в 1890 г. Характеризуется широким спектром признаков, к основным симптомам относят кожные ангиофибромы, эпилепсию и умственную отсталость.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Заболевание гетерогенное, его рассматривают как порок развития с участием эпителиальных и мезенхимальных структур кожи. Установлено сцепление с локусами *9q34* (*TSC1*), *11q14–11q23* и *16p13.3* (*TSC2*). Оба белка широко представлены в ткани головного мозга. Предположительно, белок гамартин (кодируется *TSC1*) подавляет рост опухолей, а туберин (кодируется *TSC2*) регулирует эндоцитоз и участвует в процессах клеточной дифференцировки [Muhammed K., Mathew J., 2007]. Опубликованы данные о наличии четвертого гена на хромосоме 12. Вероятно, значительная часть случаев заболеваний развивается вследствие новых мутаций, однако тщательное офтальмологическое обследование клинически здоровых родственников больных, использование компьютерной томографии черепа и урографии позволяет выявлять среди них носителей гена, что увеличивает долю семейных случаев заболевания. При спорадических случаях заболевания у больных в основном выявляют мутации в гене *TSC2*, что обусловливает большую степень выраженности неврологических проявлений.

Обнаружена повышенная чувствительность клеток больных туберозным склерозом к ионизирующей радиации, что может свидетельствовать о возможном дефекте в системе репарации ДНК.

НАСЛЕДОВАНИЕ

Наследование аутосомно-доминантное с вариабельной экспрессивностью, неполной пенетрантностью. 50–75% случаев рассматривают как результат новых мутаций. Частота заболевания составляет 5–7 случаев на 100 000 новорожденных.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Симптомы заболевания могут проявляться с рождения, однако чаще развиваются в первые годы жизни. Процесс постепенно прогрессирует, особенно в период полового созревания.

Изменения кожи многообразны; их наблюдают примерно у 80–90% больных туберозным склерозом. Симптомы представлены:

- ангиофибромами и фиброматозными очагами на лице;
- околоногтевыми фибромами;
- шагреневыми бляшками;
- гипомеланотическими пятнами;
- пигментными пятнами цвета «кофе с молоком».

Самые частые изменения — мелкие полушаровидные опухолевидные элементы величиной от булавочной головки до горошины (ангиофибромы), располагающиеся, как правило, симметрично, преимущественно в носогубных складках и на подбородке. В зависимости от выраженности сосудистого компонента, цвет элементов колеблется от нормального до насыщенно-красного или красновато-коричневого. На поверхности элементов много телеангиэктазий; кожа блестящая, гладкая, но может быть и веррукозной. У некоторых больных на коже лба, волосистой части головы и в области щек имеются крупные опухолевидные фиброматозные очаги, одиночные или множественные, мягкой или плотноватой консистенции и вариабельной окраски — от нормальной до светло-коричневой (рис 27-36).



Рис. 27-36. Туберозный склероз. Ангиофибромы и участок фиброматозного разрастания на коже лба.

Шагреневидные бляшки развиваются в первое десятилетие жизни примерно у 40% больных и представляют соединительнотканные невусы. Они имеют вид плоских, слегка возвышающихся очагов с пористой поверхностью типа «лимонной корки», располагающихся преимущественно в люмбосакральной области, цвета нормальной кожи или слабо пигментированных, единичных или множественных, мелких или достигающих 10 см и более в диаметре.

Часто встречаются под- и околоногтевые фибромы (опухоли Коенена), иногда достигающие значительных размеров; а также гипертрофические изменения десен, точкообразные вдавления на зубной эмали [Г.И. Суколин, 1997].

Гипомеланотические пятна обычно существуют с рождения; вероятно, это самый ранний кожный признак заболевания. Наиболее характерные из них имеют очертания листа, заостренные с одной стороны и закругленные с другой, бледно-сероватой или молочно-белой окраски. На светлой коже их видно только с помощью лампы Вуда. С течением времени пятна могут медленно репигментироваться. Диагностическое значение имеют только множественные элементы, особенно при сочетании их с эпилептиформными припадками.

Частота обнаружения пигментных пятен цвета «кофе с молоком» не отличается от таковой у здоровых лиц, но их сочетание с другими симптомами помогает поставить диагноз.

Крупные фиброматозные опухолевидные образования и шагреневидные очаги поражения часто сочетаются с умственной отсталостью.

Возможны системные изменения:

- поражения ЦНС:
  - судороги в период новорожденности;
  - эпилепсия;
  - внутримозговые обызвествления;
  - гигантоклеточная астроцитома;
  - гидроцефалия;

- поражения глаз:
  - нистагм;
  - факомы или гамартомы сетчатки, склонные к обызвествлению;
  - депигментированные участки на сетчатке;
  - ангиоидные полосы;
  - гипопигментированные пятна на радужной оболочке;
- изменения в почках:
  - кисты;
  - ангиолипомы;
  - фиброаденомы;
  - смешанные опухоли;
- заболевания печени;
- изменения в сердечной мышце (рабдомиома);
- изменения костной системы:
  - очаги склероза;
  - псевдокистозные изменения;
  - периостальные новообразования костной ткани;
- заболевания легких:
  - плевральные и легочные кисты;
  - лимфангиомы.

Кроме того, гамартомы обнаруживают в надпочечниках, печени, толстой кишке, поджелудочной железе, яичках, щитовидной железе. Описано сочетание с полипозом кишечника. В качестве проявления болезни может выступать спонтанный пневмоторакс.

Возможно сочетание туберозного склероза с нейрофиброматозом типа I [Wheeler P.G., Sadeghi-Nejad A., 2005; Kandt R.S., 2003].

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Гистологически собственно аденому сальных желез не обнаруживают. В ангиофибромах наблюдают разрастание соединительной ткани, пролиферацию мелких сосудов (преимущественно капиллярного типа) и расширение их просвета.

Соединительнотканные невусы при туберозном склерозе представлены коллагеномами. Эпителий обычно без особенностей, но может быть изменен по типу эпидермального невуса. Дерма утолщена вследствие гипертрофии коллагеновых волокон.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При постановке диагноза основываются на классической триаде признаков: ангиофибромы, эпилептиформные припадки и умственная отсталость; наличие этих симптомов облегчает и проведение дифференциальной диагностики. При стертой клинической картине у взрослых диагноз может быть поставлен на основании данных компьютерной томографии черепа. Однако офтальмоскопия, компьютерная томография, ультразвуковое исследование почек и рентгенография костей скелета не могут служить методами идентификации бессимптомных носителей патологического гена.

Симметричную аденому сальных желез дифференцируют от:

- трихоэпителиомы;
- сирингомы;
- синдрома базальноклеточных невусов;
- розовых угрей;
- синдрома Бирт–Хогг–Дуба.

Синдром Бирт–Хогг–Дуба относят к группе генодерматозов, характеризующихся повышенным риском развития доброкачественных и злокачественных

опухолей почек. Локус гена — *17p12–q11.2*, первичный продукт гена — белок фолликулин [Khoo S.K. et al., 2001]. Наследуется аутосомно-доминантно. Проявляется обычно у взрослых в молодом возрасте множественными мелкими папулезными высыпаниями на коже лица и верхней части туловища. Опухолевидные образования обычно телесного цвета, плотноватой консистенции, гистологически представлены фиброфолликуломами, триходискомами, реже — ангиофибромами. В подмышечных впадинах обнаруживают множественные папилломы (акрохордоны). Кистозные изменения в легких нередко приводят к спонтанному пневмотораксу [Schaffer J.V. et al., 2005].

Данные о сцеплении с указанными локусами рекомендуют использовать для пренатальной диагностики туберозного склероза. При пренатальной диагностике возможно проведение эхокардиографии для выявления рабдомиомы сердца.

ПРОГНОЗ

Прогноз для выздоровления неблагоприятный. При тяжелых системных изменениях высока летальность в детском и молодом возрасте от *status epilepticus*, сердечной, почечной или легочной недостаточности. Выраженность кожных изменений не влияет на риск вовлечения в процесс внутренних органов.

ЛЕЧЕНИЕ

Наиболее крупные элементы удаляют электрокоагуляцией, криодеструкцией, лазерным излучением. Наблюдали уменьшение размеров ангиофибром от тигазона*® (по 1 мг/кг). Может быть полезна дермабразия, ее следует проводить после стабилизации процесса. Длительно назначают антиконвульсивные препараты (например, фенитоин), периодически — средства, снижающие внутричерепное давление, нормализующие сердечный ритм при рабдомиоме сердца. Метод выбора при опухолях головного мозга — оперативное удаление.

Показано медико-генетическое консультирование.

Болезнь Стерджа–Вебера

Синонимы:

- синдром Краббе;
- нейроангиоматоз энцефалофациальный (*Neuroangiomatosis encephalofacialis*);
- ангиоматоз энцефалотригеминальный (*Angiomatosis encephalotrigeminalis*).

MIM. 185300

Заболевание описано В.А. Стерджем в 1879 г., П.П. Вебером — в 1922 г.

Болезнь Стерджа–Вебера — врожденная аномалия сосудов мозга, кожи и глаз, клинически проявляющаяся сосудистым невусом лица, эпилептиформными припадками, гемиплегией, умственной отсталостью и нарушением зрения.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Заболевание представляет собой врожденную дисплазию сосудов, вторично обусловливающую центральные церебральные и глазные проявления. Наличие семейных случаев, в том числе у однояйцевых близнецов, свидетельствует о роли генетических факторов. Все проявления болезни наблюдают не всегда, что затрудняет оценку частоты этого синдрома. M.D. Hayword и B.D. Bower [1960] обнаружили трисомию по хромосоме 22. Опубликованы данные о возможной роли нарушенной иннервации сосудов в развитии сосудистого невуса лица. На основании случаев сочетания синдромов Стерджа–Вебера и Клиппеля–Треноне некоторые авторы рассматривают синдром Стерджа–Вебера как вариант последнего.

НАСЛЕДОВАНИЕ

Предполагают аутосомно-доминантное наследование.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание существует с рождения или проявляется в первые месяцы жизни. Встречается одинаково часто у лиц обоего пола. Основные признаки: кожный сосудистый невус (*Naevus flammeus*), ангиоматоз головного мозга и глаз. Кожные изменения локализуются в основном на лице в зоне иннервации тройничного нерва, преимущественно I и II ветвей, они обычно односторонние, располагаются чаще справа, иногда в центре, могут распространяться на кожу волосистой части головы, шеи, туловища вплоть до поражения всего кожного покрова. Иногда поражается слизистая оболочка полости рта. Невусы чаще крупные, яркого или темно-красного цвета, их поверхность гладкая, но может быть кавернозно-туберозной. В области невуса возможно развитие прогрессирующей гипертрофии мягких тканей и костей.

Наблюдают и другие изменения кожи:

- гипо- и гиперпигментные пятна цвета «кофе с молоком»;
- невоидные образования;
- нейрофибромы.

Патология глаз характеризуется появлением телеангиэктазий на сетчатке, с течением времени может развиться отслойка сетчатки, гидрофтальмия, мегалокорнеа и вторичный буфтальм. Ангиоматоз глаз приводит к глаукоме и слепоте.

Поражение ЦНС вследствие ангиоматоза головного мозга приводит к эпилептиформным припадкам, гемипарезам и параличам, описаны атрофические изменения и развитие умственной отсталости. На рентгенограмме выявляют характерные внутричерепные участки обызвествления в виде извитых лентовидных полос, повторяющих очертания поверхности мозга.

Риск развития глазных и неврологических проявлений особенно высок при локализации *naevus flammeus* в зоне иннервации глазной ветви тройничного нерва [Мордовцев В.Н. и др., 1995; Суколин Г.И., 1997].

В редких случаях возможен ангиоматоз других органов.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании обнаруживают эктазию тонкостенных сосудов поверхностного сосудистого сплетения, расширенные просветы заполнены эритроцитами. В типичных поверхностных элементах стенки сосудов не утолщены, пролиферации сосудов не обнаруживают. Однако в редких случаях возможно сочетанное развитие кавернозной гемангиомы и вторичных ангиоматозных изменений.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Болезнь диагностируют при наличии сосудистого невуса в зоне иннервации тройничного нерва в сочетании с глазными и неврологическими проявлениями. Необходима консультация окулиста, проведение электроэнцефалографии, рентгенографии и компьютерной томографии черепа, по показаниям — ангиографии.

При рентгенологическом обследовании выявляют характерные внутричерепные обызвествления в виде извитых лентовидных полос, повторяющих структуру поверхности мозга.

Болезнь Стерджа–Вебера дифференцируют в первую очередь от синдрома Гиппеля–Линдау, также представляющего аномалию развития сосудов в зоне иннервации V пары черепных нервов. Для синдрома Гиппеля–Линдау характерен капиллярный ангиоматоз сетчатки, высокий риск развития опухолей и кистозных образований головного мозга, главным образом мозжечка, реже — внутренних органов. Ген синдрома *VHL* локализован на хромосоме 3. Отмечена корреляция характера мутации (например, полная делеция гена, замена отдельных аминокислот) и фенотипа, а именно — органа-мишени для развития опухолей. В зависи-

мости от фенотипа (гемангиобластомы сетчатки и ЦНС, почечно-клеточный рак, феохромоцитома, опухоли поджелудочной железы) выделяют несколько клинических форм синдрома: 1, 2a, 2B, 2C [Abbott M.A. et al., 2006]. Синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу. Описаны родословные с рецессивным типом наследования. В отличие от синдрома Стерджа–Вебера, сосудистый невус лица встречается редко, развивается позже (в 10–20 лет), проявляется главным образом глазными симптомами (ухудшение зрения, отслойка сетчатки, катаракта, глаукома). Признаки поражения нервной системы появляются обычно у взрослых, доминируют мозжечковые проявления. Течение более благоприятное, чем течение синдрома Стерджа–Вебера, тем не менее прогноз серьезный.

ПРОГНОЗ

Прогноз неблагоприятный. Течение заболевания прогрессирующее, с ухудшением при травмах черепа и инфекциях. Летальный исход в большинстве случаев наступает в молодом возрасте.

ЛЕЧЕНИЕ

Назначают симптоматическое лечение. Рекомендуют дермабразию, криотерапию. Опубликованы данные об эффективности воздействия лазерного излучения.

Невобазалиоматоз

Синонимы:
- синдром базальноклеточного невуса;
- синдром невоидной базальноклеточной эпителиомы;
- синдром Горлина–Гольтца;
- синдром Nomland.

MIM. 109400, 601309.

Описан G.W. Binkley и H.H. Johnson [1951], Р. Горлиным и Р.В. Гольцем [1960].

Заболевание генетически детерминированное, представляет сочетание невоидных базальноклеточных эпителиом (базальноклеточного рака кожи) с разнообразными пороками развития скелета, глаз и нервной системы.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Локусы патологических генов: *9q22.3*, *9q31* [Pruvost-Balland C. et al., 2006]. Недостаток первичного продукта гена — белка-рецептора PTCH на поверхности клеток — приводит к нарушению клеточного роста и дифференцировки, развитию опухолей, в первую очередь опухолей кожи. Выявлен высокий уровень спонтанных сестринских обменов хроматид; низкая способность к репарации ДНК, поврежденной рентгеновскими лучами, а у части больных — и ультрафиолетовыми лучами.

НАСЛЕДОВАНИЕ

Наследование аутосомно-доминантное с высокой пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Основной признак — наличие базалиом, развивающихся в раннем детском возрасте, а иногда существующих с рождения. Опухоли обычно множественные (иногда до нескольких сотен), мелкие, цвета нормальной кожи или желтовато-коричневатые, округлых очертаний, полушаровидной или слегка уплощенной формы, незначительно возвышающиеся над уровнем кожи. Их поверхность гладкая, иногда с просвечивающими телеангиэктазиями. Базалиомы могут иметь вид пигментированных пятен, напоминающих меланоцитарные невусы (рис. 27-37). Наиболее частая локализация высыпаний — лоб, веки, нос, щеки; однако высыпа-



Рис. 27-37. Синдром базальноклеточного невуса.

ния бывают и на туловище, в подмышечных впадинах, на волосистой части головы, на ладонях. На шее и в подмышечных впадинах базалиомы могут быть на ножке (Мордовцев В.Н. и др., 2004).

Характерен «дискератоз» ладоней и подошв с наличием множественных мелких углублений на ладонях и подошвах, величиной с булавочную головку, под которыми при гистологическом исследовании обнаруживают базальноклеточную эпителиому. Возможны и другие кожные изменения, в частности липомы, эпидермальные кисты и милиарные кисты.

Характерное поражение костной системы — множественные одонтогенные кисты верхней и нижней челюсти, нередко сопровождающиеся болезненностью и отечностью пораженной области. Возможно злокачественное перерождение эпителия, выстилающего кисты. Нередки аномалии ребер, лицевого черепа (выдающиеся лобные бугры, широкая переносица, прогнатизм), сколиоз и кифоз, сращение позвонков, *spina bifida* [Karthiga K.S. et al., 2006].

Наблюдают врожденную гидроцефалию, кальцификацию мозговых оболочек, недоразвитие мозолистого тела, медуллобластомы и умственную отсталость.

Характерны такие изменения органов зрения, как дистопия углов глаз, гипертелоризм, кальцификация сосудистой оболочки, косоглазие, катаракта и врожденная слепота.

Возможны поражения других органов и систем, в частности кистозные и фиброзные изменения почек, легких и яичников.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Базалиомы при данном синдроме идентичны известным морфологическим типам базальноклеточного рака кожи.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают при наличии множественных базалиом в сочетании с поражением костной системы, ЦНС, глаз или других пороков развития. Распознаванию слабо выраженных форм помогает семейный анамнез.

ПРОГНОЗ

Прогноз для выздоровления неблагоприятный. Обычно до периода полового созревания больных базалиомы не отличаются агрессивным ростом. С течением времени размеры опухолей постепенно увеличиваются и достигают 1,5 см в диаметре и более. Появление изъязвлений — неблагоприятный прогностический признак. Повышенную склонность к злокачественному течению невоидных базалиом связывают с хромосомными аберрациями и иммунодефицитом.

ЛЕЧЕНИЕ

Рекомендуют удаление опухолей с помощью электрокоагуляции, жидкого азота, хирургическим путем, мазями (омаиновой, проспидиновой, 5-фторурациловой). Рентгеновские лучи применять не рекомендуют. При обнаружении иммунодефицита проводят иммунокоррекцию. Отмечен положительный эффект ретиноидов. Больным необходимо диспансерное наблюдение дерматолога и онколога. Необходима защита от солнечных лучей.

Нейрокожный меланоз

MIM. 249400

Описан J. Rokitansky (1861).

Характеризуется наличием врожденных гигантских меланоцитарных невусов и неврологическими проявлениями, связанными с локализацией доброкачественных или злокачественных опухолей, преимущественно меланоцитарных, в ЦНС (лептоменингеальный меланоз).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология и патогенез не выяснены. Предполагают наличие аутосомно-доминантного летального гена. Больные выживают вследствие возникновения мозаицизма, объясняемого ранней соматической новой мутацией. При цитогенетических исследованиях нередко выявляют поломки хромосом.

Вероятно, в процессе развития плода нарушается миграция меланоцитов из нервного валика, и они накапливаются в ЦНС и коже.



Рис. 27-38. Нейрокожный меланоз.

НАСЛЕДОВАНИЕ

Большинство случаев заболевания спорадические. Описаны семейные случаи.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

С рождения имеется гигантский пигментный невус от темно-коричневого до черного цвета, нередко с неровной, бугристой поверхностью, обычно покрытый волосами. Наиболее частая локализация — пояснично-крестцовая область, верхняя часть спины, затылочная область (рис. 27-38). Как правило, на верхних и нижних конечностях, туловище и голове встречаются изолированные невусы меньшего размера [Мордовцев В.Н. и др., 2004; Суколин Г.И., 2007].

Неврологические проявления обусловлены утолщением оболочек мозга с развитием гидроцефалии или связаны с ростом в мозговых оболочках злокачественной меланомы или других меланоцитарных и немеланоцитарных опухолей. В задней черепной ямке нередко возникают меланотические кисты. Первые неврологические симптомы, связанные с повышенным внутричерепным давлением, развиваются на 1-м году жизни. Затем возможна задержка психомоторного развития, судороги, различные чувствительные и двигательные неврологические расстройства, а также поражение черепных нервов [Heffel D.F., Thaller S., 2005].

Описано сочетание с пигментными пятнами цвета «кофе с молоком» и изолированными нейрофибромами. Из других невусов встречаются невус Ота и голубой невус.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Гистологически невусы при этом синдроме не отличаются от врожденных меланоцитарных невусов.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают на основании клинических проявлений и данных специальных исследований. Цитологическое исследование выявляет меланоциты в спинномозговой жидкости. Магнитно-резонансная томография с контрастированием позволяет обнаружить утолщение оболочек мозга.

ПРОГНОЗ

Малигнизация одного или более невусов наступает обычно в детском возрасте. Высок также риск развития опухолей ЦНС, включая первичную злокачественную меланому [Bett B.J., 2005].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение неврологических проявлений симптоматическое, иногда приходится прибегать к вентрикуло-перитонеальному шунтированию. Основное внимание следует уделять профилактике развития меланомы в гигантских невусах. Зарубежные авторы предлагают их радикальное иссечение с последующей пластикой полнослойными кожными лоскутами, полученными методом растяжения кожи с помощью специальных экспандеров, но эту методику в настоящее время следует считать экспериментальной [Earle S.A., Marshall D.M., 2005].

Болезнь Дауна

Синоним — монголизм.

Синдром Дауна — хромосомное заболевание, описанное Дж. Дауном в 1866 г.

Характеризуется своеобразным внешним видом (дисморфией) больных, олигофренией, разнообразными системными и кожными изменениями.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Большинство больных имеет 47 хромосом с трисомией по хромосоме 21. Иногда болезнь обусловлена транслокацией хромосомы 21, в редких случаях обнаруживают мозаицизм [Casado A. et al., 2007]. Описан синдром с 45 хромосомами. Механизм фенотипического проявления трисомии неясен. Вероятно, клинические проявления обусловлены дозой гена, однако дефектные гены не определены [Olson L.E. et al., 2004].

Встречается в среднем с частотой 1 случай на 700 новорожденных. Риск повышается с возрастом матери.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Больные отличаются характерной внешностью:

- грубые черты лица;
- косой разрез глаз;
- маленькие, низко посаженные уши;
- толстые губы, особенно нижняя;
- готическое нёбо;
- гипоплазия нижней челюсти;
- высунутый утолщенный складчатый язык;
- короткая шея;
- низкий рост;
- короткие руки с широкой кистью и толстыми пальцами;
- толстые ноги и туловище.

К характерным признакам болезни Дауна относят изменения дерматоглифики: поперечная складка ладоней, высокое расположение добавочного трирадиуса «*t*».

Изменения кожи многообразны. Они не служат патогномоничными признаками, однако помогают распознать этот синдром. Наиболее частые изменения

кожи — нарушения кератинизации. У детей кожа мягкая, но с возрастом она становится сухой, огрубевшей, наблюдают ладонно-подошвенные кератозы, ихтиоз и комплекс сосудистых изменений: акроцианоз, мраморность кожи, ангиомы и телеангиэктазии. По данным некоторых авторов, больные склонны к экзематозным реакциям и микозам. Описаны эритематозные фолликулярно-папулезные высыпания, располагающиеся преимущественно на себорейных участках грудной клетки; последние рассматривают как вариант себореидов. У многих больных обнаруживают центрофациальную эритему, блефарит, хейлит, трещины в углах рта, периодонтит. Вероятно, хейлит возникает вследствие постоянного травмирования или хронической вялотекущей инфекции.

Зубы прорезываются поздно, возможны дистрофические изменения зубов и волос. Волосы тонкие, поредевшие, рано наблюдают поседение, повышена частота круговидного облысения. Нередко отмечают тотальную алопецию. Возможен очаговый гипертрихоз.

К своеобразным маркерам относят периорбитальную сирингому, особенно у женщин. Предположительно, повышена частота встречаемости таких заболеваний кожи, как пигментные невусы, витилиго, пигментные пятна цвета «кофе с молоком», а также серпигинозный перфорирующий эластоз.

Возможны самые разнообразные заболевания внутренних органов (врожденные пороки сердца, гормональная недостаточность, особенно гормонов щитовидной железы, надпочечников, половых желез). Нередки иммунные дефекты, по-видимому, обусловливающие повышенную частоту злокачественных заболеваний, в первую очередь заболеваний крови, а также подверженности инфекциям, особенно в процессе цитостатической терапии по поводу болезней крови.

ДИАГНОЗ

Болезнь Дауна диагностируют по характерному внешнему виду больных, наличию олигофрении и данных кариотипирования.

ПРОГНОЗ

Прогноз неблагоприятный. Прогноз для жизни зависит от системной патологии, в первую очередь от врожденных пороков сердца и повышенного риска развития лейкемии. Указывают на возможную повышенную токсичность цитостатических препаратов вследствие нарушений их метаболизма.

ЛЕЧЕНИЕ

Специфических методов лечения основного заболевания нет. При изменениях кожи назначают лечение в соответствии с характером поражения.

Для профилактики рождения больного ребенка проводят цитогенетическое обследование родителей. Всем беременным старше 35 лет показано исследование на биохимические и ультразвуковые маркеры синдрома Дауна, по показаниям — амниоцентез для кариотипирования плода [Барашнев Ю.А. и др., 2004].

Акропатия язвенно-мутилирующая семейная

Синонимы:

- синдром Тевенара;
- наследственная сенсорная нейропатия Денни–Брауна;
- семейный акроостеолиз.

Язвенно-мутилирующая семейная акропатия — редкий семейный синдром, описанный А. Тевенаром в 1942 г.

Проявляется безболезненными язвенно-гиперкератотическими изменениями дистальных отделов конечностей, чаще ног, деформациями кистей и стоп, акроостеолизом и ограничением подвижности в суставах.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология и патогенез не выяснены. Заболевание гетерогенное. В разных семьях с аутосомно-доминантным наследованием обнаружено сцепление с генами на хромосомах *9q22.1–22.3* (тип I) и *3q13–q22* [тип IIB; Auer-Grumbach M. et al., 2000]. Встречаются семьи, в которых не выявляется сцепление с указанными генами. Предполагают существование других генов, мутации которых приводят к аналогичным клиническим проявлениям [Auer-Grumbach M., 2003].

Вероятно, развитие язв связано с дегенерацией задних корешков спинного мозга и соответствующих спинномозговых ганглиев.

НАСЛЕДОВАНИЕ

Наследуется преимущественно по аутосомно-доминантному типу. Описаны случаи с аутосомно-рецессивным наследованием и спорадические случаи.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание развивается в детстве, сочетается с другими врожденными уродствами. Описаны случаи позднего начала болезни. Поражаются преимущественно нижние конечности. Процесс в большинстве случаев двусторонний. Характерно наличие гиперкератоза в местах наибольшего давления (на пятке, у основания I и V пальцев), где формируются глубокие трофические безболезненные язвы неправильных очертаний, с плотными отвесными краями, вялым дном, покрытым некротическим налетом. Характерны расстройства чувствительности с исчезновением температурной и болевой чувствительности при сохранении глубокой чувствительности. Со временем развивается деформация стопы, гипотония мышц и акроостеолиз. Возможна спонтанная ампутация пальцев. Нередко выявляют *spina bifida occulta*. Пяточные (ахилловы) рефлексы не вызываются или выражены слабо (Суколин Г.И., 1997).

Кожа цианотичная, влажная, ногти дистрофичны, присоединяется хроническая паронихия с частыми рецидивами, повышена склонность к онихомикозам.

Возможно прогрессирующее снижение слуха вплоть до развития неврогенной глухоты [Auer-Grumbach M. et al., 2003].

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают при сочетании безболезненных язв, преимущественно на стопах в зоне давления, акроостеолиза и расстройства чувствительности по псевдосирингомиелитическому типу. Возможна молекулярно-генетическая диагностика.

Язвенно-мутилирующую семейную акропатию дифференцируют от других видов сенсорной нейропатии, сирингомиелии, лепры, а также от псевдосирингомиелической акропатии (синдром Бюро–Барьера), не имеющей семейного характера, развивающейся преимущественно у мужчин старше 30–40 лет и не сопровождающейся врожденными аномалиями. Вероятно, развитию процесса в основном способствует алкоголизм.

ПРОГНОЗ

Течение заболевания хроническое, медленно прогрессирующее.

ЛЕЧЕНИЕ

Рекомендуют препараты, улучшающие трофику: ангиотрофин®, алоэ*, спленин*, неостигмина метилсульфат, аевит* и другие витамины; наружно — солкосерил*, метилурациловую* мазь, висмута субгаллат (дерматоловую мазь*).

Показано медико-генетическое консультирование.

Синдром эпителиального невуса

Синонимы:
- синдром Шиммельпенинга–Фейерштайна–Мимса;
- синдром эпидермального невуса.

MIM. 163200, 165630, 308050, 137550, 176920

В 1957 г. Г.В. Шиммельпенинг описал ассоциацию невуса сальных желез с эпилепсией, умственной отсталостью и патологией глаз; в 1962 г. R.C. Feuerstein и Л.К. Мимс описали сочетание невуса сальных желез, эпилепсии и слабоумия.

Синдром эпителиального невуса — редко встречающийся синдром, характеризующийся комплексом дефектов развития, включающим эпидермальный или органоидный невус, аномалии скелета, ЦНС и сосудов.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология и патогенез неясны. Заболевание рассматривают как вариант гамартомы. В процесс вовлечены производные эктодермы и мезодермы, а в некоторых случаях и энтодермы. Предполагают наличие аутосомно-доминантного летального гена. Больные выживают вследствие возникновения мозаицизма, объясняемого или ранней соматической новой мутацией, или однонитчатой мутацией. Выявлен локус патологического гена (*NSDHL*) при CHILD-синдроме — *Xq28*; первичный продукт гена — фермент, участвующий в биосинтезе холестерина [Kim C.A. et al., 2005].

НАСЛЕДОВАНИЕ

Синдромы Шиммельпенинга и *naevus comedonicus* спорадические. Синдром пигментированного волосатого невуса и синдром Протея объясняют парадоминантным наследованием.

CHILD-синдром наследуется Х-сцепленно доминантно, плоды мужского пола погибают внутриутробно. Большинство случаев синдрома спорадические, описаны семейные случаи [Bittar M. et al., 2006].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание проявляется с рождения или развивается в первые месяцы жизни.

Для кожных изменений характерно наличие на туловище или конечностях эпидермального невуса, обычно систематизированного, или *naevus sebaceus* на лице и волосистой части головы (рис. 27-39, 27-40). Невусы четко очерченные, обычно веррукозные, чаще линейно расположенные, цвета нормальной кожи, желтоватые или желтовато-коричневатые, в большей или меньшей степени возвышаются над уровнем кожи. Волосы в их зоне разрежены или отсутствуют [Мордовцев В.Н. и др., 2004].

Систематизированный эпидермальный невус (как правило, эпидермолитический) занимает большую площадь поверхности тела, нередко он двусторонний и имеет причудливые очертания в виде шелушащихся гиперкератотических полос и завитков.

Отмечают непостоянные кожные симптомы:
- множественные меланоцитарные невусы;
- пигментные пятна цвета «кофе с молоком»;



Рис. 27-39. Систематизированный эпидермальный невус.



Рис. 27-40. Сальный невус Ядассона.

- очаги депигментации;
- воспалительный линейный невус.

Аномалии сосудистой системы характеризуются наличием гемангиом кожи, головного и спинного мозга. Возможны врожденные пороки сердца. Особенно характерны различные ангиодисплазии, в частности аневризмы.

Патология ЦНС наиболее выражена при локализации невуса на лице и волосистой части головы. Кроме того, наблюдают дисплазию органов зрения и деформации скелета.

На основании клинической картины, гистологических и генетических особенностей в настоящее время из обобщенного синдрома эпителиального невуса выделяют несколько самостоятельных нозологических форм.

- Синдром Шиммельпенинга, для которого характерно сочетание невуса сальных желез (*Naevus sebaceus Jadassohn*) с:
  - атрофическими изменениями головного мозга;
  - умственной отсталостью;
  - припадками;
  - утолщением костей черепа;
  - дисплазией органа зрения;
  - колобомой;
  - липодермоидным поражением конъюнктивы.
- Синдром комедонового невуса — сочетание особого органоидного невуса эпителиальной природы — *naevus comedonicus* — с катарактой, церебральными и скелетными аномалиями.
- Синдром пигментированного волосатого невуса, включающий невиформный меланоз (невус Бекера), ипсилатеральную гипоплазию молочной железы и дефекты опорно-двигательного аппарата, в частности сколиоз.
- Синдром Протея, чаще встречающийся у лиц мужского пола, характеризующийся систематизированным эпидермальным невусом и множеством других непостоянных признаков:
  - частичным гигантизмом кистей и стоп (асимметричной макродактилией);
  - макроцефалией;
  - гемигипертрофией;
  - церебриформной гиперплазией тканей стоп;
  - гемангиомами;
  - кистозными лимфангиомами;
  - липомами;
  - соединительнотканными невусами.

В 55% случаев наблюдают умственную отсталость, часто кистозное поражение легких, возможен пневмоторакс. Повышен риск развития новообразований внутренних органов [Cohen M.M. Jr., 2005].

- CHILD-синдром, встречающийся только у девочек. Ассоциированный невус клинически выглядит как диффузный воспалительный ихтиозиформный невус, занимает большую площадь поверхности тела, имеет склонность к унилатеральному краевому расположению и тропизм к складкам (птихотропизм). Помимо этого, в различной степени выражена гипоплазия ипсилатеральных конечностей и гипоплазия (вплоть до аплазии) внутренних органов, расположенных на стороне невуса.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

В эпидермальных невусах обнаруживают гиперкератоз различной степени выраженности, папилломатоз и акантоз. Зернистый слой утолщен. Базальный слой нередко гиперпигментирован. Иногда в зоне эпидермальных невусов отмечают также гиперплазию элементов дермы, в частности сосудов, сальных и апокриновых потовых желез.

Nevus sebaceus — сложный порок развития. В процесс вовлекаются не только сальные железы и волосяные фолликулы, но и эпидермис и другие структуры дермы. Нередко с возрастом в невусах развивается сосочковая сирингоцистаденома или трихобластома.

В комедоновых невусах выявляют заполненные роговыми массами инвагинации эпидермиса, в просвет которых могут открываться протоки атрофичных сальных желез или волосяные фолликулы. Характерна выраженная воспалительная реакция в дерме с последующим рубцеванием.

При воспалительном линейном невусе определяется псориазиформная гиперплазия эпидермиса, гиперкератоз и очаговый паракератоз. В дерме — умеренная воспалительная реакция.

Невус Беккера

Выявляют гиперпигментацию базального слоя, акантоз и гипертрихоз. Нередко наблюдают сочетание с подлежащей гладко-мышечной гамартомой, описаны изменения коллагеновых волокон в области невуса, что дает основание считать его органоидным невусом.

При CHILD-синдроме эпидермальный невус имеет микроскопические признаки верруциформной ксантомы.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливают при наличии эпидермального или органоидного невуса в сочетании с сосудистой, неврологической и костной патологией, а также на основании данных гистологического исследования.

ПРОГНОЗ

Прогноз зависит от степени поражения внутренних органов. В редких случаях возможно развитие злокачественных новообразований в области невусов (особенно *naevus sebaceus*).

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение симптоматическое. Невусы могут быть удалены хирургически, с помощью аргонового лазера и электродеструкции. Больные с локализацией эпидермального или сальножелезистого невуса на голове подлежат обследованию для выявления возможных неврологических, глазных и сердечно-сосудистых нарушений, а также скелетных аномалий. Следует избегать воздействия раздражающих и канцерогенных факторов.

Атаксия-телеангиэктазия

Синоним — синдром Луи-Бар.

MIM. 208900

Атаксия-телеангиэктазия — редкое системное заболевание, характеризующееся мозжечковой атаксией и кожно-глазными телеангиэктазиями, хромосомной нестабильностью, комбинированным иммунодефицитом, подверженностью к инфекциям и повышенным риском развития опухолей.

Первые сообщения об этом заболевании были сделаны L. Syllaba, K. Henner в 1926 г. и Д. Луи-Бар в 1941 г. В 1958 г. E. Boder и R.P. Sedwick выделили синдром как особую нозологическую единицу, добавив к описанным ранее симптомам третий основной признак — рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей и легких, подчеркнув его семейный характер, и предложили название «*ataxia-teleangiectasia*».

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология и патогенез не выяснены. Ген *ATM* локализован на *11q22–23*. С помощью метода гибридизации клеток доказана генетическая неоднородность атаксии-телеангиэктазии с наличием как минимум пяти групп комплементации. Выявлена нестабильность генома вследствие дефекта репарации ДНК: первичный продукт гена — фермент из группы протеин-киназ, участвующих в этом процессе [Lavin M.F. et al., 2006].

Обнаружена повышенная частота спонтанных разрывов хромосом, сестринских хроматидных обменов и других хромосомных аберраций, высокая степень чувствительности к ионизирующей радиации, что используют для идентификации носителей гетерозиготных аллелей в семьях больных. В плазме больных выявлен кластогенный фактор, под влиянием которого в культуре нормальных лимфоцитов, стимулированных фитогемагглютинином, повышается частота разрывов хромосом. Этот фактор выявляют и в среде, где культивировали фибробласты от больных, а также в амниотической жидкости женщин с плодом, имеющим ген атаксии-телеангиэктазии. По литературным данным, гипотеза о первичном дефекте тканевой дифференцировки подтверждается ассоциацией заболевания с повышенным уровнем альфа-фетопротеина.

НАСЛЕДОВАНИЕ

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Встречается с частотой 1 на 400 000 новорожденных. По литературным данным, носители гетерозиготных аллелей составляют 1% общей популяции [Lavin M.F. et al., 2006].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Основные признаки болезни: прогрессирующая мозжечковая атаксия и кожно-конъюнктивальные телеангиэктазии. Первый признак — атаксия, развивающаяся в раннем детском возрасте. Постепенно проявляются такие симптомы, как дизартрия и окуломоторная апраксия. Дегенеративные изменения ЦНС, как правило, приводят к тяжелой инвалидности к 10-летнему возрасту.

Телеангиэктазии появляются позже, обычно в 4–6 лет, хотя и могут возникать и в первые месяцы жизни. Они наиболее выражены на открытых участках тела, появляются сначала на конъюнктиве глаз, потом — на коже лица, а с течением времени — и на других участках кожного покрова (шея, локтевые сгибы, предплечья, подколенные ямки, тыльная сторона кистей и стоп), могут быть на слизистых оболочках. Мелкоочаговые гипер- и гипопигментации, а также атрофические изменения придают очагам поражения пойкилодермический характер. Возможен частичный альбинизм. Кроме того, наблюдают сухость кожных покровов, фол-

ликулярный кератоз, а также пятна цвета «кофе с молоком» и себорейный дерматит.

У значительной части больных с возрастом развивается прогрессирующая умственная отсталость.

Комбинированный иммунодефицит проявляется высокой частотой рецидивирующих инфекций, преимущественно инфекций органов дыхания. У больных обнаруживают снижение содержания иммуноглобулинов, особенно класса А, и нарушение клеточного иммунитета. Может развиваться генерализованная лимфаденопатия и гепатомегалия.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Гистологические изменения неспецифичны. Обнаруживают гиперкератоз, повышенное содержание пигмента в эпидермисе, в дерме — расширение капилляров с периваскулярной инфильтрацией из нейтрофилов и лимфоцитов.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагностика основана на сочетании трех основных признаков:

- мозжечковой атаксии;
- телеангиэктазий;
- комбинированного иммунодефицита.

Атаксию-телеангиэктазию дифференцируют в первую очередь от:

- пигментной ксеродермы;
- пойкилодермии Ротмунда–Томсона;
- синдрома Блума;
- синдрома Коккейна;
- врожденного дискератоза.

Возможна пренатальная диагностика, в том числе молекулярная [Mancebo E. et al., 2005].

ПРОГНОЗ

Течение заболевания прогрессирующее. Прогноз неблагоприятный вследствие тяжело протекающих легочных инфекций и повышенного риска злокачественных опухолей. В большинстве случаев развиваются опухоли лимфоретикулярной ткани, однако опухоли эпителиальной природы также встречаются с повышенной частотой. Риск развития опухолей повышен и в семьях больных у носителей гена. Предположительно, примерно 5% больных, умирающих от рака до 45-летнего возраста, могут быть гетерозиготными по гену, обусловливающему атаксию-телеангиэктазию (*ATM*). В частности, это доказано для семейных случаев рака молочной железы [Walsh T., King M.C., 2007].

ЛЕЧЕНИЕ

Назначают общеукрепляющие средства, неспецифическую иммунотерапию, переливание плазмы крови, по показаниям — антибиотики. В настоящее время проводят клинические исследования по длительной терапии антиоксидантами широкого спектра действия (тиоктовая кислота) и никотинамидом [Lavin M.F. et al., 2006].

Рентгеновские лучи для лечения злокачественных опухолей применять нельзя.

27.6. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Кожа гиперэластическая (синдром Черногубова–Элерса–Данлоса, десмогенез несовершенный)

Гиперэластическая кожа — гетерогенное наследственное заболевание соединительной ткани, обусловленное недостаточным синтезом коллагена, проявляющееся гиперрастяжимостью и повышенной ранимостью кожи, ломкостью сосудов, гипотонией мышц, связочного аппарата, чрезмерной подвижностью суставов.

J. Van Meekeren наблюдал заболевание в 1682 г., W. Kopp — в 1888 г.; первое детальное описание принадлежит А.Н. Черногубову (1891). И.И. Лелис [1972] справедливо предложил называть болезнь синдромом Черногубова–Элерса–Данлоса, а не синдромом Элерса–Данлоса (как принято в зарубежной литературе) в связи с тем, что эти авторы описали заболевание позднее — в 1901 и 1908 годах соответственно.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология и патогенез установлены частично. Ранее выделяли 11 типов заболевания [McKusick V.A., 1986]. Типы 1–4 наследуют по аутосомно-доминантному типу (локусы дефектных генов — 17q21.31–q22, 2q31, 9q34.2–q34.3, 6p21.3); тип 5 — Х-сцепленно рецессивно; тип 6 — по аутосомно-рецессивному типу (генный локус — 1p36.3–p36.2); тип 7 — по аутосомно-рецессивному и аутосомно-доминантному типу (локусы генов — 12p13, 7q22.1, 17q21.31–q22); тип 8 — по аутосомно-доминантному типу; тип 9 — Х-сцепленно рецессивно (в настоящее время рассматривают как форму вялой кожи); тип 10 — по аутосомно-рецессивному и тип 11 — по аутосомно-доминантному типу [Rahman N. et al., 2003; Teare M.D., Barrett J.H., 2005; Malfait F. et al., 2006].

Шесть типов заболевания по более поздней классификации P. Beighton и соавт. [1998]:

- классический (объединяет тип 1 и 2 по старой классификации);
- преимущественная гипермобильность суставов (ранее тип 3);
- сосудистый (ранее тип 4);
- тяжелый кифосколиоз (ранее тип 6);
- артрохалазия (ранее типы 7А и 7В);
- дерматоспараксис (ранее тип 7С).

Остальные 6 типов старой классификации отнесены в группу «неуточненных форм».

При некоторых формах заболевания предполагают или выявляют первичный биохимический дефект. Так, при классическом типе заболевания обнаружены нарушения синтеза и структуры коллагена типа 5 [Malfait F. et al.,2006]. A. Yamakage и соавт. [1985] указали на возможную патогенетическую роль нарушения соотношения гиалуроновая кислота/протеогликаны со значительным повышением содержания гиалуроновой кислоты; ее синтез в культуре фибробластов повышен. При типе 4 заболевания выявлена недостаточность продукции коллагена 3-го типа и его структурные аномалии [Aumailley M. et al., 1980], типе 6 — недостаточность лизилгидроксилазы [Krieg T. et al., 1979]; типе 7 — нарушение превращения проколлагена 1-го типа в коллаген [Halila R. et al., 1986; Byers P.H., Duvic M., Atkinson M. et al., 1997]; типе 10 — недостаточность фибронектина [Arneson M.A. et al., 1980].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Основные клинические признаки болезни: гиперэластичность и гиперрастяжимость кожи, повышенная ранимость и хрупкость сосудов, приводящие к развитию кровоподтеков и гематом, переразгибанию суставов (рис. 27-41), нередко с подвывихами, скелетно-мышечными деформациями. Возникает мышечная гипотония (Зверькова Ф.А., Качанов В.П., 1976]. Патологическую кровоточивость можно объяснить изменениями коллагена сосудистой системы и функционального состояния тромбоцитов [Юрлов В.М., 1975]. Кожа нежная, бархатистая, при растяжении быстро возвращается в исходное положение (как резиновый бинт). Склонность кожи к травматизации приводит к возникновению множественных рубцов, напоминающих папиросную бумагу, располагающихся на подверженных механической травме местах (лоб, подбородок, крупные суставы, передняя поверхность голеней). В зоне рубцовых изменений образуются грыжеподобные мягкие выпячивания подкожной клетчатки (моллюсковые псевдоопухоли), иногда кальцифицирующиеся. Вены часто варикозно расширены. Раны заживают с трудом вследствие прорезывания наложенных швов. У беременных возможен преждевременный разрыв плодного пузыря. Избыточна подвижность языка; больные легко могут достать языком кончик носа. Пальцы легко растягиваются в длину, в сторону локтевой и лучевой костей.

Перечисленные признаки наиболее выражены и постоянны при классическом часто встречающемся синдроме (1–2-м типе), хотя варьируют по интенсивности и тяжелее протекают при 1-м типе. При других типах болезни симптомы непостоянны, встречаются в различных комбинациях и разной степени тяжести. Так, наиболее характерный признак 3-го типа — гипермобильность суставов, 4-го типа (артериального, экхимозного) — склонность к разрыву крупных сосудов, перфорации кишечника. Кожа истончена, гиперрастяжимость выражена нерезко, гипермобильность ограничена периферическими суставами, в основном пальцев. 5-й тип наблюдают только у мужчин, наиболее характерный симптом — повышенная растяжимость кожи; остальные признаки выражены слабо. При 6-м типе наблюдают комбинацию выраженного кифосколиоза с гиперрастяжимой кожей, повышенной ранимости тканей глаза, приводящей к внутриглазным кровоизлияниям, разрыву склеры, роговицы, отслойке сетчатки при травме, слепоте. 7-й тип характеризуется преимущественно гипермобильностью суставов с подвывихами, врожденными вывихами бедра, низким ростом, сколиозом. Растяжимость кожи и склонность к кровоизлияниям выражены умеренно или отсутствуют; характерны гипертелоризм и эпикант. При 8-м типе изменения кожи незначительные, в основном проявления на голенях, сходные с липоидным некробиозом, сочетающиеся с повышенной кровоточивостью, рубцово-атрофическими очагами на коленных суставах. Гиперрастяжимость кожи и гипермобильность суставов выражены нерезко или отсутствуют, основной клинический симптом — периодонтит [McKusick V.A., 1986; Fenton D.A. et al., 1986]. При 10-м типе слабовыраженные признаки синдрома сочетаются с нарушением агрегации тромбоцитов [Arneson M.A. et al., 1980]. К 11-му типу синдрома относят семейные случаи гипермобильности суставов.



Рис. 27-41. Переразгибание суставов при синдроме Черногубова–Элерса–Данлоса.

В настоящее время в литературе приводят новые сочетания признаков и варианты синдрома. Их отношение к классическому синдрому не всегда бесспорно, что затрудняет и без того сложное разграничение отдельных типов вследствие отсутствия четких критериев.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании обнаруживают неизмененный эпидермис, истончение дермы, уменьшение количества коллагеновых и относительное увеличение эластических волокон.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Гиперэластическую кожу диагностируют при наличии сочетания повышенной растяжимости и ранимости кожи, гипермобильности суставов, ломкости сосудов. Т.И. Тернова и соавт. [1984] рекомендуют обследовать детей для исключения данного синдрома при неясной этиологии сердечно-сосудистых изменений.

Дифференцируют заболевание от вялой кожи, синдрома Марфана, несовершенного остеогенеза. При синдроме Марфана, как и при гиперэластической коже, наблюдают слабость связочного аппарата, повышенную подвижность суставов. Однако высокий рост больных, непропорционально длинные конечности, арахнодактилия, стрии, врожденная эктопия хрусталика, аневризма аорты позволяют поставить правильный диагноз. Возможно сочетание этих заболеваний [Dupre A., Bonafe J.L., 1977]. При несовершенном остеогенезе, как и при синдроме Черногубова–Элерса–Данлоса, суставы гипермобильны, повышена ранимость кожи с развитием подкожных кровоизлияний даже при незначительной травме, заживление ран замедлено, с образованием атрофических рубцов, склеры голубые. Однако при несовершенном остеогенезе выражены признаки трофических нарушений и атрофии, придающие сходство коже больных со старчески измененной кожей, особенно на кистях и стопах [Costa O.G., 1956]; возможна пятнистая атрофия [Burks J.N. et al., 1960]. Решающие признаки в дифференциальной диагностике — хрупкость костей с переломами, сколиоз и отосклероз.

ЛЕЧЕНИЕ

Проводят симптоматическое лечение. Необходимы защита от травм, ортопедический и офтальмологический контроль, обследование у кардиолога, особенно при 4-м типе. Существуют данные об эффективности аскорбиновой кислоты.

ПРОФИЛАКТИКА

Медико-генетическое консультирование больных и их семей; наблюдение и лечение у специалистов в зависимости от выявленной патологии.

ПРОГНОЗ

Прогноз определяет внутренняя патология. Наиболее тяжело протекающие осложнения: разрыв крупных сосудов и прободение кишечника при 4-м типе синдрома. Особенно высок риск осложнений при беременности. Часты преждевременные роды.

Кожа вялая (дерматохалазис, эластолиз генерализованный)

Вялая кожа — гетерогенная группа заболеваний соединительной ткани, характеризующаяся потерей эластичности кожи, а во многих случаях и поражением эластических волокон внутренних органов, прежде всего легких и сердечно-сосудистой системы, редко сочетающихся с другими аномалиями.

Полагают [Mensing H. et al., 1984], что первое описание принадлежит N.I. Graf (1836), название предложил J.L. Alibert (1855).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Две формы заболевания:

- приобретенная;

- наследственная (идиопатическая), передающаяся по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типу, протекающая более тяжело.

Х-сцепленную рецессивную форму ранее рассматривали как 9-й тип синдрома Черногубова–Элерса–Данлоса [Beighton P. et al., 1998].

Патологический ген Х-сцепленной формы расположен в локусе Xq12–q13 [Levinson B. et al., 1996]. Первичный продукт гена — медьтранспортирующая АТФаза. Полагают, что патология соединительной ткани при данной форме вторична по отношению к нарушениям метаболизма меди. Дефицит меди приводит к повышенной активности эластазы и недостаточной активности ее ингибиторов. У больных отмечают снижение концентрации меди в крови, высокую скорость ее выделения с мочой; содержание церулоплазмина в крови на нижней границе нормы [Tang J. et al., 2006].

При аутосомно-рецессивной форме заболевания обнаружено сцепление с генами: 14q32.1 (ген фибулина-5), 11q13, 5q23.3–q31.2. Основной биохимический дефект — нарушение синтеза эластина, в ряде случаев его ускоренная деградация [Olsen D.R. et al., 1988]. Предполагают также патогенетическую роль нарушений обмена гликозаминогликанов; в частности, установлена аномалия процесса гликозилирования [Morava E. et al., 2005].

Аутосомно-доминантная форма развивается в результате мутации гена, кодирующего эластин; локус 7q11.2; или фибулин-5; локус 14q32.1 [Markova D. et al., 2003].

Не исключена условность подразделения заболевания на наследственную и приобретенную форму. Факторы, обусловливающие развитие приобретенной формы: аллергические реакции и дерматозы с иммунным генезом (дерматиты, крапивница, ангионевротический отек, герпетиформный дерматит Дюринга, многоформная экссудативная эритема) лишь способствуют манифестации наследственного дефекта. Об этом свидетельствует сходство клинических проявлений приобретенной и наследственной форм [Meigel W.H., 1980] прежде всего с наследуемой по аутосомно-доминантному типу. Существует мнение о возможной инфекционной природе идиопатической и приобретенной вялой кожи [Jablonska St., 1968]; аутоиммунных реакциях [Nanko H. et al., 1979] в основном в генезе приобретенной формы, что подтверждают антитела IgG на эластических волокнах [Cho S.Y. et al., 1980] в сочетании с различными аутоиммунными болезнями [Voiglander N. et al., 1985].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание встречают редко. Наследственные формы развиваются преимущественно в детском возрасте, однако могут быть и врожденными [Galbe J. et al., 1981]. Общее для всех форм заболевания — потеря эластичности кожи, вследствие чего она становится вялой, складчатой, легко растягивающейся, избыточной, что способствует образованию крупных свисающих складок (рис. 27-42); с замедленным возвращением к исходному состоянию. Наиболее выражены изменения на лице, однако возможно генерализованное поражение [Ledoux-Corbusier M., 1983]. У боль-



Рис. 27-42. Образование свисающих складок при вялой коже.

ных крючковатый нос и удлиненная верхняя губа, в редких случаях наблюдают изолированные изменения мочек ушных раковин.

Ограниченный вариант вялой кожи — блефарохалазис — двусторонняя избыточная, складчатая вялая кожа век, изолированная или сочетающаяся с редупликацией слизистой оболочки верхней губы и струмой (синдром Ашера). В большинстве случаев блефарохалазис развивается как следствие воспалительных процессов в области век, однако может быть и семейным [Klauder J.V., 1959].

Системные проявления, встречающиеся главным образом при формах, наследуемых по рецессивному типу [Beighton P., 1972], — эмфизема легких, сердечно-сосудистые аномалии, дивертикулы пищеварительного тракта и мочеполовых органов [Scott M.A. et al., 1976], реже — нарушение развития костной системы. Подобное сочетание рассматривают как особый вариант [Sakat N.O., 1983].

Х-сцепленный вариант характеризуется наличием костных выступов по обе стороны большого затылочного отверстия, дивертикулом мочевого пузыря с повышенным риском спонтанных разрывов, мальабсорбцией, гипермобильностью суставов и гиперрастяжимостью кожи, склонностью к развитию экхимозов.

Описано сочетание вялой кожи с помутнением роговицы и умственной отсталостью [Borsy A.M. et al., 1968], вероятно, представляющее самостоятельный синдром [McKusick V.A., 1976].

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании в большинстве случаев обнаруживают неизмененный эпидермис. Определяют дезорганизацию, истончение, фрагментацию и зернистую дегенерацию, а местами отсутствие эластических волокон. Повышено содержание гликозаминогликанов [Smith J.G. et al., 1964]. Существуют данные об изменении коллагеновых волокон: разрыхлении, расщеплении фибрилл [Holbrook K.A., Byers P.H., 1982], неравномерности диаметра [Taieb S., 1987].

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагностика основана на признаках, характеризующих старческий фенотип в молодом возрасте.

Дифференцируют вялую кожу от гиперэластической кожи, при которой развиваются не вялость, а повышенная эластичность кожи. Эластическая псевдоксантома имеет иную локализацию. При ней часто обнаруживают ангиоидные полосы на глазном дне, мелкие желтоватые (ксантомоподобные) узелки на коже — основные дифференциально-диагностические критерии.

ЛЕЧЕНИЕ

Симптоматическое лечение направлено на улучшение трофики. В ранней стадии может оказаться полезным назначение пенициллина, а также небольших доз глюкокортикоидов; препаратов меди при ее дефиците; в поздней стадии показана хирургическая коррекция.

ПРОФИЛАКТИКА

Медико-генетическое консультирование больных и их семей, наблюдение и лечение у специалистов в зависимости от выявленной патологии.

ПРОГНОЗ

Прогноз для жизни благоприятный. Процесс обычно имеет прогрессирующее течение, однако иногда наступает некоторое улучшение.

Псевдоксантома эластическая (синдром Гренблада–Страндберга)

Эластическая псевдоксантома — редкое системное заболевание соединительной ткани, характеризующееся преимущественным поражением кожи, глаз и сердечно-сосудистой системы.

Полагают, что первыми его описали N.I. Rigal (1881) и F. Balzer (1884). Название «эластическая псевдоксантома» предложил J. Darier (1896). R.W. Doyne в 1889 г. сообщил об изменениях глазного дна, названных в 1892 г. «ангиоидными полосами» [Vogel P., Dorn H., 1964]. E. Gronblad (1929) и J. Strandberg (1929) выявили ассоциацию эластической псевдоксантомы и ангиоидных полос на глазном дне.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология и патогенез мало изучены. Заболевание гетерогенное с аутосомно-рецессивным типом наследования. Ранее полагали, что возможен и аутосомно-доминантный тип наследования [Stutz S.M. et al., 1985], однако согласно данным последних исследований, аутосомно-доминантный тип наследования не подтвердился. По мнению ученых, описанные родословные с передачей патологического гена в двух поколениях обусловлены феноменом «псевдодоминантного» наследования [Bergen A.A., 2006; Ringpfeil F. et al., 2006].

Основа заболевания — мутация гена *ABCC6* (локусы 17q21.3–q22, 16p13.1, 16p13.1), кодирующего белок, участвующий в АТФ-зависимом транспорте молекул через клеточные мембраны [Bergen A.A. et al., 2000]. Полная клиническая картина развивается только у больных гомозиготных по дефектному гену, у гетерозигот клиническая картина стерта, *forme fruste* [Bacchelli B. et al., 1999].

Основа патогенеза заболевания — нарушение обмена кальция с отложением его на эластических волокнах с последующими их дистрофическими изменениями. Обсуждают вопрос о первичности двух основных морфологических признаков — отложении кальция и дегенеративных изменений эластических волокон. Ранее полагали, что обызвествление эластических волокон — вторичный феномен по отношению к процессу их дистрофических изменений [Cans O., Steigleder G.K., 1955]. Предполагают участие гликозаминогликанов в преципитации ионов кальция [Martinez-Hernandez A., Huffer W.E., 1974]. Одна из современных гипотез первичного патофизиологического процесса при данном заболевании: неизвестный биохимический дефект приводит к дефициту в системном кровотоке веществ, влияющих на механизмы синтеза и последующего превращения компонентов внеклеточного матрикса [Chassaing N. et al., 2005]. Это мнение разделяют F. Ringpfeil и соавт. [2001] на основании того, что мутантный ген в норме экспрессируется почти исключительно в печени и почках, в связи с чем первичными должны быть метаболические нарушения с вторичным поражением эластических волокон.

Эндокринные нарушения, инфекции, в частности токсоплазмоз [Степанов Л.И. и др., 1980], травмы, по всей вероятности, играют роль провоцирующих факторов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание обычно развивается в молодом возрасте, нередко у детей [Зверькова Ф.А., 1979], без сопутствующих субъективных расстройств. Течение перманентное. Высыпания состоят из мелких желтовато-сероватых узелков, располагающихся преимущественно на боковых поверхностях шеи, в подмышечных впадинах, на сгибах суставов, животе, половых органах, реже на других участках тела. Сыпь обычно симметрична; группируясь, образует линейные или сетчатые очаги, особенность которых — снижение или потеря эластичности кожи, что придает ей сходство с вялой кожей. Описаны случаи перфорирующей эластиче-

ской псевдоксантомы с высыпаниями, расположенными преимущественно вокруг пупка [Premalatha S. et al., 1982]. Подобную форму псевдоксантомы наблюдают у многорожавших женщин; ее развитие связывают с перерастяжением эластических волокон. По клинической картине эта форма напоминает серпигинозный перфорирующий эластоз с поражением слизистых оболочек, в редких случаях с их изъязвлением [Hey T., 1967]. Частый признак — прогрессирующие дистрофические изменения глазного дна в виде так называемых ангиоидных полос, выявляемых у 80% больных [Головченко Д.Я., 1984; Sing R. et al., 1982]. Изменения глазного дна могут приводить к снижению остроты зрения и слепоте. Ангиоидные полосы неспецифичны для эластической псевдоксантомы в связи с тем, что встречаются и при других заболеваниях (в частности, при гиперэластической коже, синдроме Марфана, болезни Педжета костей, серповидно-клеточной анемии). Однако полосы оказывают существенную помощь в выявлении болезни: предшествуют кожным изменениям или существуют в виде изолированного поражения [Степанова Л.И. и др., 1980].

За счет распространенного поражения эластических волокон сосудов с отложением в них солей кальция, стеноза и облитерации сосудов конечностей, сердца и внутренних органов развиваются осложнения [гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца (ИБС), кровотечения], значительно ухудшающие прогноз [Lebwohl M. et al., 1994].

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании в средних и нижних отделах дермы обнаруживают скопление фрагментированных, обызвествленных эластических волокон, окрашивающихся базофильно или в черный цвет специальными методами окраски на кальций. Возможно уменьшение количества, утолщение и расщепление части коллагеновых волокон. При перфорирующей эластической псевдоксантоме обнаруживают признаки перфорации эпидермиса, трансэпителиальной элиминации измененных эластических волокон. Возможна воспалительная реакция в зоне перфорации с наличием гигантских клеток типа «инородных тел».

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Эластическую псевдоксантому диагностируют на основании сетевидных или линейных очагов поражения, образованных желтоватыми узелками, пониженной эластичностью кожи в них, ассоциированных у многих больных с ангиоидными полосами на сетчатке и различной сердечно-сосудистой патологией. M. Lebwohl и соавт. [1994] полагают, что гистологическое подтверждение дистрофической кальцификации эластических волокон кожи обязательно для постановки диагноза.

Дифференцируют эластическую псевдоксантому от вялой кожи, синдрома Черногубова–Элерса–Данлоса, перфорирующий вариант — от серпигинозного перфорирующего эластоза.

ЛЕЧЕНИЕ

Назначают ретинол, витамин Е, гиалуронидазу, стекловидное тело, алоэ древовидного листья, анаболические гормоны, препараты меди, лучи Лазра при кровоизлияниях в сетчатку глаза.

ПРОФИЛАКТИКА

Медико-генетическое консультирование больных и их семей. Диспансерное наблюдение, включающее обследование и лечение в зависимости от выявленной патологии, у окулистов, терапевтов, невропатологов, дерматологов.

ПРОГНОЗ

Прогноз для жизни благоприятный, для выздоровления сомнительный, в зависимости от тяжести имеющейся патологии.

Синдром Марфана (арахнодактилия, долихостеномелия)

MIM 154700

Синдром Марфана – наследственное системное заболевание соединительной ткани, проявляющееся преимущественным поражением костной и сердечно-сосудистой системы, глаз.

Заболевание описано B.J.A. Marfan в 1896 г.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Основа заболевания – мутация гена, кодирующего фибриллин 1-го типа; локус гена – 15q21.1 [Magenis R.E. et al., 1991].

Биохимический дефект неизвестен, предполагают:

- аномалии первичной структуры коллагена 1-го типа [Byers P.H. et al., 1981];
- нарушение формирования поперечных связей при полимеризации коллагена [Boucek J. et al., 1981];
- нарушение синтеза гиалуроновой кислоты [Appel A. et al., 1979].

В культуре фибробластов продемонстрировано снижение синтеза или секреции фибриллина, его инкорпорации во внеклеточном матриксе [Milewicz D.M. et al., 1992]. Сердечно-сосудистые проявления заболевания связывают с персистирующей повышенной активностью цитокинов, в частности трансформирующего фактора роста β. На животных показано, что применение нейтрализующих антител к трансформирующему фактору роста β или блокатора рецепторов к ангиотензину II (лозартана) в пренатальном и постнатальном периодах приводит к полному восстановлению стенки аорты и частичной коррекции других проявлений синдрома [Habashi J.P. et al., 2006].

Аутосомно-доминантный тип наследования с высокой пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью гена. Нередки спорадические случаи в результате новых мутаций, составляющие не менее 25% от всех описанных случаев заболевания. Высокую частоту новых мутаций связывают с поздним возрастом отцов [Schollin J. et al., 1988]. Мужчины и женщины болеют одинаково часто.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание клинически гетерогенно.

Формы заболевания:

- классическая;
- атипичная;
- с ранним началом (неонатальная).

Характерный фенотип больных: высокий рост, длинные тонкие конечности, особенно пальцы кистей и стоп (арахнодактилия), узкое удлиненное лицо (долихоцефалия). У 60% больных развиваются сколиоз, воронкообразная или килевидная грудная клетка. Кожные покровы гиперрастяжимы, особенно в области дельтовидных мышц. Кожные проявления – высыпания типа перфорирующей эластомы, линий растяжения, также наиболее часто локализующиеся в области дельтовидных мышц. Одновременно выявляют повышенную растяжимость (гипермобильность) суставов, плоскостопие.

Поражение глаз – двусторонний подвывих хрусталика (75%), иридодонез (дрожание радужки), сферофакия (шаровидная форма хрусталика) и микрофакия (уменьшение хрусталика). Нередко выявляют высокую степень миопии, отслойку сетчатки, гетерохромию радужек, голубой цвет склер.

Сердечно-сосудистая патология — расширение восходящей части аорты, иногда расслоение образовавшейся аневризмы, недостаточность клапанов сердца.

В результате расхождения мышечных пучков образуются грыжи различной локализации. Мышечная гипотония приводит к нефроптозу, эмфиземе легких, пневмотораксу.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз ставят на основании характерного фенотипа (высокий рост, плоское лицо, арахнодактилия), глазных и сердечно-сосудистых симптомов, семейного анамнеза. Предложены критерии постановки диагноза [Beighton P. et al., 1988]. В случае отсутствия больного родственника I степени родства диагноз ставят при признаках поражения скелета и патологии не менее двух других систем организма, при этом необходимо выявлять как минимум один характерный диагностический признак: эктопию хрусталика, расширение или расслоение аорты, расширение субдурального пространства. В процессе совершенствования молекулярно-генетических методов диагностики им, вероятно, будет отдан приоритет в подтверждении диагноза [De Paepe A. et al., 1996]. De Backer и соавт [2006] считают, что при подозрении у пациента синдрома Марфана постановке диагноза помогает эхокардиографическое исследование в связи с тем, что дилатация легочной артерии и пролапс митрального клапана встречают у большинства пациентов с данным заболеванием.

Дифференциальную диагностику проводят с синдромом Черногубова–Элерса–Данлоса, гомоцистинурией.

ЛЕЧЕНИЕ

Ортопедическая коррекция костных деформаций, использование β-блокаторов при сердечно-сосудистой симптоматике [Habashi J.P. et al., 2006], офтальмологические меры при выявлении глазной патологии.

ПРОГНОЗ

Прогноз определяет степень выраженности сердечно-сосудистой патологии. В целом при классическом типе синдрома продолжительность жизни у женщин обычная, у мужчин — снижена. Атипичная и неонатальные формы синдрома отличаются тяжелым течением и характеризуются ранней смертностью больных от сердечной и легочной патологии [Gray J.R. et al., 1998].

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика заболевания — медико-генетическое консультирование семьи. Профилактика осложнений — своевременное выявление и лечение патологии профильными специалистами (офтальмолог, кардиолог, хирург-ортопед и др.). Больным запрещают занятия физической культурой и спортом, поднятие тяжестей, так как это может спровоцировать появление аневризмы аорты или ее разрыв [De Virgilio C. et al., 1990].

Остеогенез несовершенный

Несовершенный остеогенез — наследственная патология соединительной ткани, характеризующаяся повышенной ломкостью костей, растяжимостью кожи, слабостью мышечно-связочного аппарата.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Заболевание клинически и генетически гетерогенное. Выделяют 4 типа синдрома [Sillence D.O. et al., 1979]. Основа заболевания — мутации одного из генов коллагена 1-го типа, расположенных на 17q21.31–q22: *COL1A1* и 7q22.1: *COL1A2*

[Genovese C. et al., 1989]. В результате мутаций нарушается синтез молекул проколлагена и формирование зрелого коллагена.

В большинстве случаев аутосомно-доминантный тип наследования, однако возможен и аутосомно-рецессивный тип. В частности, аутосомно-рецессивно наследуют вариант перинатальной летальной формы заболевания (тип 2В), вызванный мутацией гена *CRTAP*, кодирующего белок, ассоциированный с хрящевой тканью; локус гена — 3p22 [Genovese C. et al., 1989].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание характеризуют множественные переломы длинных трубчатых костей, ребер, ключиц. В результате переломов конечности деформируются, укорачиваются. Грудная клетка деформируется, приобретая килеобразную или воронкообразную форму. Характерно лицо больных, оно имеет треугольную форму с выступающими лобными буграми и подбородком. Зубы дистрофичны, желтовато-коричневого цвета, подвержены кариесу. В результате слабости мышц образуются грыжи различной локализации; гипермобильность суставов. Рентгенографически выявляют остеопороз, истончение кортикального слоя, множественные костные мозоли. Тела позвонков имеют двояковогнутую форму («рыбьи позвонки»); кости черепа истончены, швы расширены. Умственное развитие больных не нарушено.

Кожные симптомы: повышенная растяжимость кожи, множественные гипопигментированные пятна и дистрофические рубцы. Иногда наблюдают высыпания типа перфорирующей эластомы, в виде фигурно расположенных кратеровидных папул с кератотическим наслоением в центре, после их разрешения остаются фигурные полосовидные участки атрофии кожи.

Проявления заболевания вариабельны в зависимости от типа заболевания. Первый тип характеризуется относительно доброкачественным течением без выраженных скелетных деформаций. Характерен голубой цвет склер, признак имеет 100% пенетрантность [Hartikka H. et al., 2004]. Второй тип (неонатальный), помимо скелетных нарушений, проявляется внутричерепными кровоизлияниями и дыхательной недостаточностью, приводящими к летальному исходу новорожденных [Barnes A.M. et al., 2006]. При 3-м типе отмечают тяжелые деформации скелета, инвалидизацию больных [Byers P.H. et al., 2006]. При 4-м типе количество переломов минимально, наблюдают остеопороз, сколиоз [Козлова С.И. и др., 1996;. Johnson M.T. et al., 2002].

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз ставят на основании характерной клинической картины и данных рентгенологического исследования скелета.

Дифференциальную диагностику проводят с ювенильным идиопатическим остеопорозом, гипофосфатазией.

ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическая, ортопедическая коррекция костных деформаций. Неоднозначны результаты применения препаратов кальция, фосфора, магния, фтора и других медикаментов, используемых для лечения остеопороза разной этиологии — памидронат [Johnson M.T. et al., 2002].

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика — медико-генетическое консультирование семьи с данной патологией, планирующей иметь ребенка. Динамическое наблюдение в медико-генетическом центре и хирургами-ортопедами.

ПРОГНОЗ

Прогноз для выздоровления при всех формах неблагоприятный; улучшается при своевременной ортопедической коррекции и хирургических вмешательствах, особенно неблагоприятен при тяжелых неонатальных формах заболевания. При других формах прогноз для жизни сомнителен из-за возможных различных осложнений в самые различные периоды жизни.

27.7. ДИСПЛАЗИИ, АПЛАЗИИ И АТРОФИИ КОЖИ

Эктодермальные дисплазии — группа наследственных заболеваний, развивающихся вследствие аномалий эктодермы, проявляющихся в различных сочетаниях изменениями эпидермиса, зубов, волос и ногтей, ассоциированных с поражением других зародышевых листков. Описано более 150 различных синдромов, имеющих признаки эктодермального происхождения, однако классические формы — дисплазия эктодермальная ангидротическая и дисплазия эктодермальная гидротическая.

Дисплазия эктодермальная ангидротическая (синдром Криста–Сименса–Турэна, гипогидротическая эктодермальная дисплазия).

Заболевание впервые описано J. Thurnam в 1848 г., дополнено J. Christ (1913) и H.U. Siemens (1931).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Развитие болезни обусловлено дефектом гена, детерминирующего формирование придатков кожи из эктодермы путем взаимодействия эпителиальных и мезенхимальных структур на ранних этапах внутриутробного развития [Darmowicz M.C. et al., 2002]. В постнатальном периоде у больных выявляют снижение экспрессии рецепторов к эпидермальному фактору роста в коже и других органах [Vargas G.A. et al., 1996].

W. Langstrager и A. Hartwagner [1982] указывают на возможную роль инфекций, в частности токсоплазмоза, во время беременности.

Генетически заболевание гетерогенно; наследование Х-сцепленное рецессивное, аутосомно-рецессивное [Альтшуллер Б.А., Суворова К.Н., 1984] и аутосомно-доминантное. Собственные наблюдения [Суколин Г.И., 1986] подтвердили гетерогенность наследования; наиболее часто зарегистрированы аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные формы, реже — Х-сцепленные рецессивные. Кроме того, обнаружены спорадические случаи, с неустановленным типом наследования.

Ген Х-сцепленной формы (*EDA*) локализован в области Xq12–q13.1 [McDerman K.D. et al., 1986; Clarke A. et al., 1987; Hanauer A. et al., 1988]. В случае мутаций генов *EDAR* (локус 1q42.2–q43) и *EDARADD* (2q11–q13) возможно развитие заболевания как с аутосомно-доминантным, так и с аутосомно-рецессивным типом наследования [Headon D.J. et al., 2001]. Гипогидротическая эктодермальная дисплазия с иммунодефицитом (наследуемая рецессивно, сцепленно с Х-хромосомой) выделена в самостоятельную форму; локус гена *NEMO* — Xq28 [Orstavik K.H. et al., 2006].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления варьируют от незначительных до полного симптомокомплекса, встречающегося в большинстве случаев у мужчин. Основные признаки: гипо- или ангидроз, гипотрихоз и гиподонтия (рис. 27-43). Зачастую первый симптом — нарушение терморегуляции за счет гипо- или аплазии потовых желез, проявляющееся приступами повышения температуры тела без инфекции. Распознавание причины очень важно в связи с тем, что частая и продолжительная гипертермия может привести к нарушению умственного развития или к леталь-

ному исходу. Больные хуже себя чувствуют летом, при повышенной комнатной температуре, физической нагрузке.

Характерный внешний вид (фенотип) больного:

- усталое, старческое выражение лица;
- квадратный череп;
- выступающие лобные бугры;
- поредевшие волосы вплоть до алопеции;
- запавшая переносица;
- большие оттопыренные уши (уши сатира);
- толстые, вывороченные губы;
- большое расстояние между верхними резцами, зубы нередко отсутствуют;
- периорбитальная гиперпигментация;
- псевдорубцовая складчатость вокруг рта и глаз;
- редкие ресницы и брови;
- микрогнатия.

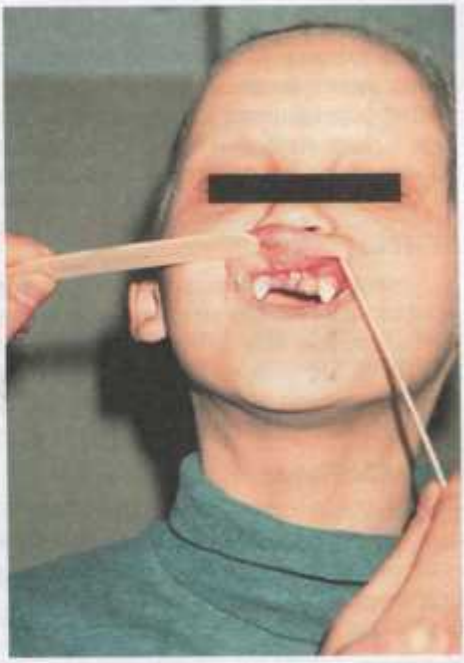


Рис. 27-43. Ангидротическая эктодермальная дисплазия.

Морфометрический анализ лица помогает идентифицировать носителей гена Х-сцепленной формы, так как у них выявляют те же особенности лица, что и у больных [Saksena S.S., Bixsler D., 1990].

Дополнительные симптомы.

- Дистрофия ногтей.
- Фолликулярный кератоз.
- Дистрофия волос.
- Поражения глаз:
  - миопия;
  - нистагм;
  - колобома;
  - катаракта.
- Снижение слуха.
- Гипогонадизм.

Больные обычно низкого роста. Иногда наблюдают ладонно-подошвенную кератодермию [Самцов В.Н., Граневский А.В., 1974], множественные милиумподобные элементы на коже лба, верхних челюстей и носогубных складок, аплазию или гипоплазию сосков молочных желез, папиллярно-пигментную дистрофию кожи [Лелис И.И., 1978]. Повышена склонность к воспалительным заболеваниям, атопии [Reed W.B. et al., 1970]. Вследствие гипофункции сальных желез развиваются сухость кожи, ихтиозиформное шелушение; гипофункция желез слизистых оболочек (в том числе желудочно-кишечного тракта и верхних дыхательных путей), приводящая к атрофическому риниту, хроническому ларингиту, бронхиту, хроническому конъюнктивиту, стоматиту.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании обнаруживают отсутствие потовых желез, нередко — гипоплазию волосяных фолликулов и сальных желез.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Болезнь диагностируют на основании триады симптомов: отсутствии потоотделения, гипотрихоза, гипо- или адонтии.

Дифференцируют ангидротическую эктодермальную дисплазию в первую очередь с гидротической эктодермальной дисплазией, основные признаки которой — поредение волос и дистрофические изменения ногтей; потоотделение, как правило, не нарушено.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение симптоматическое. Рекомендовано избегать гипертермии; при необходимости применяют жаропонижающие средства. Кожные проявления уменьшаются при использовании препаратов цинка, ароматических ретиноидов [В. Н. Мордовцев и др., 2004]. Большое значение в улучшении качества жизни и реабилитации больных имеет своевременное протезирование зубов [Paschos E. et al., 2002; Ahmed B. et al., 2006].

ПРОФИЛАКТИКА

Больные и их семьи находятся под диспансерным наблюдением. Высок повторный риск рождения больного ребенка мужского пола. Для пренатальной диагностики ангидротической эктодермальной дисплазии рекомендовано ультраструктурное исследование кожи плода, взятой при фетобиопсии на 20-й неделе беременности [Arnold M.L. et al., 1984].

ПРОГНОЗ

Прогноз для выздоровления неблагоприятный. Большинство больных нормального умственного развития. В раннем детском возрасте причины летального исхода — гипертермия и инфекции. Продолжительность жизни взрослых, как правило, не изменена.

Гидротическая эктодермальная дисплазия (синдром Клустона)

MIM: 129500

Гидротическая эктодермальная дисплазия — заболевание, характеризующееся гипотрихозом и дистрофией ногтей; фенотипически сходно с ангидротической эктодермальной дисплазий.

H.R. Clouston (1929) опубликовал родословную заболевания со 120 больными в 6 поколениях.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Дефектный ген *GJB6* расположен в локусе 13q11–q12.1, первичный продукт гена — коннексин-30 [Lamartine J. et al., 2000].

Возможно, развитие заболевания обусловлено нестойкостью дисульфидных связей во фракции L-кератинового матрикса [Gold R.J.M., Scriver C.R., 1972]. На нарушение синтеза кератина указывают и данные электронно-микроскопического исследования: дезорганизация волосяных фибрилл и уменьшение коркового слоя кутикулы [Escobar V. et al., 1983].

Тип наследования аутосомно-доминантный [Kibar Z. et al., 2000].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина фенотипически сходна с синдромом Криста–Сименса, однако при синдроме Клустона сохранены потовые железы, в связи с чем нет гипертермии и ксеродермии.

Признаки заболевания:
- гипотрихоз или алопеция;
- ониходистрофия;
- гиперпигментация в области суставов;
- околосуставные подушечки;
- ладонно-подошвенная кератодермия.

Отмечают склонность к кариесу, развитию лейкоплакий в полости рта. Иногда проявляется неврологическая симптоматика в виде эпилептиформных припадков, судорожного синдрома.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании выявляют незначительную атрофию эпидермиса, гиперкератоз в области ладоней и подошв. Потовые железы в обычном количестве.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз ставят на основании характерного фенотипа, гипотрихоза или алопеции и ониходистрофии. Дифференциальную диагностику проводят с ангидротической эктодермальной дисплазией с отсутствием или недоразвитием потовых желез.

ЛЕЧЕНИЕ

Назначают препараты цинка, никотиновую кислоту, ретинол и витамин Е, симптоматическую терапию.

ПРОФИЛАКТИКА

Медико-генетическое консультирование, пренатальная диагностика.

ПРОГНОЗ

Под влиянием лечения возможно уменьшение выраженности гипотрихоза и ониходистрофии. Прогноз для жизни благоприятен.

Дисплазия мезоэктодермальная очаговая (гипоплазия дермальная очаговая, синдром Гольтца–Горлина)

MIM: 305600

Очаговая мезоэктодермальная дисплазия — редкая дисплазия, характеризующаяся распространенными изменениями кожи, сочетающимися с дефектами скелета, зубов и глаз.

Заболевание описано R.W. Goltz и соавт. [1962] под названием «очаговая дермальная гипоплазия».

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология и патогенез изучены мало. Заболевание рассматривают как проявление Х-хромосомного мозаицизма [Happle R., 1978]. Локус дефектного гена *PORCN* — Xp11.23 [Wang X. et al., 2007]. Болеют преимущественно девочки.

Наследование доминантное, Х-сцепленное с летальным эффектом у гемизиготных эмбрионов мужского пола [Goltz R.W. et al., 1970]. Единичные случаи заболевания у мужчин возникают, по-видимому, в результате мутации только в одной цепи ДНК. Данной гипотезе не противоречат описанные случаи передачи патологического гена от отца к дочери [Temple I.K. et al., 1990].

При исследовании биоптатов кожи больных отмечены медленный рост фибробластов в культуре, изменение их морфологии [Voglino A. et al., 1984], снижение синтеза коллагена [Tsuji T., 1982]. Высказано предположение о том, что дермальная гипоплазия развивается как следствие воспалительных изменений [Atherton D.J., Hall M., 1980].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Изменения кожи — множественные полосовидные или сетчатые атрофо-пойкилодермические очаги с грыжевидным выпячиванием подкожной клетчатки, существующие с рождения или возникающие в период новорожденности [Иванов О.Л. и др., 1991]. Развитию атрофии предшествуют воспалительные, нередко везикобуллезные, реакции [Bittinger S.B., Church R.E., 1986], напоминающие буллезный эпидермолиз [Prentice F.M., Mackie R.M., 1982]. Возможны анетодермоподобная атрофия [Zergollern L. et al., 1974] и изменения, свойственные врожденной аплазии кожи.

Часто отмечают множественные папилломы, преимущественно вокруг губ, заднего прохода и половых органов. Папилломы могут достигать гигантских размеров, подвергаться эрозии и кровоточить [Goltz R.W., 1992].

Описаны изменения, сходные с червеобразной атрофодермией, располагающиеся у основания носа [Braun-Falco O., Hoffman C., 1975]; распространенная капиллярная ангиома [Bleehen S.S., 1986]; голубые склеры [Ruiz-Maldonado R. et al., 1974]. Возможны дистрофии ногтей, изменения волос (разрежение, ломкость, очаговая алопеция), снижение потоотделения, фолликулярный и ладонно-подошвенный кератоз, деформация ушей. O.E. Rodermund, D. Hausmann [1977] указывают на склонность к солнечным ожогам. Аномалии костей встречают примерно у 80% больных. Больные низкого роста, хрупкого телосложения, с заостренными чертами лица, асимметрией туловища, конечностей, лица, искривлением позвоночника, гипоплазией или отсутствием пальцев, синдактилией, деформацией кистей и стоп, *spina bifida*. Характерный рентгенологический признак — полосовидная остеопатия трубчатых костей [Larregue M. et al., 1972; Goltz R.W., 1992]. Зубы прорезаются поздно, дистрофичны, многие отсутствуют, десны гипертрофически изменены, нижняя челюсть гипоплазирована. Самое частое изменение глаз — колобома. У некоторых больных встречают аномалии почек, сердца; паховые и пупочные грыжи; нарушение слуха, умственную отсталость [Temple I.K. et al., 1990].

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании в эпидермисе не обнаруживают существенных изменений. Дерма резко истончена, и подкожная клетчатка прилежит к эпидермису; остатки соединительной ткани сохранены преимущественно вокруг сосудов и придатков кожи.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз основан на сочетании множественных очагов атрофии, грыжевидных выпячиваний с дефектами костной ткани, зубов и глаз. Дифференцируют заболевание от анетодермии, недержания пигмента.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение симптоматическое. В раннем периоде направлено на устранение воспаления и заживление эрозивных очагов. В позднем периоде основное значение приобретает хирургическая коррекция аномалий.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика — предупреждение появления новых случаев заболевания, выявляемых при медико-генетическом консультировании.

ПРОГНОЗ

Прогноз неблагоприятный, зависит от тяжести диспластических изменений внутренних органов и риска развития злокачественных новообразований в очагах папилломатоза.

Аплазия кожи врожденная

MIM: 107600

Врожденная аплазия кожи — редкий полидиспластический врожденный порок развития, проявляющийся очаговым дефектом кожи, преимущественно на волосистой части головы. Поражение кожи нижних конечностей впервые описал M. Cordon (1767), волосистой части головы — W. Campbell (1826).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология и патогенез не выяснены. Предполагают влияние внутриматочной или родовой травмы; инфекции; тератогенного эффекта различных лекарственных препаратов, алкоголя, наркотиков; сосудистых нарушений (регрессирование ангиомы плода); сращения амниона с кожей плода [Pers M., 1963; Fagan L.L. et al., 2002; Iwayama H. et al., 2007].

Частые семейные случаи; ассоциации с другими врожденными аномалиями; обнаружение врожденной аплазии кожи при хромосомных аберрациях, таких, например, как трисомия по хромосоме 13 [Miller J.Q. et al., 1963]; делеции короткого плеча хромосомы 4 [Hirschborn K. et al., 1965] свидетельствуют в пользу гипотезы о генетическом дефекте, проявляющимся на ранней стадии эмбриогенеза. Анализ семейных данных подтверждает в большинстве случаев аутосомно-доминантный тип наследования [Burton B.K. et al., 1976; Fullana F. et al., 1995], реже аутосомно-рецессивный [McMurray B.R. et al., 1977]. Врожденные дефекты волосистой части головы, ассоциированные с другими аномалиями (в частности, периферических отделов конечностей), — особый генетически детерминированный синдром [Fryns J.P., 1987].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В большинстве случаев дефекты кожи расположены на волосистой части головы по средней линии [Evers M.E.J.W. et al., 1995]. Размеры очагов варьируют от 0,5 до 10 см в диаметре; овальные или округлые; покрыты пленкой, грануляционной тканью или же представляют собой язвенный дефект [Suares O. et al., 2007]. В редких случаях дефекты расположены на нижних конечностях симметрично. Один из симптомов — мраморность кожи [Scribann N., Terntamy S.A., 1975]. В процесс могут вовлекаться и глубже лежащие ткани, в том числе кости, мозговые оболочки; повышен риск развития менингита, тромбоза вен, кровотечений, дефектов мозга [Fowler G.W., Dumars K.W., 1973; Elliott A.M., Teebi A.S., 1997; Suares O. et al., 2007].

Врожденная аплазия кожи может быть изолированным дефектом или сочетаться с самыми разнообразными пороками развития (чаще с аномалиями кистей и стоп). Описано сочетание с очаговой дермальной гипоплазией [Ruiz-Maldonado R., Tamayo L., 1974], буллезными высыпаниями, сходными с врожденным эпидермолизом [Bart B.J. et al., 1966]. В неосложненных случаях в течение относительно короткого времени наступает рубцевание дефекта, иногда с формированием келоида [Moschella S.L., 1962]. U. Demmel [1975] считает, что, помимо дефектов черепа, основное наиболее опасное в первую неделю жизни осложнение — кровотечение.

Возможны умственная отсталость, параличи, врожденные пороки сердца и других органов.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании выявляют дефект эпидермиса или отсутствие всей дермы с придатками и подкожной клетчатки в зависимости от глубины поражения.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз ставят на основании существующего с рождения резко ограниченного дефекта кожи. Дифференциальную диагностику проводят с травмой, пиогенными процессами, врожденным эпидермолизом.

ПРОФИЛАКТИКА

Исключение приема тератогенно действующих средств (медикаменты, алкоголь и др.) во время беременности. Своевременное выявление патологии беременности. В семейных случаях заболевания — медико-генетическое консультирование.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение симптоматическое; направлено на предупреждение вторичной инфекции и заживление дефекта. При опасности кровотечения производят хирургическое вмешательство.

ПРОГНОЗ

Зависит от локализации аплазии, глубины и степени поражения подлежащих тканей и органов.

Прогерия взрослых (синдром Вернера)

MIM: 277700

Прогерия взрослых — редко встречающееся системное заболевание, характеризующееся симптомами преждевременного старения, склеродермоподобной атрофией кожи дистальных отделов конечностей, двусторонней катарактой, повышенной частотой развития сахарного диабета. Заболевание описанно H. Wetner в 1904 г.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Основа заболевания — мутация гена *RECQL2*, расположенного на хромосоме 8 в области 8p12–p11.2 [Goto M. et al., 1992]. Дефицит ДНК-геликазы приводит к повреждению цепей, нарушению синтеза и репарации ДНК [Gray M.D. et al., 1997; Crabbe L. et al., 2007]. Существуют сведения о хромосомной нестабильности, повышении частоты спонтанных разрывов хромосом в лимфоцитах [Gebhart E. et al., 1985]. Чувствительность к различным стандартным кластогенам существенно не изменена. По данным некоторых авторов, изменена пролиферативная активность фибробластов: понижена склонность к клонированию; длительная фаза покоя до начала роста, ранняя дегенерация [Nakao Y. et al., 1978], существует дефект синтеза гликозаминогликанов [Gawkrodger D.J. et al., 1985], что указывает на возможную патогенетическую роль нарушения обмена соединительной ткани.

Аутосомно-рецессивный тип наследования заболевания.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание проявляется обычно в 20–30 лет, имеет прогрессирующее течение. Больные низкого роста, с заостренными чертами лица, «птичьим» носом, рано поседевшими редкими волосами (рис. 27-44), акромикрией: атрофическими изменениями кожи конечностей, напоминающими таковые при акросклерозе, подкожной клетчатки и мышц. Голос высокий, хриплый. Часты ониходистрофии, гиперкератоз подошв и других областей с повышенной травматизацией; трофические язвы локализованы преимущественно на голенях и стопах. Почти для всех больных характерен гипогонадизм. Рано развиваются двусторонняя катаракта, признаки атеросклеротических изменений сосудов; склонность к сахарному диабету. Описано сочетание синдрома Вернера с псориазом [Бутов Ю.С. и др., 1977], частичным незаращением твердого нёба [Белявичене Г.Р., 1980]. У мно-

гих больных обнаруживают нарушение обмена кальция (остеопороз, кальцинаты в коже и других тканях), признаки иммунодефицита, способствующие развитию инфекций и злокачественных новообразований [Djawari D. et al., 1980]. Вследствие высокого риска возникновения опухолей синдром Вернера рассматривают как кожный маркер злокачественного процесса внутренних органов [Hrabko R.P. et al., 1982]. Возможно нарушение умственного развития.

По наблюдениям C.J. Epstein [1966], характерна стадийность клинических проявлений: во втором десятилетии жизни наблюдают нарушение роста и гипогонадизм; в третьем — двустороннюю катаракту, поседение; в четвертом — преждевременное старение, атрофию кожи, сахарный диабет, остеопороз, трофические язвы голеней, гиперкератоз на стопах, атрофию мышц.



Рис. 27-44. Синдром Вернера.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании выявляют уплощение эпидермиса, гомогенизацию и склероз соединительной ткани, атрофию подкожной клетчатки с замещением ее соединительнотканными волокнами [Stevanovic D.V., 1984].

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз ставят на основании сочетания атрофических и склеродермоподобных изменений кожи конечностей, двусторонней катаракты и преждевременного старения. Метаболический маркер синдрома Вернера — повышенная экскреция с мочой гиалуроновой кислоты [Brown W.T., 1987]. Дифференциальную диагностику проводят с акросклерозом, синдро́мом Ротмунда–Томсона, метагерией.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика — медико-генетическое консультирование семей с целью предупреждения новых случаев заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение симптоматическое, направленное на профилактику атеросклеротических осложнений.

ПРОГНОЗ

Прогноз неблагоприятный, больные погибают до 40 лет от сердечно-сосудистых заболеваний или злокачественных новообразований.

Прогерия детская (синдром Гетчинсона–Гилфорда, сенильный нанизм)

Детская прогерия — редкое заболевание, характеризующееся преждевременным старением организма в детском возрасте. Впервые описано J. Hutchinson (1886); термин «прогерия» предложил H. Gilford (1897), подробно изучивший клиническую картину и патоморфологические признаки.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Ген прогерии (*LMNA*) расположен на 1q21.2. Первичный продукт гена — структурный белок ядерных мембран ламин А, относящийся к классу промежуточных филаментов [Eriksson M. et al., 2003; Wuyts W. et al., 2005]. Дефицит ламина А в клетках больных прогерией приводит к прогрессирующим изменениям размеров и формы ядер, нарушению целостности ядерной мембраны с частичной экструзией хроматина [De Sandre-Giovannoli A. et al., 2003; Goldman R.D. et al., 2004]. Результат — нарушение биофизических свойств клеток, снижение их способности к восстановлению после механических воздействий [Dahl K.N., 2006]. Одновременно происходит усиленный синтез молекул предшественника ламина А — прогерина, в норме накапливающегося в клетках в процессе старения организма [Moulson C.L., et al., 2007].

В культуре фибробластов также выявляют разнообразные изменения морфологии клеток, нарушения репарации разрывов ДНК, вызванных ионизирующей радиацией, сниженную способность фибробластов к клонированию [Danes B.S., 1971; Wang J. et al., 2006].

В ранних научных работах клинические проявления заболевания связывали с дисфункцией гипофиза [Thomson J., Fosgar J.O., 1950], однако, согласно данным последних исследований, не наблюдают дефицит гормона роста у больных прогерией [Merideth M.A. et al., 2008]. Высказано мнение о значении нарушений метаболизма витамина Е [Ayres S.C., Mihan R., 1974; Brown W.T., 1987], гликозаминогликанов.

Тип наследования не установлен. Существуют данные об аутосомно-рецессивном [Gabr M. et al., 1960; Khalifa M.M., 1989; Plasilova M. et al., 2004] и аутосомно-доминантном [Brown W.T., 1979] типе наследования. Большинство случаев спорадические. Предполагают, что высокая частота новых мутаций обусловлена поздним возрастом родителей, особенно отцов [De Busk F.L., 1972].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

На 2–3-м году жизни резко замедляется физическое развитие, постепенно развиваются атрофические изменения кожи и подкожной клетчатки, особенно выраженные на лице и конечностях. Характерный внешний вид больных: карликовость, сухая старческая кожа; относительно большая голова с выдающимися лобными буграми, маленькое, заостренное, часто цианотичное лицо с крючковатым носом, микрогнатия, выраженный экзофтальм (рис. 27-45). Волосы на голове, ресницы и брови разрежены, светлые, ногти дистрофичные. Через истонченную кожу просвечивают вены. Зубы прорезаются поздно, характеризуются дистрофическими изменениями. Подкожная клетчатка почти полностью отсутствует; конечности тонкие, что особенно подчеркивают выступающие суставы; гипогонадизм. Возможны склеродермоподобные очаги уплотнения, расположенные наиболее часто внизу живота, на боковых поверхностях туловища и бедрах. Нередки изменения костно-суставного аппарата: кифоз грудного отдела позвоночника, ограничение подвижности суставов за счет анкилоза и склероза кожи. Часто выявляют помутнение хрусталика; нарушение липидного обмена, гипергликемию и инсулинрезистентный диабет. В крови повышено содержание фосфора, тромбо-

цитов, протромбина [Merideth M.A. et al., 2008]. Отмечают гиперэкскрецию с мочой гиалуроновой кислоты. У всех больных выявляют дистрофию миокарда, признаки атеросклероза, осложнения которого — основная причина смерти в детском возрасте.



Рис. 27-45. Прогерия детская.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании выявляют атрофию эпидермиса и дермы, повышенное содержание меланина в базальном слое, дезорганизацию соединительной ткани, утолщение коллагеновых волокон, гиалиноз, дистрофию придатков кожи, резкое истончение подкожной клетчатки [Fleischmajer R., 1973].

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз основан на сочетании признаков старения, возникающих в детском возрасте, карликовости и выраженного атеросклероза. Дифференцировать прогерию необходимо от вялой кожи; синдрома Коккейна; синдрома Ротмунда–Томсона; неонатального прогероидного синдрома (синдром Видеманна–Ротенштрауха), характеризующегося врожденными прогероидными признаками в сочетании с тяжелыми соматическими нарушениями и генерализованной липоатрофией [Pivnick E.K. et al., 2000].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение симптоматическое. Назначают витамины, особенно витамин Е; диету, богатую белками, с ограничением липидов и углеводов; аминокислоты, липотропные препараты. По некоторым данным, назначение больным детям гормона роста приводит к увеличению показателей роста и массы тела на 10% и 50% соответственно [Merideth M.A. et al., 2008].

ПРОФИЛАКТИКА

Медико-генетическое консультирование семей с данной патологией.

ПРОГНОЗ

Прогноз неблагоприятный, летальный исход наступает в возрасте 10–20 лет от осложнений атеросклероза (инфаркт миокарда, инсульт).

Синдром Коккейна (карликовость с атрофией сетчатки и глухотой)

MIM:216400, 133540

Синдром Коккейна — очень редкое наследственное заболевание, характеризующееся непропорциональной кахектической карликовостью, дегенеративными изменениями сетчатки, атрофией зрительного нерва, глухотой, атрофией кожи и повышенной фоточувствительностью. Заболевание впервые описано E.A. Cockayne в 1936 г.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Заболевание генетически гетерогенное. Выделяют 2 типа синдрома. Основа развития заболевания — нарушение репарации ДНК, вызванное мутацией гена

ERCC8, расположенного на 5q12, синдром Коккейна типа А, или мутацией гена *ERCC6*, расположенного на 10q11, синдром Коккейна типа В [Henning K.A. et al., 1995; Bertola D.R. et al., 2006].

Кариотип не изменен [Windmiller J. et al., 1986]. Выявлены нарушения роста фибробластов в культуре [Lasser A.E., 1972], повышенная чувствительность клеток к ультрафиолетовым и рентгеновским лучам, радиомиметикам [Deschavanne P.J. et al., 1981]. В течение нескольких часов после облучения угнетен синтез ДНК и РНК в культуре фибробластов [Lehman A.R. et al., 1979]. Эксцизионная репарация ДНК резко изменена [Jaeken J. et al., 1989]. Снижена способность к окислению фитановой кислоты [Lasser A.E., 1969].

Аутосомно-рецессивный тип наследования.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Характерные признаки заболевания: низкий рост, старческий вид, непропорционально длинные конечности, большие кисти и стопы, маленькая голова; прогнатия верхней челюсти, «птичий» нос, запавшие глаза, большие уши, пойкилодермические изменения кожи открытых участков тела с истончением подкожной клетчатки. Повышена чувствительность к солнечному свету, приводящая в ряде случаев к буллезным реакциям, высыпаниям на лице в виде бабочки. Заболевание врожденное, развивается очень рано или в 6 мес [Patton M.A. et al., 1989], однако чаще начинается на 2-м году жизни и постепенно прогрессирует. Появляются тремор кистей, птицеподобные быстрые движения, речь становится неразборчивой; атаксия, эмоциональная нестабильность, умственная отсталость. Слезы отсутствуют [Lieberman W.J. et al., 1961], развиваются катаракта, помутнение роговицы, фотофобия [Coles W.H., 1969], мышечно-скелетные аномалии, включая деформации конечностей, утолщение костей черепа, кифоз, анкилозы [Macdonald W.B. et al., 1960], внутричерепные кальцификации [Neil C.A., Dingwall M.M., 1950], периферическая невропатия [Moosa A., Dubowitz V., 1970].

У больных с синдромом Коккейна нет повышенной склонности к инфекциям или риска злокачественных новообразований в отличие от других наследственных синдромов нарушения репарации ДНК [Nance M.A., Berry S.A., 1992].

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании признаки неспецифичны.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз ставят при сочетании высокой светочувствительности, атрофии кожи лица и дистальных отделов конечностей с непропорциональной карликовостью, глухотой и слепотой. Дифференциальную диагностику проводят с прогерией, пигментной ксеродермой и порфириями, что обычно не представляет больших затруднений.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение симптоматическое. Рекомендовано избегать солнечного света, пользоваться солнцезащитными средствами.

ПРОФИЛАКТИКА

Медико-генетическое консультирование, пренатальная диагностика на культуре амниоцитов после их облучения ультрафиолетом [Lehmann A.R. et al., 1985].

ПРОГНОЗ

Прогноз неблагоприятен, летальный исход обычно наступает до 20 лет от прогрессирующей неврологической симптоматики.

Акрогерия семейная (синдром Готтрона, метагерия, акрометагерия)

MIM: 201200

Семейная акрогерия — редкое заболевание, характеризующееся признаками преждевременного старения кожи кистей, стоп. Впервые описано H. Gottron в 1941 г.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология и патогенез неизвестны. Описаны семейные случаи. Анализ родословных предполагает аутосомно-рецессивный тип наследования, хотя допускает и аутосомно-доминантное наследование с низкой пенетрантностью или высокой летальностью плода [De Groot W.P. et al., 1980].

Ряд авторов рассматривают заболевание как 4-й тип синдрома Черногубова–Элерса–Данлоса, однако у больных акрогерией не обнаружено патологии коллагена 3-го типа [De Groot W.P. et al., 1980; Blaszczyk M. et al., 2000].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Очаги поражения существуют с рождения или появляются в первые годы жизни, в дальнейшем мало прогрессируют. Атрофические изменения расположены преимущественно на кистях и стопах, реже на лице (в основном нос), подбородке и ушах. Кожа пораженных участков истончена, со временем становится дряблой, сухой, морщинистой с желтоватым оттенком, напоминая кожу стариков. Эластичность кожи снижена, просвечивают сосуды, при резком истончении подкожной клетчатки — мышцы и сухожилия. Пальцы становятся конусовидными, заостренными, уменьшаются в размерах (акромикрия). Иногда происходят дистрофические изменения зубов, волос и ногтей, возникают пойкилодермия [Batscharoff B. et al., 1961], очаги кератоза [Базыка А.П., 1979]. Слабо развиты вторичные половые признаки [Hjortshoj A., Heyden-reich G., 1977]. Характерна повышенная ранимость кожи, с появлением синяков, кровоизлияний. У части больных отмечают низкий рост.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании эпидермис не изменен, в дерме обнаруживают дегенеративные изменения коллагеновых и эластических волокон. Слой подкожно-жировой клетчатки истончен.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз ставят на основании старческого вида кистей и стоп у новорожденных. Дифференциальную диагностику проводят с синдромом Черногубова–Элерса–Данлоса, синдромом Вернера, детской прогерией, синдромом Юрье.

ЛЕЧЕНИЕ

Назначают препараты, улучшающие периферическое кровообращение, кремы с ретинолом, витамином E, F, PP, солкосерил.

ПРОФИЛАКТИКА

Медико-генетическое консультирование семей больных с данной патологией с целью предупреждения появления новых случаев заболевания.

ПРОГНОЗ

Прогноз для выздоровления неблагоприятный, продолжительность жизни обычная.

27.8. ПАТОЛОГИЯ МЕЛАНОЦИТАРНОЙ СИСТЕМЫ

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

При патологии меланоцитарной системы происходят количественные (уменьшение или увеличение количества меланоцитов или пигмента) и качественные (клеточный и структурный атипизм, миграция меланоцитов в супрабазальные слои эпидермиса и/или в дерму) изменения. В первом случае, как правило, клиническая картина соответствует врожденным или приобретенным дисхромиям кожи (см. соответствующие разделы «Руководства»), во втором случае имеют место доброкачественные или злокачественные новообразования кожи. В данной главе рассмотрены нарушения в меланоцитарной системе невоидного характера.

Виды меланоцитарных невусов согласно классификации ВОЗ [2006]:

- пограничный (в том числе лентигинозный);
- сложный (смешанный);
- внутридермальный;
- врожденный меланоцитарный невус;
- эпителиоидный и/или веретеноклеточный невус (невус Спитц, невус Рида);
- галоневус;
- диспластический невус;
- голубой невус;
- клеточный голубой невус;
- невус Ота;
- невус Ито;
- комбинированный невус;
- невус Мейерсона;
- невусы особых локализаций (акральный, генитальный);
- рецидивирующий невус;
- пятнистый невус.

Обычные приобретенные меланоцитарные невусы (пигментные невусы, родинки)

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Приобретенные меланоцитарные невусы долгое время считали пороками развития. Однако, согласно современным представлениям, факт преимущественного, хотя и временного, роста клеток невусов по отношению к окружающим тканям свидетельствует в пользу их как новообразования [Elder D.E., Murphy G.F., 1991]. Для большинства (не менее 82%) исследованных меланоцитарных невусов доказан факт соматических мутаций с активацией онкогенов *B-RAF*, *N-RAS* и *H-RAS* [Fullen D.R. et al., 2005; Van Dijk M.C. et al, 2006].

Согласно данным научных клинических исследований, предрасполагающие факторы появления большого числа невусов — солнечное излучение и иммунодефицитные состояния, особенно в детском возрасте [Pope D.J. et al., 1992; Rivers J.K. et al., 1995]. Имеют значение генетические факторы, а именно фототип кожи: невусов больше у белокожих людей со светлыми или рыжими волосами, склонных к солнечным ожогам [Brogelli L. et al., 1991; Naldi L. et al., 2005].

Описано молниеносное появление множественных невусов у взрослых после перенесенных острых воспалительных буллезных дерматозов [Soltani K. et al., 1984; Shoji T. et al., 1996], у детей — после трансплантации органов и на фоне полихимиотерапии [Baird E.A. et al., 1992; Jappe U. et al., 1996].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Каждый приобретенный невус проходит несколько стадий в своем развитии, при этом в процессе «созревания» несколько меняются его клинико-морфологические характеристики [Tokuda Y. et al., 1994]. Сначала возникает пограничный (внутриэпидермальный) невус, имеющий вид равномерно пигментированного пятна коричневого или черного цвета с гладкой поверхностью, не обнаруживаемый при пальпации. Пограничный невус появляется обычно у детей в первые годы жизни, особенно активно — в юношеском возрасте. Чаще возникает у мальчиков; расположен на открытых участках тела — лице и туловище. Размеры постепенно увеличиваются, однако на этой стадии не превышают 5 мм. С течением времени невус становится эпидермо-дермальным, или смешанным. Таким образом, у взрослых практически не встречают пограничные невусы. Исключение — невусы, располагающиеся на ладонях, подошвах и половых органах. По неизвестной причине, невусы этой локализации длительное время остаются пограничными, что нередко приводит к диагностическим ошибкам и гипердиагностике малигнизации [Weedon D., 1997; Clark W. et al., 1998]. Признаки доброкачественности невуса — симметричность, равномерность окраски, четкие границы. Пушковые или жесткие волосы в зоне роста невуса не являются критерием доброкачественности [Scope A. et al., 2007].

Смешанный невус — симметричная папула с четкими контурами или папилломатозное образование на ножке, выступающее над поверхностью кожи и не превышающее 7 мм в диаметре. Пигментация менее интенсивная по сравнению с пограничным — от светло-коричневого до телесного цвета. Поверхность невуса гладкая или веррукозная. Смешанный невус, являясь экзофитным образованием, подвержен травмированию; при его активном росте возможно ощущение зуда.

Затем смешанный невус превращается во внутридермальный — у взрослых преимущественно встречают именно этот тип меланоцитарных образований. Внутридермальный невус возвышается над поверхностью кожи, реже может уплощаться и иногда полностью терять пигмент, приобретая телесную или розоватую окраску, особенно в случае выраженного сосудистого компонента. Последующее развитие дермального невуса занимает от нескольких лет до нескольких десятилетий, вплоть до его инволюции.

В редких случаях возможно самопроизвольное иммунологически-опосредованное регрессирование меланоцитарных невусов с развитием периневусного витилиго (см. невус Сеттона).

В некоторых случаях вокруг меланоцитарного невуса образуется экзематозный венчик, сопровождающийся зудом (невус Мейерсона). Возможно одновременное



Рис. 27-46. Невусы Мейерсона.

поражение нескольких пигментных невусов (рис. 27-46); причина этого состояния не известна, самопроизвольного регрессирования воспалительного процесса не происходит.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании в пограничных невусах определяют гнезда невомеланоцитов и лентигинозную пролиферацию меланоцитов в эпидермисе на уровне дермо-эпидермальной границы, особенно на концах эпидермальных выростов. На стадии смешанного невуса невомеланоциты, мигрировавшие в дерму, определяют в виде гнезд преимущественно в сосочковом слое дермы. Признак доброкачественности — «созревание» невуса снаружи вглубь [Lever W.F., Schaumburg-Lever G., 1983]. На стадии дермального невуса невомеланоциты обнаруживают только в дерме. На всех стадиях эволюции обычных приобретенных меланоцитарных невусов не характерны атипизм клеток, митозы, некроз и лимфоцитарная реакция. При иммуноморфологическом исследовании в большинстве клеток невусов выявляют положительную реакцию на антиген S-100 [Paul E. et al., 1988].

ДИАГНОЗ

Диагноз ставят на основании клинической картины, данных гистологического исследования.

ПРОГНОЗ

Лица с большим количеством обычных меланоцитарных невусов (более 50) имеют повышенный риск развития меланомы кожи [Swerdlow A.J., Green A., 1987]. Необходимо диспансерное наблюдение, инсоляция противопоказана.

ЛЕЧЕНИЕ

По показаниям возможно хирургическое иссечение с обязательным гистологическим исследованием.



Рис. 27-47. Пятнистый невус.

Пятнистый невус *(Naevus spilus)*

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Пятнистый невус — проявление генетического мозаицизма [Happle R., 1993]. Некоторые авторы рассматривают это состояние как сегментарный нейрофиброматоз [Zvulunov A., 1995; Selvaag E. et al., 1994]. Мы наблюдали у детей, больных *naevus spilus*, развитие нейрофиброматоза 1-го типа.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Невус существует с рождения или появляется в раннем детском возрасте. На фоне пигментированного пятна, обычно светло-коричневого цвета, расположены мелкие темноокрашенные вкрапления. Невус может быть небольшого размера или зани-

мать большую площадь поверхности тела, зостериформное или сегментарное расположение (рис. 27-47).

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании пятнистый компонент неотличим от обычного лентиго. В области темных вкраплений изменения напоминают лентигинозный пограничный невус; иногда обнаруживают небольшие смешанные невусы.

ПРОГНОЗ

Обычно невусы остаются стабильными в течение всей жизни. Описано развитие в области *naevus spilus* веретеноклеточного и/или эпителиоидноклеточного невуса, голубого невуса. Риск злокачественного перерождения невелик, однако описаны случаи мультифокального роста злокачественной меланомы на фоне пятнистого невуса [Piana S. et al., 2006; Abecassis S. et al., 2006].

ДИАГНОЗ

Диагноз ставят на основании характерной клинической картины. Гистологическое исследование подтверждает диагноз.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение не проводят.

Галоневус (невус Сеттона)

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Галоневус — периневусное витилиго. У больных с регрессирующим галоневусом циркулируют антитела против клеток злокачественной меланомы. Данные B. Berman и соавт. [1988] свидетельствуют о том, что лимфоциты инфильтрата выделяют антитела против антигенов невусных клеток, разрушая последние.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинически — пигментированный невус, окруженный зоной депигментации в виде ореола. Чаще развивается на коже спины у детей и лиц молодого возраста. Может спонтанно регрессировать, оставляя после себя депигментированный участок.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании в галоневусах в зависимости от стадии процесса разрушения невуса лимфоидными элементами обнаруживают сплошной лимфоцитарный инфильтрат в дерме без признаков меланоцитарной пролиферации или единичные невомеланоциты или их скопления в эпидермисе и дерме, иногда с выраженным клеточным атипизмом. В окружающем эпидермисе, соответственно клинически депигментированному венчику вокруг невуса, выявляют разрушение меланоцитов базального слоя.

ДИАГНОЗ

Диагноз ставят на основании характерной клинической картины. Гистологическое исследование подтверждает диагноз.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение не проводят. Возможно хирургическое иссечение с гистологическим исследованием.

Врожденные меланоцитарные невусы (родимые пятна, гигантские пигментированные невусы)

Врожденные меланоцитарные невусы — меланоцитарные невусы, существующие с рождения. Гигантские врожденные невусы рассматривают как гамартомы нейроэктодермального происхождения, имеющие сложное строение.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Врожденные меланоцитарные невусы имеют примерно 1–6% новорожденных [Stolz W. et al., 1989; Schleiher S.M., Lim S.J.M., 1995]. Характерен быстрый рост в первые 6 мес жизни, в дальнейшем увеличение в размерах незначительно [Rhodes A.R. et al., 1996]. Малые врожденные невусы не превышают 1,5 см в диаметре, большие врожденные невусы — более 1,5 см. Размер гигантских невусов превышает 20 см, иногда они занимают целый сегмент тела [Ruiz-Maldonado R., 2004].

Врожденные меланоцитарные невусы, как правило, единичные; возвышаются над уровнем кожи, иногда настолько незначительно, что это заметно только при осмотре в проходящем свете; неравномерно пигментированы; имеют неровный рельеф (рис. 27-48). При пальпации определяют уплотненные, узловатые участки и участки более мягкой консистенции.

Обычно врожденные невусы покрыты жесткими волосами. С возрастом они могут увеличиваться в размерах, окраска иногда бледнеет; возможно развитие периневусного витилиго (рис. 27-49).

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании выявляют картину смешанного невуса; характерна глубокая локализация невусных клеток, вплоть до нижней трети сетчатого слоя дермы и вовлечение в процесс эпителия придатков кожи — волосяных фолликулов, потовых желез, мышц, поднимающих волос. Возможно обнаружение гнезд клеток невуса внутри или вокруг кровеносных и лимфатических сосудов, очагов разрастания шванновских клеток по типу нейрофибромы, хрящевой метаплазии.



Рис. 27-48. Врожденный меланоцитарный невус.



Рис. 27-49. Гигантский врожденный меланоцитарный невус с периневусным витилиго.

ДИАГНОЗ

Диагноз ставят на основании анамнеза, характерной клинической картины и данных гистологического исследования. При изменении цвета, конфигурации и размера невуса необходимо исключение меланомы.

ПРОГНОЗ

Врожденные невусы небольших размеров мало изменяются в течение всей жизни, в редких случаях возможно их озлокачествление. Гигантские врожденные невусы — фактор повышенного риска развития злокачественной меланомы. По некоторым данным, этот риск в 3–20 раз превышает аналогичный риск в общей популяции [Rhodes A.R., Melski J.W., 1982]. Злокачественная меланома у детей и лиц молодого возраста развивается на фоне врожденного невуса в 20–30% случаев [Stolz W. et al., 1989].

При выявлении у ребенка множественных больших и гигантских врожденных невусов необходимо иметь в виду возможность поражения мозговых оболочек с тяжелым прогнозом — нейро-кожный меланоз (см. «Нейрокутанные наследственные заболевания»).

На фоне врожденных пигментных невусов описано развитие не только меланомы кожи, но и других злокачественных опухолей мезенхимального происхождения: нейросаркомы, рабдомиосаркомы, липосаркомы [Hendrickson M.R., Ross J.C., 1981].

ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическое иссечение (часто необходима пластическая коррекция) по показаниям (например, развитие меланомы) или настоянию пациентов. Другие вмешательства на врожденных невусах не рекомендованы. В настоящее время с повышенной частотой регистрируют случаи развития множественных очагов меланомы после дермабразии врожденных невусов [Zutt M. et al., 2003; Dragieva G. et al., 2006].

Диспластические невусы (невусы Кларка, атипичные невусы)

Диспластические невусы — вариант приобретенных меланоцитарных невусов, характеризующихся повышенным риском малигнизации (вследствие сохранения пролиферативной активности незрелых меланоцитов в эпидермисе) и атипизмом клеток различной степени выраженности [Barnhill R.L., 1991]. В отличие от обыч-

ных пигментных невусов, встречающихся у большинства людей, диспластические выявляют у 1,8–10% взрослых [Crutcher W.A., Sagebiel R.W., 1984] и не менее чем у 30% больных со спорадической меланомой кожи [Rhodes A.R. et al., 1980; Carre C. et al., 1989]. Спорадические диспластические невусы наблюдают у лиц с повышенным риском меланомы чаще, чем в общей популяции [Rabhari H., Mehregan A.H., 1981].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Причина развития невусов неизвестна. Один из важнейших провоцирующих факторов соматических мутаций в коже (преимущественно генов *PTEN* и *BRAF*) с развитием меланоцитарных новообразований — солнечное излучение [Borg A., 2000].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Диспластические невусы напоминают обычные пигментные невусы, отличаясь более крупными размерами (в среднем 6–12 мм); неправильными, нередко причудливыми, звездчатыми очертаниями; неравномерной окраской, варьирующей от светло-коричневой до черной. Диспластические невусы плоские или слегка возвышаются в центре над уровнем кожи и всегда имеют пятнистый компонент. При наличии центрального папулезного компонента диспластические меланоцитарные невусы сравнивают по виду с «яичницей-глазуньей». Количество невусов различно: от единичных до 100 и более, рассеянных по всему кожному покрову; предпочтительная локализация — верхняя половина туловища.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании выявляют пограничные или смешанные меланоцитарные невусы с признаками атипизма отдельных меланоцитов в эпидермисе в зоне дермо-эпидермальной границы. Степень выраженности диспластии различна (легкая, средняя, тяжелая). В смешанных невусах эпидермальный компонент по протяженности больше дермального и занимает по периферии образования не менее 3 эпидермальных выростов. Признаки диспластических невусов — периваскулярные лимфоидные инфильтраты и фиброзные изменения в сосочковом слое дермы.

ДИАГНОЗ

Диагноз ставят на основании клинической картины и данных гистологического исследования.

ПРОГНОЗ

У лиц с множественными диспластическими невусами (см. «Синдром диспластических невусов») особенно велик риск развития злокачественной меланомы кожи [Elder D.E. et al., 1980].

ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическое иссечение с обязательным гистологическим исследованием. Необходимо диспансерное наблюдение. Инсоляция противопоказана.

ВЕРЕТЕНОКЛЕТОЧНЫЕ МЕЛАНОЦИТАРНЫЕ НЕВУСЫ

Веретеноклеточный и/или эпителиоидно-клеточный невус (юношеская меланома, невус Спитц)

Веретеноклеточный невус — необычное невоидное меланоцитарное новообразование, имеющее клиническое и морфологическое сходство со злокачественной

меланомой кожи [Orchard D. et al., 1997; Dal Pozzo V. et al., 1997]. Невус Спитц отличается от злокачественной меланомы по характеру мутаций в генах *B-RAF*, *N-RAS* и *H-RAS*, что, по мнению исследователей, свидетельствует об отсутствии генетического сродства данных новообразований [Van Dijk M.C. et al., 2006].

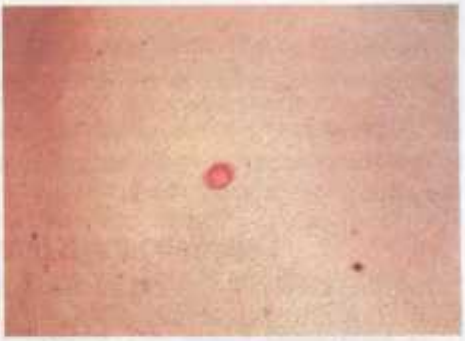


Рис. 27-50. Беспигментный невус Спитц.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Невус развивается преимущественно у детей. Может быть врожденным; не зависит от пола. Существуют сведения о семейных случаях. Клинически невус — бессимптомное опухолевидное образование полушаровидной или плоской формы, с четкими границами, размерами, не превышающими 1 см в диаметре. Цвет колеблется от светло-красного до темно-коричневого и даже черного (рис. 27-50). Консистенция невуса мягко-эластическая или плотноватая; поверхность гладкая, лишена волос, реже гиперкератотическая, бородавчатая. В редких случаях возможна кровоточивость, изъязвление. Вначале опухоль растет быстро, затем многие годы остается в стационарном состоянии. Возможны случаи с множественными, обычно сгруппированными невусами — от 20 до 50 элементов [Palazzo J., Duray P., 1988]. По нашим данным, локализация невуса зависит от его клинико-морфологического типа: плоские гиперпигментированные варианты чаще локализованы на конечностях, беспигментные образования красного цвета обычно встречают на лице и волосистой части головы.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании выявляют пограничный, смешанный (наиболее часто встречаемый вариант) или внутридермальный невус. В большинстве случаев определяют как веретеновидные, так и эпителиоидные клетки; содержание пигмента в невомеланоцитах вариабельно. Нередко выражен атипизм и полиморфизм клеточных элементов, в ядрах части клеток выявляют псевдовключения. Характерные признаки невуса: симметричность; четкие латеральные границы; отек и телеангиэктазии; эозинофильные тельца Камино в эпидермисе или верхней части дермы. Гнезда меланоцитов в эпидермисе имеют тенденцию к слиянию между собой, окружены щелями-артефактами; возможна слабо выраженная миграция меланоцитов в супрабазальные слои эпидермиса. Митозы только поверхностные, обычно не более одного в поле зрения при большом увеличении [Мордовцева В.В., Вавилов А.М., 2000; Binder S. et al., 1993].

Особые гистологические разновидности невуса Спитц:

- пигментированный веретеноклеточный невус Рида;
- десмопластический невус Спитц;
- гало-невус Спитц [Sagebiel R. et al., 1984; Sau P. et al., 1993; Harvell J. et al., 1997].

При иммуноморфологическом исследовании клетки невуса положительно окрашиваются на виментин и антиген S-100, вариабельно — на HMB-45 [Bergman R. et al., 1995].

ДИАГНОЗ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

На основании одних лишь клинических данных поставить диагноз невуса Спитц трудно, необходимо гистологическое исследование. Наибольшее практическое значение имеет дифференциальная диагностика со злокачественной меланомой кожи.

ПРОГНОЗ

Полагают, что риск перерождения невуса Спитц в злокачественную меланому не выше, чем любого обычного меланоцитарного невуса.

ЛЕЧЕНИЕ

Возможно хирургическое иссечение с обязательным гистологическим исследованием.

Голубой невус (синий невус Ядассона)

Голубые невусы — доброкачественные внутридермальные меланоцитарные опухоли с характерными клинико-морфологическими проявлениями. Сине-черный цвет обусловлен оптическим эффектом и связан с глубоким расположением меланина в дерме. Выделяют обычный и клеточный голубой невус.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В типичных случаях обычный голубой невус — слегка возвышающаяся, симметричная папула сине-черного цвета с гладкой поверхностью, ровными, но не всегда четкими контурами (рис. 27-51). Средний размер невуса 0,4–1 см. В большинстве случаев невус расположен на лице, тыле кистей и спине, в крестцовой области; чаще у новорожденных и детей раннего возраста [Radentz W.H., 1990]. Клеточные голубые невусы клинически напоминают обычные голубые невусы: развиваются в молодом возрасте, однако бывают врожденными. На протяжении долгого времени медленно увеличиваются в размерах, достигая нескольких сантиметров в диаметре, затем остаются стабильными, нередко значительно выступая над поверхностью кожи. Изъязвления и кровоточивость не характерны. Предпочтительная локализация — пояснично-крестцовая область, область головы и шеи. Встречают множественные эруптивные голубые невусы; описаны семейные случаи [Blackford S., Roberts D.L., 1991].

Гистогенетически к голубым невусам близки внутридермальные меланоцитарные невусы Ота и Ито, существующие с рождения (однако иногда пигментация проявляется только в раннем детском возрасте), чаще встречающиеся у женщин.

Невус Ота — участок гиперпигментации кожи, сплошной или с мелкими вкраплениями, от сине-черного до темно-коричневого цвета, с характерной локализацией на лице в зоне иннервации тройничного нерва. Может быть двусторонним. Обычно в процесс вовлечена конъюнктива глаза на стороне поражения кожи.

Невус Ито отличается локализацией — расположен на коже надключичной и лопаточной области.



Рис. 27-51. Голубой невус.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании в обычном голубом невусе в дерме выявляют веретенообразные и отростчатые клетки, содержащие меланин в виде крупных, хорошо различимых гранул, благодаря чему при большем увеличении контур отростков становится четче. Митозов и атипизма клеток нет. Клетки расположены довольно беспорядочно между коллагеновыми волокнами, нередко на большом расстоянии друг от друга; иногда их обнаруживают в стенках сосудов и нервных волокнах. Гистологическая картина невусов Ота и Ито сходна с таковой обычного голубого невуса.

Клеточный голубой невус в большинстве случаев занимает всю толщу сетчатого слоя дермы, имеет характерную конфигурацию в виде «песочных часов», образован преимущественно веретеновидными клетками. Для невуса характерна двухфазность — чередование клеток со светлой цитоплазмой и сильно пигментированных клеток с длинными отростками, неотличимых от клеток обычного голубого невуса. Возможны единичные митозы.

При иммуноморфологическом исследовании клетки голубого невуса дают положительную окраску на антигены S-100 и HMB-45 [Wood W., Tron V., 1991; Skelton H. et al., 1991].

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В большинстве случаев характерные клинические проявления достаточны для постановки диагноза. Для его подтверждения проводят гистологическое исследование. Наибольшее практическое значение имеет дифференциальная диагностика со злокачественной меланомой кожи.

ПРОГНОЗ

Как правило, опухоли бессимптомные, стабильные в течение жизни. Риск злокачественного перерождения невысок.

ЛЕЧЕНИЕ

Возможно хирургическое иссечение с обязательным гистологическим исследованием.

Плексиформный веретеноклеточный невус (глубоко проникающий невус)

Плексиформный веретеноклеточный невус — редко встречающееся доброкачественное меланоцитарное новообразование, имеющее клиническое и морфологическое сходство со злокачественной меланомой кожи.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание развивается обычно в молодом возрасте, предпочтительная локализация — кожа головы, шеи, область плечевого пояса. Невус — симметричная гиперпигментированная папула или узловатый элемент, не превышающий 1 см в диаметре [Seab J. et al., 1989].

Как правило, опухоли бессимптомные, стабильные в течение жизни, хотя вначале характерен быстрый рост — причина диагностических ошибок.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании плексиформный веретеноклеточный невус — четко отграниченное образование в виде треугольника с основанием, обращенным к эпидермису. Как правило, в эпидермисе обнаруживают единичные гнезда невоидных меланоцитов. Отличительные признаки невуса — узкие пучки и тяжи в дерме, состоящие из крупных пигментированных (мелкодисперсный мела-

нин) веретеновидных и эпителиоидных клеток и большого числа меланофагов. Значителен полиморфизм ядер с вариабельным размером и формой, гиперхромазией и псевдовключениями. Митозы не характерны.

При иммуноморфологическом исследовании клетки невуса дают положительную окраску на антигены S-100 и HMB-45 [Sau P. et al., 1993].

ДИАГНОСТИКА

Для подтверждения диагноза необходимо гистологическое исследование.

ПРОГНОЗ

Риск злокачественного перерождения невысок.

ЛЕЧЕНИЕ

Возможно хирургическое иссечение с обязательным гистологическим исследованием.

27.9. ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЯХ ОБМЕНА

Ксантоматоз кожи

Ксантоматоз кожи — заболевание, характеризующееся отложением в коже липидов в результате общих нарушений жирового обмена — гиперлипопротеинемий.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Пять типов семейной гиперлипопротеинемии по классификации D. Fredrickson и R.J. Levy [1972]

- Тип 1 (семейная гиперхиломикронемия). Встречают очень редко, одинаково часто у мальчиков и девочек; заболевание развивается у детей младшего возраста [Mattei M.G. et al., 1993], наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Локализация гена *LPL* — 8p22. Первичный дефект — недостаточность липопротеинлипазы. Клинические проявления заболевания — гепатоспленомегалия, панкреатит, приступы болей в животе; биохимические изменения — резкое повышение содержания хиломикронов, триглицеридов и незначительное повышение концентрации холестерина.
- Тип 2 (семейная гипер-β-липопротеинемия, гиперхолестеринемический ксантоматоз) — гетерогенный. В большинстве случаев аутосомно-доминантный тип наследования. Развитие заболевания обусловлено патологией рецепторов липопротеинов низкой плотности, расположенных на поверхности цитоплазматических мембран, и структурными изменениями липопротеинов низкой плотности (локус гена *LDLR* — 19q13.2). Тип 2 сопровождается повышением в плазме крови холестерина без увеличения концентрации триглицеридов (тип 2A) или с гипертриглицеридемией (тип 2B). Основное проявление — ранний атеросклероз коронарных сосудов, аорты. Клинические проявления наиболее тяжело протекают у гомозигот — заболевание возникает в детском возрасте. Больные обычно умирают от инфаркта миокарда в возрасте 20–30 лет. У гетерозигот осложнения развиваются позднее [Patel D.D. et al., 1998].
- Тип 3 (семейная дис-β-липопротеинемия) характеризуется резким повышением в плазме крови холестерина и триглицеридов; развивается у взрослых. Предполагают аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный типы наследования. Первичный биохимический дефект — модификация или отсут-

ствие аполипопротеина Е (локус гена *APOE* — 19q13.2). Средовые факторы играют важную роль в развитии заболевания — выраженность гиперхолестеринемии напрямую зависит от поступления холестерина с пищей [Brown M.S., et al., 1981]. Течение заболевания прогрессирующее; развиваются ожирение, осложнения атеросклероза (ИБС, атеросклероз периферических сосудов); постепенное уменьшение объема головного мозга вследствие его атрофии; психические расстройства, нарушения памяти; повышен риск развития болезни Альцгеймера [Gerdes L.U. et al., 2000; Enzinger C. et al., 2004].

- Тип 4 (эндогенная семейная гипертриглицеридемия) гетерогенный. Встречается часто, проявляется повышенным содержанием в крови триглицеридов; возникает у взрослых. Патологические изменения обусловлены гиперпродукцией или замедленным метаболизмом липопротеинов очень низкой плотности, развивающимися в результате дефицита аполипопротеина А5; локус гена *APOA5* — 11q23 [Kao J.-T. et al., 2003]. Аутосомно-доминантный тип наследования. Клинические признаки: поражение сосудов (преимущественно коронарных), сниженная толерантность к глюкозе, ожирение. Проявления зависят от количества экзогенного холестерина, поступающего с пищей, и употребления алкоголя [Carmena R. et al., 2001].
- Тип 5 (гиперхиломикронемия) гетерогенный. Не исключена мультифакториальная природа (Кошечкин В.А. и др., 1986]. Один из этиологических факторов — мутация гена *APOA5*, локус 11q23 [Marcais C. et al., 2005]. Предполагают аутосомно-доминантный тип наследования. Заболевание характеризуется повышением в сыворотке крови концентрации хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности при сниженной концентрации липопротеинов низкой и высокой плотности. Концентрация триглицеридов и холестерина несколько повышена. Клинические проявления сходны с таковыми при типе 1, однако заболевание развивается у взрослых. Снижена толерантность к жирам и углеводам.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Виды ксантом:
- эруптивные;
- туберозные;
- сухожильные;
- плоские.

Отдельные виды ксантом встречают при различных формах гиперлипопротеинемий с различной частотой [Fredrickson D., 1979; Bleehen S.S., 1979]. При типе 1 наиболее часто наблюдают эруптивную ксантому, типе 2 — туберозную, сухожильную ксантому, ксантелазму. Дополнительный фенотипический маркер — интертригинозные ксантомы [Elis P., Goldsmith L.A., 1973]. При типе 3 определяют плоскую полосовидную ксантому ладоней, реже туберозную, сухожильную ксантомы, ксантелазму, эруптивную ксантому; типе 4 — эруптивную, реже туберозную и в виде исключения сухожильную ксантому; типе 5 — эруптивную, реже туберозную ксантому.

Эруптивные ксантомы характеризуются множественными безболезненными узелками, плоскими или полушаровидными (встречают чаще), величиной с чечевицу или горошину, желтоватого или желтовато-оранжевого цвета, с венчиком легкой эритемы (рис. 27-52).

Ксантомы рассеяны по всему кожному покрову; наиболее многочисленны на разгибательных поверхностях конечностей, в области суставов, на спине, ягодицах; иногда поражают слизистые оболочки. В начальной стадии возможен зуд [Кривошеев А.Б., 1992]. Если ксантоматоз появляется в раннем детском возрасте, он часто сочетается с гепатоспленомегалией, приступами абдоминальной боли



Рис. 27-52. Эруптивные ксантомы.

(синдром Бюргера–Грютца). Эруптивные ксантомы наблюдают при тяжело протекающем сахарном диабете, хроническом панкреатите, алкоголизме, дисглобулинемиях, СКВ [Weber K., Braun-Falco O., 1972]. Среди факторов, способствующих формированию эруптивных ксантом, выделяют прием некоторых лекарственных средств: миконазол, гормональные контрацептивы и др. [Weber K., Braun-Falco O., 1972]. Известны нормолипидемические эруптивные ксантомы [Caputo R. et al., 1986].

Туберозные ксантомы — полушаровидные образования плотноватой консистенции, желтоватого, оранжевого или коричневатого цвета, иногда достигающие значительных размеров. Обычно безболезненны. Локализация: область ягодиц и суставов. Ксантомы наблюдают при гипотиреозе, обтурационной болезни печени, дисглобулинемиях. Р.А. Капкаев, А.Ш. Ваисов [1981] описали сочетание туберозных ксантом с нанизмом у двух братьев. A. Laslo, N. Simon [1983] наблюдали развитие туберозных ксантом у девочки 17 мес, страдающей врожденной атрезией желчевыводящих путей и гиперлипидемией.

Сухожильные ксантомы — плотные, медленно растущие опухолевидные образования, обычно не вызывающие субъективных расстройств, располагающиеся в области сухожилий (наиболее часто пяточных, или ахилловых), кистей. Ксантомы достигают больших размеров, развиваются при гипотиреозе, обтурационной болезни печени, дисглобулинемиях.

Сухожильные ксантомы — симптом церебросухожильного ксантоматоза, клинически проявляющегося неврологическими расстройствами (включая мозжечковую атаксию); психическими и эндокринными нарушениями; коронарным атеросклерозом, возникающим вследствие генетически детерминированной дислипидемии с увеличением содержания холестерина и холестанола [Bavinck J.N., 1986; Moghadasian M.H. et al., 2002]. Аутосомно-рецессивный тип наследования, локус гена 2q33–qter.

Различают ограниченные или распространенные **плоские ксантомы**. Ограниченная плоская ксантома наиболее часто проявляется в виде ксантелазмы, чаще возникающей изолированно или наблюдаемой при семейной гиперлипопротеинемии, особенно в период формирования в молодом возрасте. Ограниченные ксантомы — четко отграниченные небольшие, плоские, мягкие образования желтоватого цвета, склонные к слиянию. Размеры варьируют от нескольких миллиметров до 5 см и более. Заболевание встречают у пожилых, чаще женщин; располагаются ксантомы, как правило, симметрично на веках у внутреннего угла глаза, однако могут занимать и более обширные участки лица.

Распространенные формы плоской ксантомы, ассоциированные с другими типами ксантом, чаще связаны с нарушением обмена липидов; нередко их наблюдают при обтурационной болезни печени, лимфомах, парапротеинемиях и других системных заболеваниях [Steigleder G.K., 1975; Fredrickson D., 1979; Daoud M.S., et al., 1999]. Известно сочетание генерализованных нормолипидемических плоских ксантом с синдромом Черногубова–Элерса–Данлоса [Bovenrnyer D.A., Caplan R.M., 1963]. Описаны периневрaльные ксантомы в виде небольших болезненных, слегка возвышающихся, красноватых плотных бляшек на подошвах [Nakayama H. et al., 1986].

Целесообразно рассмотреть ювенильную ксантогранулему и диссеминированную ксантому, развивающиеся без гиперлипопротеинемий, однако с характерными клиническими признаками ксантом. Вопрос об их нозологической сущности не решен; заболевания рассматривают в разделе о гистиоцитозах. В настоящее время доказано, что ювенильная ксантогранулема и диссеминированная ксантома — реактивный процесс неясной этиологии с первичной пролиферацией гистиоцитов (макрофагов) и вторичной ксантомизацией [Maize J.C. et al., 1974; Zelger B. et al., 1992].

Ювенильная ксантогранулема встречается относительно часто, существует с рождения или появляется в первые месяцы жизни, в редких случаях возникает после 20 лет. Высыпания единичные, чаще множественные, рассеянные или сгруппированные (рис. 27-53). При слиянии образуют сетевидные очаги [Esteley N.B. et al., 1972]; располагаются на волосистой части головы, лице, верхней половине туловища, проксимальных отделах конечностей в виде элементов величиной 0,1–2 см и более, нередко принимающих при этом вид узловатостей. Форма высыпаний чаще полушаровидная, реже элементы плоские; консистенция мягкая, при длительном существовании плотноватая; цвет желтоватый или желтовато-коричневый; поверхность гладкая, без изъязвлений. Количество и размер высыпаний в первые месяцы увеличивается, затем в центре появляется западение, элементы сморщиваются и постепенно исчезают, оставляя гиперпигментацию, иногда поверхностную атрофию.

По данным R. Nomland [1959], у 1/3 больных высыпания исчезают в течение 6 мес, 1/3 — до 1 года и еще у 1/3 — существуют более 1 года. Редко спонтанный регресс наступает через 3–5 лет и более [Каралицкий Е.М., Полякова Л.П., 1985]. В большинстве случаев процесс ограничен кожей, однако иногда высыпания расположены на слизистых оболочках рта, половых органов и заднего прохода. Известны системные поражения, которые могут быть изолированными [Saraux M. et al., 1967]. Существует точка зрения [Ginsburg-Fellner F., Fellner N.J., 1982], что в основе системной формы ювенильной ксантогранулемы лежат иные этиологические факторы, отличные от причин доброкачественной (кожной) формы.



Рис. 27-53. Ювенильные ксантогранулемы.

Самые частые из сочетанных внекожных поражений — глазные изменения. Поражение глаз обычно одностороннее, часто приводит к слепоте.

Патологический процесс может развиться в печени, селезенке и других органах [Ильин И.И., Пасечник В.А., 1971]. Опубликованы сообщения о сочетании кожных высыпаний и поражения оболочек головного мозга, сердца, ЦНС. Хорошо известна ассоциация с болезнью Реклингхаузена, ювенильным хроническим миелолейкозом [Zvulunov A. et al., 1995].

С ювенильной ксантогранулемой сходна папулезная ксантома, развивающаяся при нормальном содержании липидов, проявляющаяся множественными папулезными или папулонодулярными высыпаниями преимущественно на лице и туловище.

Верруциформная ксантома — плоская бляшка с папилломатозной поверхностью, обычно солитарная, редко превышающая 1–2 см в диаметре. Природа данного типа ксантомы неясна. Наиболее частая локализация — ротовая полость, половые органы, редко кожа, в том числе в зоне эпителиальных невусов [Palestine R.K., Winkelmann R.K., 1982].

Диссеминированную ксантому встречают редко. Она возникает в раннем детстве или у взрослых, однако в большинстве случаев — до 25 лет [Maize J.C. et al., 1974]. Клинические проявления: множественные изолированные или сливающиеся в плоские бляшки узелковые элементы величиной с горошину или меньше; плотноватой консистенции; от оранжевого до красновато-коричневого цвета. Элементы расположены группами на сгибах больших суставов, в складках, ротовой полости, где иногда изъязвляются, сочетаются с ксантомами слизистых оболочек верхних дыхательных путей, склеры, роговицы, гипоталамуса и гипофиза [Crocker A.C., 1979], обусловливая симптоматику несахарного диабета, ослабление зрения вплоть до слепоты, изменение голоса, затруднение дыхания. Описаны признаки вовлечения в процесс других органов и систем, например костной ткани [Blobstein S.H., 1985], костного мозга, мышц [Halprin K.M., Lorincz A.L., 1960].

ДИАГНОЗ

Диагноз основан на клинических проявлениях, биохимических исследованиях крови и данных гистологического исследования.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании при всех видах ксантом отмечают сходные изменения [Silvers D.N. et al., 1973] — скопления пенистых клеток, представляющих собой тканевые макрофаги, заполненные каплями липидов. Пенистые клетки могут быть многоядерными, в том числе с расположением ядер в центральной части клеток (гигантские клетки Тутона). В зависимости от клинико-морфологического типа ксантом существуют некоторые особенности в гистологической картине. При эруптивной ксантоме в ранних элементах пенистые клетки могут отсутствовать; характерны периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты с примесью нейтрофилов и накопление липидов в интерстиции между коллагеновыми волокнами. Туберозная ксантома состоит преимущественно из пенистых клеток без примеси гигантских многоядерных клеток; воспалительная реакция отсутствует. При плоской ксантоме инфильтрация пенистыми клетками представлена их мелкими очаговыми скоплениями, диффузного расположения практически не бывает. При ювенильной ксантогранулеме и диссеминированной ксантоме выражена инфильтрация большей части дермы малыми гистиоцитами, причем в более длительно существующих элементах часто выявляют многоядерные гигантские клетки Тутона, пенистые клетки, немногочисленные эозинофилы, лимфоциты и плазматические клетки. Иногда происходит накопление железа в интерстиции – ксантосидерогистиоцитоз. В противоположность 10-му типу гистиоцитоза, нет

эпидермотропизма инфильтрата, при электронно-микроскопическом исследовании гранулы Лангерганса в гистиоцитах не выявляют.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику ксантом проводят с эластической псевдоксантомой, ретикулогистиоцитомами, гистиоцитозом 10. В затруднительных случаях необходимо морфологическое, в том числе иммуногистохимическое, и электронно-микроскопическое исследования.

ЛЕЧЕНИЕ

При выборе тактики лечения учитывают характер биохимических нарушений. Назначают диету и медикаментозные средства, причем диета — основной компонент. Важно устранить избыток массы тела, гиподинамию и вредные привычки: алкоголь, курение. Следует избегать приема оральных контрацептивов, ретиноидов. При 1-м типе гиперлипопротеинемии рекомендована диета с резким ограничением жиров (до 25–30 г/сут), при 2-м типе — снижение потребления животных жиров, замена их растительными; при 3-м типе — ограничение потребления жиров и уменьшение содержания в пище углеводов; при 4-м типе — ограничение углеводов; при 5-м типе — ограничение жиров и углеводов. Основные лекарственные средства: никотиновая кислота, мисклерон, гемфиброзил, ловастатин, липотропные средства, препараты ненасыщенных жирных кислот. Лечение обычно начинают с подбора диеты; если этого недостаточно, назначают фармакотерапию. Лечение и диспансерное наблюдение осуществляют совместно терапевт и кардиолог.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика — своевременное выявление эндокринной патологии, в частности сахарного диабета; ограничение в пищевом рационе углеводов и животных жиров; соблюдение индивидуальной диеты, разработанной диетологом; медико-генетическое консультирование семьи с целью предупреждения появления новых случаев заболевания.

ПРОГНОЗ

Течение и прогноз ксантоматоза зависят от типа и степени нарушений жирового обмена. Как правило, у ювенильной ксантогранулемы регресс происходит самопроизвольно. В редких случаях она осложняется тяжелыми гематологическими нарушениями, развивающимися обычно в течение первого года жизни [Crocker A.C., 1979]. При нормализации содержания триглицеридов исчезают эруптивные ксантомы. Остальные формы более стабильны, особенно сухожильные.

Прогноз для жизни благоприятный, для выздоровления сомнительный.

Болезнь Ниманна–Пика (сфигомиелолипидоз)

MIM:257220, 607616, 257200, 607625

Болезнь Ниманна–Пика — заболевание, относящееся к группе лизосомных болезней накопления (сфингомиелиноз), характеризующееся гепатоспленомегалией, замедленным умственным и физическим развитием, церебральными нарушениями, истощением. В большинстве случаев заканчивается ранним летальным исходом. Впервые описано A. Niemann в 1914 г., выделено в самостоятельную нозологическую единицу L. Pick в 1927 г.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Заболевание гетерогенное. Классическая (тип А) и висцеральная (тип В) формы обусловлены недостаточностью сфингомиелиназы и накоплением сфингомиелина в мозге, селезенке, печени, лимфатических узлах и других органах и тканях;

локус гена *SMPD1* — 11p15.4–15.1 [Simonaro C.M. et al., 2002]. Типы C и D развиваются в результате мутации генов *NPC1/NPC2* (локус 18q11–q12), кодирующих белок, участвующий в трансмембранном транспорте холестерина; при этом происходит накопление неэстерифицированного холестерина в пораженных органах [Patterson M.C. et al., 2001].

Аутосомно-рецессивный тип наследования заболевания. Более 50% больных — лица еврейской национальности. Заболевание поражает и мужчин, и женщин, хотя есть указания, что девочки болеют чаще.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

A.C. Crocker [1961] первоначально выделил 4 типа болезни (A–D). В последующем были описаны типы E и F, недостаточно охарактеризованные вплоть до настоящего времени [Lynn R., Terry R.D., 1964; Schneider E.L. et al., 1978].

Тип A (классический, инфантильный) характеризуется ранним началом в первые месяцы жизни, поражением нервной системы и летальным исходом до 3 лет.

Основные признаки заболевания:

- увеличение живота за счет резкой гепатоспленомегалии;
- лимфаденопатия;
- отставание в росте;
- кахексия;
- задержка умственного развития;
- эпилептиформные припадки;
- прогрессирующая мышечная слабость;
- глухота;
- слепота.

Тип B (висцеральный) протекает более благоприятно. Заболевание начинается в детстве, но больные доживают до взрослого периода жизни. Церебральные нарушения не выявляют, однако выражена распространенная висцеральная патология.

Признаки заболевания:

- гепатоспленомегалия;
- поражение легких.

Изменения в легких могут протекать по типу вирусной пневмонии [Ямпольская С.А., 1977].

Тип C (подострый, ювенильный) характеризуется вариабельностью проявлений. В возрасте 2–4 лет появляется неврологическая симптоматика (атаксия, судороги), умственная отсталость, психические нарушения. Умеренно выражена гепатоспленомегалия, возможна холестатическая желтуха. Летальный исход в большинстве случаев наступает до 15 лет. Описано позднее начало заболевания у взрослых с более благоприятным течением и медленным прогрессированием симптомов.

Тип D наблюдают у выходцев из Новой Шотландии (канадской провинции), отличие от типа C — фиброз или цирроз печени. Больные умирают в подростковом возрасте.

Изменения кожи возникают исключительно при типе A. Кожные покровы бледные, с диффузной желтовато-коричневатой гиперпигментацией, чаще наиболее выраженной на открытых участках тела. Реже встречают ксантомы, локализующиеся преимущественно на лице и верхних конечностях. Возможна петехиальная сыпь [Поздняков А.М. и др., 1990]. Описана ювенильная ксантогранулема [Sibulkin, Olichney, 1973].

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Гистологические изменения кожи не имеют диагностического значения в связи с тем, что выявляют только повышенное содержание пигмента. При наличии папулезных элементов в них определяют скопления гистиоцитов с пенистой цитоплазмой, гигантские многоядерные клетки и воспалительные, преимущественно лимфоцитарные, инфильтраты.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз ставят на основании клинических проявлений и данных специальных исследований. Диагностические критерии — обнаружение клеток Ниманна–Пика, представляющих собой большие бледно окрашенные «пенистые» макрофаги, расположенные во всех органах, в первую очередь в костном мозге, печени и селезенке и очень редко в коже; определение в лейкоцитах или культуре фибробластов сниженной активности сфингомиелиназы.

Болезнь Ниманна–Пика дифференцируют с другими болезнями накопления, прежде всего с болезнью Гоше.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение малоэффективно. В качестве симптоматической терапии назначают витамины, глюкокортикоиды, переливание крови и плазмы, антибиотики (при пневмониях), гепатопротекторы, сердечно-сосудистые и другие средства. Существуют данные об эффективности пересадки костного мозга или имплантации эпителиальных амниотических клеток в качестве источника экзогенной сфингомиелиназы при висцеральной (тип В) форме [Bembi B. et al., 1992].

ПРОФИЛАКТИКА

Необходимо медико-генетическое консультирование в семьях больных и выявление гетерозигот. Возможна пренатальная диагностика.

ПРОГНОЗ

Прогноз зависит от типа заболевания. При типе А он неблагоприятен для жизни и выздоровления, больные погибают в раннем детском возрасте (до 3 лет). При остальных типах сомнителен как для жизни, так и для выздоровления.

Болезнь Гоше (глюкоцереброзидоз, глюкоцеребральный липидоз)

MIM: 230800

Болезнь Гоше — лизосомная болезнь накопления, описанная E. Gaucher в 1882 г.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Заболевание обусловлено недостаточностью глюкоцереброзидазы, выражающееся накоплением глюкоцереброзида, преимущественно в селезенке, печени, костном мозге, лимфоцитах. Болезнь встречают редко; наследование по аутосомно-рецессивному типу; локализация гена — 1q21 [Jmoudiak M., Futerman A.H., 2005].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Существуют три типа заболевания в зависимости от особенностей клинического течения.

Тип 1 — хронический («взрослый»). Самый частый тип; развивается в позднем детском возрасте, однако наблюдают и у взрослых. Не поражает нервную систему.

Тип 2 — острый, нейропатический («инфантильный»). Возникает в период новорожденности, дети умирают до 2 лет.

Тип 3 — подострый, нейропатический. Самый редкий тип, развивается в детском возрасте; летальный исход наступает в подростковом периоде.

Все 3 типа вызваны различными аллельными мутациями в локусе β-глюкоцереброзидазы [Brady R.O., Barranger, 1983].

Три варианта течения типа 1, по предположению J. Ziotogo и соавт. [1986], отражающие генетическую гетерогенность 2 аллелей:

- легкий;
- умеренный;
- тяжелый.

Основной признак болезни Гоше типа 1 — гепатоспленомегалия, протекающая с симптомами гиперспленизма, болью в костях. Возможны патологические переломы в результате поражения костной ткани скоплениями клеток Гоше (керазиновые клетки); анемия, тромбоцитопения. При типах 2 и 3 доминирует неврологическая симптоматика [Музика М.Н., Ядвишин Б.К., 1984]. Дети гипотрофичны; выражена гепатоспленомегалия, особенно при острой форме.

Кожные изменения, наблюдаемые у 40% больных: желтовато-коричневая пигментация, вначале очаговая, затем диффузная, наиболее выраженная на открытых участках тела, в области голеней; при гиперспленизме — признаки геморрагического диатеза с петехиями и экхимозами. Возможно появление на конечностях фолликулитов и фурункулов с геморрагическим компонентом [Brady R.O., King P.M., 1973]. У отдельных больных наблюдают коричневатую пигментацию конъюнктивы. Описаны случаи врожденного ихтиоза с фенотипом коллодийного плода у больных с типом 2 заболевания [Finn L.S. et al., 2000].

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании обнаруживают неспецифичные изменения кожи. В очагах гиперпигментации — повышенное количество меланина, преимущественно в базальном слое эпидермиса, реже в верхней части дермы.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз основан на обнаружении клеток Гоше в пунктате костного мозга, определении активности глюкоцереброзидазы в озвученных лейкоцитах, культуре фибробластов кожи. Клетки Гоше крупные, имеют 1 или несколько ядер, бледно окрашенную цитоплазму; PAS-положительны, слабо воспринимают краски на жир, что отличает их от клеток Ниманна–Пика, дающих выраженную окраску на жир. Имеет значение повышенная активность кислой фосфатазы [Beutler E., 1977].

Дифференциальную диагностику проводят с болезнью Ниманна–Пика.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение неэффективно. При гиперспленизме производят спленэктомию. Существуют сообщения о внутривенной заместительной терапии рекомбинантым ферментом больных с типом 1 заболевания [Weinreb N.J. et al., 2002]. При типе 3 заболевания у некоторых больных получен эффект от трансплантации костного мозга или стволовых клеток периферической крови [Ringden O. et al., 1995].

ПРОФИЛАКТИКА

Медико-генетическое консультирование в семьях больных; обнаружение гетерозиготных носителей гена; пренатальная диагностика.

ПРОГНОЗ

Прогноз при типах 2 и 3 плохой, при типе 1 продолжительность жизни обычная [Тесленко В.Г. и др., 1985].

Ангиокератома тела диффузная (болезнь Андерсена–Фабри, наследственный дистонический липидоз)

MIM: 301500

Диффузная ангиокератома тела — заболевание, относящееся к лизосомным болезням накопления, характеризующееся множественными ангиокератомами, системными изменениями, главным образом кардиоренальными и неврологическими. Описано W. Anderson (1898) и J. Fabry (1898) независимо друг от друга.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Болезнь обусловлена отсутствием или уменьшением активности α-галактозидазы А, что сопровождается накоплением гликосфинголипидов в лизосомах различных органов и тканей [Видершайн Г.Я., 1980; Nance C.S. et al., 2006]. Генный локус — Xq22 [Bernstein H.S. et al., 1989]. Заболевание наследуется рецессивно, сцеплено с Х-хромосомой. Полная клиническая картина развивается только у мужчин. У женщин (гетерозигот) наблюдают стертые проявления болезни.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание начинается в детском или раннем подростковом возрасте в виде множественных ангиокератом, представляющих собой мелкие темно-красные узелковые высыпания с гладкой, реже слегка гиперкератотической поверхностью. Узелки располагаются на любом участке кожного покрова, однако излюбленная локализация — кожа живота. Нередко поражены слизистая оболочка ротовой полости и конъюнктива. Высыпаниям могут предшествовать приступы жжения (парестезии) и болей в конечностях, особенно при смене температуры окружающей среды. Больные плохо переносят жару вследствие сниженного потоотделения, что способствует повышению температуры тела, тепловому коллапсу [Atzpodien W. et al., 1975].

Поражение суставов — межфаланговые артриты, отечность голеностопных суставов, приводящая к развитию застойных трофических язв.

Поражение глаз — помутнение роговицы, катаракта и другие изменения.

С возрастом в процесс вовлекаются почки и сердечно-сосудистая система. Нередко развиваются почечная недостаточность, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, нарушения мозгового кровообращения.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании обнаруживают небольшой гиперкератоз, акантоз, в верхней части дермы — эктазии капилляров; при электронно-микроскопическом исследовании — цитоплазматические включения в эндотелиоцитах, имеющие ламеллярную структуру с периодичностью 4–6 нм [Айвазян А.А. и др., 1985; Klug H. et al., 1979]. Эти изменения существуют в коже с первого года жизни, задолго до появления ангиокератом [Breathnach S.M. et al., 1986]; их выявляют в клинически неизмененной коже [Tarnowski W.M., Hashimoto K., 1968]. Окраска на липиды положительная, особенно в эндотелиальных клетках и перицитах [Gammingen G. et al., 1965].

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз основан на наличии множественных ангиокератом, ассоциированных с патологией почек, сосудов, обнаружении сниженной активности α-галактозидазы в лейкоцитах, культуре фибробластов; слоистых включений в эндотелиальных клетках.

Диффузную ангиокератому дифференцируют от ангиокератомы Мибелли, болезни Рандю–Ослера. Ангиокератома Мибелли локализована на пальцах кистей и стоп; высыпания более крупные, имеют отчетливый веррукозный характер, не

сопровождаются системными изменениями. При болезни Рандю–Ослера капилляры расширены преимущественно на лице, слизистой оболочке носа и рта. Часто развиваются гемофтизии, эпистаксис, что нехарактерно для болезни Андерсона–Фабри. Оба пола поражаются одинаково часто; наследование по аутосомно-доминантному типу.

ЛЕЧЕНИЕ

Эффективных методов лечения нет. Временное повышение активности галактозидазы достигают переливанием плазмы крови, введением очищенного фермента [Brady R.O., Schiffmann R., 2000]. При почечной недостаточности показана пересадка почки.

ПРОФИЛАКТИКА

В семьях больных важно выявление среди женщин гетерозигот путем обнаружения помутнения роговицы с помощью щелевой лампы и определения активности α-галактозидазы. Предложена методика идентификации гетерозиготных носителей по соотношению галактозидаза/кислая фосфатаза [Vermorken H.J. et al., 1980]. Возможна пренатальная диагностика путем определения активности галактозидазы в культуре клеток, полученных при амниоцентезе [Sweely et al., 1972; Galjard H. et al., 1974]. Для исключения диффузной ангиокератомы тела целесообразно обследование больных с персистирующей протеинурией невыясненной этиологии, мальчиков с неясными приступами лихорадки, парестезиями, жжением и болями в конечностях при изменении температуры окружающей среды. Условия труда пациентов с таким заболеванием — исключение работы, связанной с повышенной физической нагрузкой и резкими колебаниями температуры.

ПРОГНОЗ

Прогноз для выздоровления и жизни неблагоприятный. Больные погибают до 40 лет от уремии или сосудистых поражений сердца и головного мозга.

Мукополисахаридоз (синдром Хантера, Гурлер, Моркио–Брайлсфорда, Шейе, Марото–Лами, Слая, Санфилиппо; гаргоилизм)

MIM. 252800, 252900, 253000, 253200, 253220, 309900, 607016

Мукополисахаридоз — гетерогенная группа наследственно обусловленных нарушений обмена гликозаминогликанов с внутриклеточным накоплением последних в различных органах и тканях (включая кожу, мозг, печень, глаза, костную систему) и повышенной экскрецией с мочой дерматан-, гепаран- и кератансульфата.

Заболевание впервые описано C. Hunter (1917) и G. Hurler (1919).

Основные типы мукополисахаридоза:

- синдром Гурлер (тип 1);
- синдром Шейе (ранее тип 5);
- синдром Хантера (тип 2);
- синдром Санфилиппо (тип 3);
- синдром Моркио (тип 4);
- синдром Марото–Лами (тип 6);
- синдром Слая (тип 7).

Типы различаются на основании особенностей клинической картины, типа наследования и характера накапливающихся и выводящихся гликозаминогликанов [Барашнев Ю.И., Вельтищев Ю.Е., 1978; Вельтищев Ю.Е. и др., 1992; Hurwitz S., 1985].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология и патогенез выяснены недостаточно. Заболевание развивается вследствие генетического дефекта лизосомных ферментов, необходимых для катаболизма гликозаминогликанов. В результате нарушения обмена мукополисахаридов они в избыточном количестве накапливаются в клетках соединительной ткани кожи и других органов. При большинстве типов мукополисахаридозов дефектные ферменты идентифицированы. Все синдромы наследуются по аутосомно-рецессивному типу, кроме синдрома Хантера, передающегося рецессивно, сцепленно с Х-хромосомой. Генные локусы: 4p16.3 — синдромы Гурлер, Шейе; 17q25.3, 17q21, 8p11.1, 12q14 — синдром Санфилиппо (подтипы A, B, C и D соответственно); 16q24.3 — синдром Моркио, подтип A; 5q11–q13 — синдром Марото–Лами; Xq28 — синдром Хантера 7q21.11) [Van de Kamp J.J.P. et al., 1981; Wilson P.J. et al., 1991; Shipley J.M. et al., 1993; Litjens T., Hopwood J.J., 2001].

J.C. Fratantoni и соавт. [1968] показали, что биохимический дефект в фибробластах кожи при синдромах Хантера и Гурлер может быть взаимно исправлен, если клетки в культуре от этих генотипов смешать друг с другом. Эффект обусловлен неизвестной корректирующей субстанцией, секретируемой в питательную среду.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Мукополисахаридоз, как правило, развивается в раннем детском возрасте. Болеют одинаково часто лица обоего пола; синдром Хантера встречают только у мальчиков. Течение заболевания тяжелое, прогрессирующее.

Основные проявления всех типов мукополисахаридоза сходные. Наиболее выраженные изменения развиваются при синдроме Гурлер. Наблюдают поражения опорно-двигательного аппарата со скелетными деформациями, задержкой роста; гепатоспленомегалию, помутнение роговицы глаза; снижение слуха; умственное недоразвитие; сердечно-сосудистую патологию.

Характерный вид больных:

- диспропорциональный рост;
- макроцефалия с деформацией черепа;
- грубые черты лица (широкие надбровные дуги, седловидный нос, толстые губы);
- большой язык;
- редкие зубы;
- гипертрофированные десны;
- короткая толстая шея;
- короткое туловище;
- деформация грудной клетки;
- нижнегрудной и поясничный кифоз;
- большой живот;
- короткопалость;
- тугоподвижность суставов [Барашнев Ю.И., Вельтищев Ю.Е., 1978; Козлова С.И. и др., 1987; Harwitz S., 1985].

Часто образуются пупочные и паховые грыжи. При биохимическом исследовании при синдроме Гурлер отмечают повышенное выделение с мочой дерматансульфата и гепарансульфата; основной дефект — недостаточность фермента альфа-L-идуронидазы [Cleary M.A., Wraith J.E., 1995].

При всех вариантах мукополисахаридозов изменения кожи более выражены на открытых участках тела. Кожа сухая, огрубевшая, утолщенная, пониженной эластичности, особенно на кистях, где более пигментирована; может быть склеродермиформной [Hambrick G.W., Shele H.G., 1962]. Характерен гипертрихоз, особенно в области спины и конечностей. У многих больных светлые волосы, иногда очаговое облысение [Butterworth T., Lad-da R.L., 1981]. Только при синдроме Хантера

выявляют диагностически значимые изменения кожи: цвета нормальной кожи или слоновой кости плотные узелки, располагающиеся полосовидно или сетевидно симметрично между углом лопатки и задней аксиллярной линией, в области груди, на шее, наружных поверхностях плеч и бедер [Prystowsky S.D. et al., 1977].

При синдроме Хантера (в отличие от синдрома Гурлер) не наблюдают помутнения роговицы или оно выражено слабо, однако другие поражения глаз (мегалокорнеа, пигментная дистрофия сетчатки, патология зрительных нервов), свойственные синдрому Гурлер, характерны для большинства больных. Выделяют 2 предположительно аллельные формы синдрома Хантера: легкую (умственное развитие не нарушено, течение доброкачественное) и тяжелую с умственной отсталостью и ранней смертью [McKusick V.A., 1971]. Изменения кожи при этих формах неразличимы, в связи с чем их не используют их идентификации [Prystowky S.D. et al., 1977]. Повышено выделение хондроитинсульфата-В и гепарансульфата с мочой. Основной биохимический дефект — дефицит идуронат-2-сульфатазы [Bunge S. et al., 1993].

При синдроме Санфилиппо клинические проявления сходны с наблюдаемыми при синдроме Гурлер, однако менее тяжелые. Резко выражена прогрессирующая умственная отсталость; помутнения роговицы нет или оно слабо выражено. Заболевание развивается в 2–3 года или позднее. Повышена экскреция гепарансульфата, снижена активность ферментов N-сульфаглюкозамин-сульфогидралазы — подтип А, N-ацетил-α-глюкозаминидазы — подтип В, гепаран-глюкаминид-N-ацетилтрансферазы — подтип С и N-ацетил-глюкозамин-β-сульфатазы — подтип D [Esposito S. et al., 2000].

Основные проявления при синдроме Моркио — тяжелые изменения костей, отставание в росте, карликовость. С мочой выделяется повышенное количество кератансульфата. Дефектные ферменты: галактозамин-6-сульфат-сульфатаза — подтип А и β-галактозидаза — подтип В [Gibson G.J. et al., 1987].

Установлено, что синдром Шейе — аллельная форма синдрома Гурлер [Fortuiu J.J.H., Kleijer W.J., 1980], с доброкачественным течением. Синдром развивается в школьном возрасте. Характерно помутнение роговицы; тугоподвижность суставов; поражение аортального клапана.

Промежуточная форма — синдром Гурлер–Шейе.

Синдром Марото–Лами характеризуется карликовостью, тяжелыми поражениями костей и глаз; биохимические изменения — повышенное выделение с мочой дерматансульфата, сниженная активность фермента арилсульфатазы В [Azevedo A.C.M.M. et al., 2004].

Синдром Слая характеризуется гепатоспленомегалией, прогрессирующими скелетными деформациями, сердечной и легочной недостаточностью. Возникает мукополисахаридурия за счет всех фракций гликозаминогликанов. Основной биохимический дефект — дефицит β-глюкуронидазы [Stangenberg M. et al., 1992; Schwartz I. et al., 2003].

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании обнаруживают утолщение дермы; коллагеновые волокна расположены нерегулярно. При окраске толуидиновым синим в фибробластах кожи выявляют метахроматические гранулы; многие клетки вакуолизированы, крупные, со светлой пенистой цитоплазмой и смещенным к периферии ядром (так называемые гаргоиловые клетки). Для подтверждения фибробластической природы клеток, содержащих метахроматические гранулы, необходимо электронно-микроскопическое исследование.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Мукополисахаридоз диагностируют на основании характерного внешнего вида больных, обнаружения в моче повышенного содержания гликозаминогликанов (тест с толуидиновым синим), метахроматически окрашенных гранул в клетках соединительной ткани кожи при гистологическом исследовании (метахроматические гранулы могут быть в лейкоцитах). Тип определяют по дефектному ферменту. Диагностику синдрома Хантера облегчают изменения кожи, приведенные ранее.

Дифференцировать изменения кожи при мукополисахаридозах необходимо от соединительнотканных невусов, амилоидоза, микседематозного лихена, акросклероза, что обычно не представляет затруднений, учитывая общую симптоматику.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение не разработано. Временный эффект оказывает переливание плазмы крови или лейкоцитной массы. M.F. Dean и соавт. [1979] пересадили фибробласты больным синдромом Хантера от их сибсов, идентичных по антигенам тканевой совместимости, с целью заместительной терапии. Этот метод привел к повышению активности дефектного фермента и катаболизму гликозаминогликанов; в течение продолжительного периода у больных не было прогрессирования физической и умственной отсталости. Изменений в подвижности суставов, печени и селезенки не наблюдали. Существуют данные о перспективном применении плазмафереза [Вельтищев Ю. Е. и др., 1992; Hopwood J.J. et al., 1993; Kakkis E.D. et al., 2001].

Целесообразно назначение кортикостероидов, витаминов, особенно ретинола, в больших дозах, тиреоидина, гиалуронидазы, соматропина. При эпилептиформных припадках показаны противосудорожные препараты; для повышения сопротивляемости организма к инфекции — общеукрепляющие средства и неспецифическая иммуностимулирующая терапия; уменьшения изменений в опорно-двигательном аппарате — физиотерапевтические процедуры. Лечение более эффективно при раннем назначении, в связи с чем своевременная диагностика имеет особое значение.

ПРОФИЛАКТИКА

Важны медико-генетическое консультирование, выявление гетерозиготных носителей в семьях больных с помощью культивирования фибробластов и обнаружения в них метахроматических гранул [Booth C.W., Nadier H.L., 1974]. Пренатальная диагностика при синдромах Хантера и Гурлер возможна при изучении культуры амниотических клеток, определении в амниотической жидкости гликозаминогликанов [Gratantoni J.C. et al., 1969; Crawford M.A. et al., 1970]. С целью пренатальной диагностики синдрома Хантера предложено определять сульфоидуронатсульфатазу в амниотической жидкости в сочетании с кариотипированием плода [Ziotogora J., Bach G., 1986].

ПРОГНОЗ

Прогноз для выздоровления при всех формах заболевания неблагоприятен. Жизненный прогноз зависит от формы и тяжести мукополисахаридоза. Больные умирают обычно до 10, реже в 20 лет от бактериальных инфекций, сердечно-сосудистых и мозговых осложнений [Киликов Ю.Н. и др., 1976]. Прогноз для жизни более благоприятен при легкой форме синдрома Хантера и синдромах Шейе, Марото–Лами (больные могут дожить до взрослого периода).

Фенилкетонурия (болезнь Феллинга, олигофрения фенилпировиноградная)

MIM: 261600 , 261630

Фенилкетонурия — заболевание, характеризующееся наследственным дефектом аминокислотного обмена, выражающееся умственной отсталостью, припадками, гипопигментацией кожи, склонностью к аллергическим дерматозам. Впервые описано A. Foelling в 1934 г.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Основной биохимический дефект — недостаточность фермента фенилаланин-4-гидроксилазы, в результате чего нарушается превращение фенилаланина в тирозин с накоплением фенилаланина в крови, образованием фенилпировиноградной кислоты, в большом количестве выделяющейся с мочой. Фенилпировиноградная кислота подавляет активность пируватдекарбоксилазы в головном мозге (но не в печени), с чем связывают возникающие дефекты формирования миелина и прогрессирующую умственную отсталость. Генный локус — 12q24.1. Существуют данные о генетической неоднородности и клиническом полиморфизме заболевания, что, по-видимому, обусловлено гетерогенностью мутантных аллелей [Scriver C.R., 2007].

Установлено, что кроме недостаточности фенилаланин-4-гидроксилазы, фенилкетонурию с атипичными проявлениями вызывает дефект еще одного фермента — дигидроптеридинредуктазы [Шапошников А.М., Скачков М.М., 1974; Palo J., Mattsson K., 1970]. Локус гена — 4p15.31. Биоптерин — природный кофактор фенилаланингидроксилазы, катализирующий синтез нейротрансмиттеров и серотонина, что объясняет выраженную неврологическую симптоматику при данной форме заболевания [Romstad A. et al., 2000; Zurfluh M.R. et al., 2008].

Заболевание встречают с частотой 1 случай на 10 000 новорожденных; тип наследования аутосомно-рецессивный. Оба пола заболевают одинаково часто.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические признаки появляются в первые 3–6 мес жизни, редко позже. Основные признаки фенилкетонурии — церебральные расстройства (прогрессирующая умственная отсталость). Изменения кожи наблюдают не у всех больных, но некоторые из них, особенно в сочетании, оказывают помощь в диагностике болезни. Кожные симптомы, развившись в раннем детском возрасте, в дальнейшем персистируют неопределенно длительное время, хотя и стихают с возрастом. Характерна диффузная гипопигментация. У большинства больных светлые волосы, голубые глаза, сухая легко травмируемая кожа с питириазиформным шелушением, фолликулярным кератозом; гипергидроз; пот и моча больных имеют заплесневелый, мышиный запах вследствие присутствия фенилацетоуксусной кислоты. У 50% больных развиваются дерматиты, в том числе вследствие повышенной фоточувствительности, экзема или диффузный нейродермит [Суворова К.Н. и др., 1977; Бениашвили Н.М., 1994]. Возможны склеродермоподобные изменения [Jablonska St. et al., 1967], сочетание с диффузной склеродермией [Севашевич А.В., 1982].

При атипичной фенилкетонурии (фенилкетонурия II) доминирует неврологическая симптоматика; характерен синдром базальных ганглиев, развивающийся в результате прогрессирующий их кальцификации [Woody R.C. et al., 1989].

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании обнаруживают неспецифичные для фенилкетонурии изменения, зависящие от особенностей клинических проявлений.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз основан на обнаружении фенилаланина в крови в концентрации, превышающей 20 мг/л. Разработана специальная система, предусматривающая обследование всех новорожденных с помощью теста Гатри или олигонуклеотидных зондов.

Изменения кожи при фенилкетонурии дифференцируют от экземы, нейродермита, фотодерматита. Может возникнуть необходимость в дифференциальной диагностике с гистидинемией в связи с тем, что один из характерных признаков последней — гипопигментация. Проба Феллинга при гистидинемии часто положительная, возникают эритематозная сыпь, сухость кожи, шелушение [Kopple J.D., Swendseid M.E., 1975]. У больных светлые волосы и голубые глаза. Основные признаки заболевания — неврологические расстройства: снижение интеллекта, нарушение речи, судороги [Барашнев Ю.И., Вельтищев И.Е., 1978]. Заболевание обусловлено дефектом гистидазы, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В отличие от фенилкетонурии концентрация фенилаланина в крови нормальная; повышены концентрация гистидина в крови и усилено его выделение с мочой, нарушена толерантность к гистидину. Проба Феллинга положительна вследствие повышенной концентрации в моче имидазолпировиноградной кислоты.

ЛЕЧЕНИЕ

При постановке диагноза фенилкетонурии необходимо своевременно начать лечение. На длительное время назначают специальную диету с низким содержанием белков и фенилаланина под контролем содержания фенилаланина в крови [Huijbregts S.C.J. et al., 2002]. Концентрация фенилаланина не должна превышать 6–8 мг/л и снижаться менее 2 мг/л [Краснопольская К.Д. и др., 1985]. Лечение вначале проводят в стационаре с контролем концентрации фенилаланина не реже 2 раз в неделю, после выписки — 1 раз в 2 недели на первом году жизни и в последующем ежемесячно. Атипичная фенилкетонурия не поддается коррекции с помощью диеты. Положительный эффект от применения фолиевой кислоты, препятствующей процессу кальцификации в базальных ганглиях и субкортикальных структурах головного мозга [Woody R.C. et al., 1989].

ПРОФИЛАКТИКА

Для того, чтобы избежать необратимых неврологических нарушений, необходима ранняя диагностика заболевания. Важны медико-генетическое консультирование, выявление носителей гена фенилкетонурии в пораженных семьях. Возможна пренатальная ДНК-диагностика [Daiger S.P. et al., 1986].

ПРОГНОЗ

Прогноз при ранней диагностике и лечении заболевания благоприятен как для выздоровления, так и для жизни.

Тирозинемия II (синдром Ричнера–Ханарта)

MIM: 2 76700, 276600, 276710

Тирозинемия II — заболевание, характеризующееся повышенным содержанием тирозина в крови, проявляющееся кератитом, ладонно-подошвенными гиперкератотическими и эрозивными изменениями, у отдельных больных — умственной отсталостью. Болезнь описана H. Richner в 1938 г. (поражение глаз) и E. Hanhart в 1947 г. (полная симптоматика).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Заболевание обусловлено недостаточностью печеночного фермента тирозинаминотрансферазы, сопровождающееся повышением концентрации тирозина в крови,

гиперэкскрецией тирозина и его метаболитов с мочой, отложением кристаллов тирозина в тканях (прежде всего в роговице), что вызывает воспалительную реакцию [Rettenmeier R. et al., 1990]. Локус гена – 16q22.1–q22.3 [Natt E. et al., 1992].

Аутосомно-рецессивный тип наследования.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В большинстве случаев заболевание развивается в первые месяцы жизни. Оба пола поражаются одинаково часто.

Основные признаки: фотофобия, слезотечение, двусторонний кератит (от легкой степени до развития слепоты) и рецидивирующие гиперкератотические очаги на ладонях и подошвах. Изменения кожи появляются позднее, чем глаз или одновременно [Goldsmith L.A., 1978]. Неврологические нарушения возникают позже. Важный диагностический признак – болезненные изменения кожи [Goldsmith L.A., Read J., 1976]. Очаги наиболее выражены на кончиках пальцев, гипотенаре, своде стопы; возможно линейное расположение изменений. Развивается подногтевой гиперкератоз. У взрослых гиперкератотические очаги могут быть обширными [Goldsmith L.A. et al., 1979], в редких случаях в них появляются пузыри [Burns R.P., 1972; Zaieski W.A. et al., 1973]. Возможны папилломатозные очаги на слизистой оболочке щек [Grayson M., 1965].

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Гистологические изменения неспецифичны. Возникают гиперкератоз, в том числе в виде столбиков из роговых клеток вокруг выводных протоков потовых желез, паракератоз, акантоз; многоядерные клетки и клетки с преждевременным ороговением в шиповатом слое в зонах гиперкератоза. При электронной микроскопии выявляют нарушение структуры эпидермоцитов в виде агрегации тонофиламентов и внутриклеточных включений (липидоподобные гранулы и миелиновые фигуры), свидетельствующих об активации лизосомных ферментов [Goldsmith L.A. et al., 1973].

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз основан на ассоциации указанных клинических признаков, повышенного содержания в крови и моче тирозина и его метаболитов.

Дифференциальную диагностику необходимо проводить с пузырьковым лишаем, кератодермией, врожденным эпидермолизом.

ЛЕЧЕНИЕ

Назначают диету, бедную тирозином и фенилаланином. Клинические проявления резистентны к терапии традиционными средствами.

ПРОФИЛАКТИКА

Необходимо медико-генетическое консультирование семей с больными тирозинемией.

ПРОГНОЗ

При ранней диагностике диетотерапия улучшает течение и может предотвратить умственную отсталость.

Алкаптонурия (охроноз)

MIM: 203500

Алкаптонурия – редкое врожденное заболевание, характеризующееся нарушением обмена тирозина, отложением гомогентизиновой кислоты в хрящах и других тканях, повышенным выделением ее с мочой, дегенеративными изменениями в суставах.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Основа болезни — дефект оксидазы гомогентизиновой кислоты, наследуемый по аутосомно-рецессивному типу. Генный локус — 3q21–q23 [Rodriguez J.M. et al., 2000].

Метаболизм тирозина снижен на уровне гомогентизиновой кислоты, что сопровождается ее выведением с мочой (алкаптонурия), приобретающей на воздухе черный цвет, и отложением в различных тканях, преимущественно в хрящах, с образованием после окисления нерастворимого пигмента (охроноз). Изменения соединительной ткани связывают с ингибированием гомогентизиновой кислотой лизилгидроксилазы, приводящему к недостатку гидроксилизина и нарушению образования коллагена [Murray J.C. et al., 1977].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание врожденное. Раннее выявление возможно по потемнению мочи при стоянии на воздухе, коричневатым пятнам на пеленках новорожденных или белье взрослых, однако клинические проявления возникают в 30–40 лет и позже. Оба пола поражаются одинаково часто. Серо- или черно-голубое, темно-коричневое окрашивание кожи выражено на ушах, носу и прилежащих участках щек, веках по ходу ресниц, в подмышечных впадинах, области половых органов, зоне сухожилий на кистях и стопах, на склерах между роговицей и углами глаза, иногда конъюнктиве и роговице, ногтевых пластинках, в полости рта [Laymon C.W., 1953]. Ткани ушей теряют эластичность, становятся утолщенными, жесткими [Wyte D., 1979]. Пот может быть черным, вызывая окрашивание белья. Через несколько лет после возникновения пигментации развиваются прогрессирующие охронозные артриты, прежде всего крупных суставов и позвоночника, сопровождающиеся сильной болью [Жарская Ф.С., 1986; Hortobogyi J. et al., 1992]. У мужчин суставы поражаются раньше и тяжелее, чем у женщин. Возможны изменения во внутренних органах, в первую очередь сердечно-сосудистые заболевания, камни в почках. Частая причина смерти больных — инфаркт миокарда [Phornphutkul C. et al., 2002].

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании обнаруживают отложение пигмента вокруг сосудов, потовых желез, в коллагеновых волокнах, окрашивающегося метиленовым голубым в черный цвет. В отличие от меланина пигмент не восстанавливает нитрат серебра.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз основан на обнаружении в моче повышенной концентрации гомогентизиновой кислоты, на что может указывать потемнение свежевыпущенной мочи при добавлении к ней щелочи, быстро исчезающее зеленоватое окрашивание при добавлении хлорида железа, и характерной клинической картине.

Алкаптонурию дифференцируют от хронической интоксикации препаратами фенола, лекарственных пигментаций (прежде всего вызванных антималярийными препаратами), болезни Аддисона, порфирий, гемохроматоза, меланурии при меланоме и вследствие аргирии.

ЛЕЧЕНИЕ

Показаны большие дозы аскорбиновой кислоты (1 г/сут), диета с ограничением тирозина и фенилаланина [Mayatepek E. et al., 1998].

ПРОФИЛАКТИКА

Медико-генетическое консультирование семей с данной патологией.

ПРОГНОЗ

При ранней диагностике и лечении благоприятен для жизни и позволяет контролировать течение болезни.

Гомоцистинурия (дефицит синтеза цистатионина)

MIM: 236200

Гомоцистинурия — заболевание, характеризующееся наследственным ферментативным дефектом метаболизма метионина. Клинические проявления: врожденная эктопия хрусталика, умственная отсталость, неврологические нарушения, остеопороз, скелетные деформации, склонность к тромбозам, изменения кожи, избыточное содержание в крови и моче гомоцистина и метионина. В начале 60-х годов заболевание выделено из группы болезней с умственной отсталостью [Carson N.A., Neil D.W., 1962].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Гомоцистинурия обусловлена резким снижением активности цистатионинсинтетазы [Mudd S.H. et al., 1964], катализирующей образование цистатионина из гомоцистина и серина, что вызывает нарушение обмена метионина [Вельтищев Ю.Е., Святкина О.Б., 1972].

Две формы заболевания:

- пиридоксин-чувствительная;
- пиридоксин-резистентная [Yap S., Rushe H. et al., 2001].

Локализация гена — локус 21q22.3 [Munke M. et al., 1985].

Гомоцистин тормозит образование коллагена за счет обратимой связи с альдегидными функциональными группами [Kang A.H., Trelstad R.L., 1973]. Установлено, что в эндотелиальных клетках больных частично снижена активность цистатионинсинтазы и они более чувствительны к воздействию метионина или гомоцистина, чем нормальные клетки [Groot P.G. et al., 1983].

Заболевание встречают редко. Наследование по аутосомно-рецессивному типу.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание развивается в первые годы жизни. Оба пола поражаются одинаково часто. Характерен марфаноидный фенотип: больные высокого роста, с длинными тонкими пальцами (арахнодактилия), деформацией грудной клетки и позвоночника, вальгусной деформацией коленных суставов. Связочный аппарат суставов ослаблен; повышена частота возникновения паховых грыж. Кожа тонкая, особенно на кистях, где могут быть атрофические изменения, рубчики; на лице часто развивается пятнистая эритема, особенно в теплую погоду и при напряжении. Волосы редкие, светлые, тонкие, хрупкие, глаза серо-голубые [Reish O. et al., 1995]. На нижних конечностях — изменения в виде сетчатого ливедо или мраморной кожи. У подростков кожа лица крупнопористая. Нередки миопия, глаукома. Общие проявления — дистрофические изменения печени, гиперинсулинемия. Нередко возникают артериальная гипертензия, венозные и артериальные тромбозы. У большинства больных, не получающих лечения, развивается умственная отсталость.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз основан на ассоциации признаков, обнаружении в моче повышенного содержания гомоцистина и метионина. Гомоцистин дает красное окрашивание с нитропруссидом натрия. При положительной реакции в моче определяют количественное содержание аминокислот. В плазме крови при биохимическом исследовании выявляют повышение концентрации метионина, гомоцистеина и гомоцистина.

Дифференцируют гомоцистинурию прежде всего от синдрома Марфана. Диагностике помогает отсутствие при синдроме Марфана умственной отсталости, остеопороза, склонности к тромбозам, гиперэкскреции с мочой гомоцистина и метионина.

ЛЕЧЕНИЕ

Эффективна диета с низким содержанием метионина, с добавлением цистина, пиридоксина и аскорбиновой кислоты [Pullin C.H. et al., 2002].

ПРОФИЛАКТИКА

Медико-генетическое консультирование семей с данной патологией.

ПРОГНОЗ

Течение прогрессирующее. С возрастом все большее количество органов и систем вовлекается в патологический процесс. Прогноз тяжелый; больные нередко умирают в молодом возрасте от сосудистых осложнений, вызванных тромбозами [Maclean K.N. et al., 2002].

Гемохроматоз (диабет бронзовый, цирроз печени пигментный, синдром Труасье–ано–Шоффара)

MIM:235200

Гемохроматоз — заболевание, вызванное наследственным дефектом обмена железа, характеризующееся накоплением железа в различных органах, особенно в печени, поджелудочной железе, сердечной мышце, что сопровождается развитием пигментного цирроза печени, сахарного диабета, сердечной недостаточности и пигментации кожи. Впервые описан A. Trousseau в 1865 г.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Заболевание гетерогенное, развивается вследствие повышенной всасываемости железа из тонкой кишки и нарушения его транспорта. Повреждение внутренних органов обусловлено отложением гемосидерина, пигментация кожи — в основном повышенным количеством меланина.

Четыре типа гемохроматоза на основании генетических и биохимических различий [Muir W.A. et al., 1984]

- Тип 1 — классический. Сопровождается перенасыщением трансферрина, повышением концентрации ферритина и содержания железа в ткани печени; наследуется аутосомно-рецессивно, генные локусы — 6p21.3; 1q21.
- Тип 2 — ювенильный. Характеризуется значительным отложением железа во внутренних органах, ранним началом и быстрым прогрессирующим течением; наследуется аутосомно-рецессивно, генные локусы — 19q13; 1q21.
- Тип 3 характеризуется высоким содержанием железа во внутренних органах, нормальными насыщенем трансферрина и концентрацией ферритина в крови; наследуется аутосомно-рецессивно, локус гена — 7q22.
- Тип 4 сопровождается значительными изменениями биохимических показателей при минимальных отложениях гемосидерина во внутренних органах; наследуется аутосомно-доминантно, локус гена — 2q32.

N. Milman и соавт. [1992] не обнаружили корреляции между клиническими проявлениями гемохроматоза и генетическими аномалиями трансферрина, лежащими в его основе.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Изменения кожи наблюдают у 80–90% больных: коричневая, серовато-коричневая или аспидно-черная диффузная пигментация, наиболее выраженная на открытых участках тела, в области половых органов. Пигментацию полости рта встречают редко. Кожа сухая, истонченная с небольшим шелушением; замедлен рост волос [Некрашене Г.С. и др., 1983]. В некоторых случаях возникают генерализованный зуд [Hamilton D.V., Gould D.J., 1985], артриты, особенно суставов пальцев [Wardle E.N., Patton G.T., 1969]. Описан вариант болезни, протекающий с проявлениями, напоминающими клиническую картину СКВ [Соловьева А.П., Виноградова И.М., 1975]. Наиболее постоянный признак — поражение печени [Москович Э.Г., Коган Т.Н., 1981]. Сахарный диабет относят к более поздним проявлениям заболевания, чем, вероятно, можно объяснить неоднородность данных о частоте его у больных гемохроматозом — 14–80%. Подчеркивают резистентность диабета к терапии [Strohmeyer H. et al., 1986]. Возможны преимущественно кардиальные проявления, спленомегалия, нарушение порфиринового обмена [Пекуш А.П., Кравченко А.П., 1986; Кривошеев А.Б., 1991].

Заболевание длительно протекает скрыто. Клинические признаки возникают обычно после 40 лет, но могут развиться значительно раньше [Каралицкий Е. М., 1986]. Иногда болезнь впервые проявляется острым абдоминальным синдромом [Некрасов Н.В., 1976]. У многих больных пигментация кожи развивается раньше, иногда задолго до клинических признаков внутренней патологии. Болеют в основном мужчины [Валенкевич Л.Н., 1978]. При гемохроматозе в молодом возрасте часто наблюдают гипогонадизм [Casolla M. et al., 1983]. Частая причина смерти — печеночная недостаточность вследствие цирроза печени, кровотечения из расширенных вен пищевода. При отсутствии лечения у больных повышен риск развития первичного печеночноклеточного рака в молодом возрасте [Willis G. et al., 2000].

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании обнаруживают повышенное содержание меланина в базальном слое эпидермиса, отложение гемосидерина преимущественно вокруг сосудов, потовых желез [Lever W., Schaumburg-Lever G., 1983].

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз основан на характерных клинических признаках повышенной концентрации железа в сыворотке крови, определении процента насыщения трансферрина, концентрации ферритина. Для диагностики предложены также внутрикожная проба Перлса [Гавриков Н.А., Зинченко И.Н., 1965], проба с дефероксамином, основанная на высокой экскреции железа с мочой после введения дефероксамина [Аполлонова Л.А., 1972; Wohler F., 1964]. Самый чувствительный метод — определение концентрации железа в печени для выявления ранних стадий заболевания [Edwards C.Q. et al., 1977].

Дифференциальную диагностику идиопатического гемохроматоза проводят со вторичным, развивающимся в результате повышенного поступления в организм железа, например, при лечении тяжелой хронической анемии, алкоголизме [Склярова Р.Д., 1970], при употреблении железосодержащих тонизирующих напитков [MacDonald R.A., 1966].

ПРОФИЛАКТИКА

Медико-генетическое консультирование семей с больными гемохроматозом. В отношении больных необходима онкологическая настороженность.

ЛЕЧЕНИЕ

Показаны систематические кровопускания, дефероксамин (внутримышечно 1–2 раза в день в суточной дозе 0,5–1 г 2–2,5 мес 3–4 цикла в год, длительно).

Ю.Н. Токарев, Д.Н. Сеттарова [1987] указывают на более высокую эффективность кровопусканий по сравнению с лечением дефероксамином, который, по мнению авторов, надо назначать больным, плохо переносящим флеботомии (гипотензия с обмороком, флеботромбозы, ишемическая болезнь сердца). Кровопускания производят еженедельно по 500 мл под контролем определения концентрации гемоглобина, железа и ферритина в сыворотке крови после процедур [Barton J.C., 1998]. Содержание гемоглобина снижается до 110 г/л и более. При появлении признаков анемии частоту кровопусканий снижают до 1–2 раз в месяц. При лечении кровопусканиями принимают меры по предупреждению гипоальбуминемии. Одновременно проводят симптоматическую терапию по поводу поражения печени, поджелудочной железы и других внутренних органов, назначают витамины, исключают продукты, богатые железом.

ПРОГНОЗ

Прогноз сомнителен для выздоровления и жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Наследственные болезни ороговения

Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В., Мордовцева В.В. Наследственные болезни и пороки развития кожи. — М.: Наука, 2004.

Al Jasmi F., Al Khenairan S. X-linked ichthyosis and undescended testes // Int. J. Dermatol. — 2002. — Vol. 41. — P. 614–616.

Compton J.G.., DiGiovanna J.J., Jonston K.A. et al. Mapping of the associated phenotype of an absent granular layer in ichthyosis vulgaris to the epidermal differentiation complex on chromosome 1 // Exp. Dermatol. — 2002. — Vol. 11 (6). — P. 518–526.

Herman G.E., Kelly R.I., Pureza V. et al. Characterization of mutations in 22 females with X-linked dominant chondrodysplasia punctata (Happle syndrome) // Genet. Med. — 2002. — Vol. 4 (6). — P. 434–438.

Hosomi N., Oiso N., Fukai K et al. Deletion of distal promoter of VCXA in a patient with X-linked ichthyosis associated with borderline mental retardation // J. Dermatol. Sci. — 2007. — Vol. 45 (1). — P. 31–36.

Hovnanian A. Harlequin ichthyosis unmasked: a defect of lipid transport // J. Clin. Invest. — 2005. — Vol. 115 (7). — P. 1708–1710.

Jobard F., Lefevre C., Karaduman A. et al. Lipoxygenase-3 (ALOXE3) and 12(R)-lipoxygenase (ALOX12B) are mutated in non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma (NCIE) linked to chromosome 17p13.1 // Hum. Mol. Genet. — 2002. — Vol. 11 — P. 107–113.

Konig A., Happle R. Genetic Basis of Cutaneous Diseases in Dermatology. — Edinburgh: Mosby. — 2003.

Lefevre C., Audebert S., Jobard F. et al. Mutations in the transporter ABCA12 are associated with lamellar ichthyosis type 2 // Hum. Mol. Genet. — 2003. — Vol. 12 (18). — P. 2369–2378.

Raghunath M., Hennies H.C., Ahvazi B. et al. Self-healing collodion baby: a dynamic phenotype explained by a particular transglutaminase-1 mutation // J. Invest. Dermatol. — 2003. — Vol. 120 (2). — P. 224–228.

Smith FJ., Irvine AD., Terron-Kwiatkowski A. et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris // Nat. Genet. — 2006. — Vol. 38 (3). — P. 337–342.

Наследственные болезни волос

Devidayal, Marwaha R.K. Langer-Giedion Syndrome // Indian. Pediatr. — 2006. — Vol. 43. — P. 174–175.

Erbagci Z., Erbagci I., Erbagci H. et al. Severe monilethrix associated with intractable scalp pruritus, posterior subcapsular cataract, brachiocephaly, and distinct facial features: a new variant of monilethrix syndrome? // Pediatr. Dermatol. – 2004. – Vol. 21 (4). – P. 486–490.

George S., Matthai S.A., Sosamma M.M., Sukumaran T.U. Menkes' kinky hair syndrome // Indian J. Pediatr. – 2005. – Vol. 72. – P. 891–892.

Hilton M.J., Sawyer J.M., Gutierrez L. et al. Analysis of novel and recurrent mutations responsible for the tricho-rhino-phalangeal syndromes // J. Hum. Genet. – 2002. – Vol. 47 (3). – P. 103–106.

Horev L., Djabali K., Green J. et al. De novo mutations in monilethrix // Exp. Dermatol. – 2003. – Vol. 12 (6). – P. 882-885.

Lefevre P., Rochat A., Bodemer C. et al. Linkage of Marie-Unna hypotrichosis locus to chromosome 8p21 and exclusion of 10 genes including the hairless gene by mutation analysis // Eur. J. Hum. Genet. – 2000. – Vol. 8. – P. 273–278.

Ludecke H-J., Schaper J., Meinecke P. et al. Genotypic and phenotypic spectrum in tricho-rhino-phalangeal syndrome types I and III // Am. J. Hum. Genet. – 2001. – Vol. 68. – P. 81–91.

Schacht V., Borelli S., Tsambaos D. et al. Trichorhinophalangeal syndrome. Case report and biophysical study of hair shaft parameters // Hautarzt. – 2001. – Vol. 52 (1). – P. 5155.

Schweizer J. More than one gene involved in monilethrix: intracellular but also extracellular players // J. Invest. Dermatol. – 2006. – Vol. 126 (6). – P. 1216–1219.

Zlotogorski A., Marek D., Horev L. et al. An autosomal recessive form of monilethrix is caused by mutations in DSG4: clinical overlap with localized autosomal recessive hypotrichosis. // J. Invest. Dermatol. – 2006. – Vol. 126 (6). – P. 1292–1296.

Наследственные новообразования кожи и опухолевые синдромы

Alam N.A., Barklay E., Rowan A.J. et al. Clinical features of multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis: an underdiagnosed tumor syndrome // Arch. Dermatol. – 2005. – Vol. 141. – P. 199–206.

Alam N.A., Olpin S., Leigh I.M. Missense mutations in fumarate hydratase in multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis and renal cell cancer // Br. J. Dermatol. – 2005. – Vol. 153 (1) – P. 11–17.

Borg A., Sandberg T., Nilsson K. et al. High frequency of multiple melanomas and breast and pancreas carcinomas in CDKN2A mutation-positive melanoma families // J. Natl. Cancer Inst. – 2000. – Vol. 92. – P. 1260–1266.

Capitan Canadas L.M., Salinas Sanchez J.L., Martinez Castillo S.L. et al. Multiple oral fibropapillomatosis as an initial manifestation of Cowden Syndrome. Case report // Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal. – 2006. – Vol. 11 (4). – P. 319–324.

Chuang G.S., Martinez-Mir A., Engler D.E. et al. Multiple cutaneous and uterine leiomyomata resulting from missense mutations in the fumarate hydratase gene // Clin. Exp. Dermatol. – 2006. – Vol. 31 (1). – P. 118–121.

Galiatsatos P., Foulkes W.D. Familial adenomatous polyposis // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101 (2). – P. 385–398.

Kaur T., Kanwar A.J. Steatocystoma multiplex in four successive generations // J. Dermatol. – 2003. – Vol. 30 (7) – P. 559–561.

Nieuwenhuis M.H., Vasen H.F. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature // Crit. Rev. Oncol. Hematol – 2007. – Vol. 61 (2). – P. 153–161.

Ponti G., Rouz de Leon M. Muir-Torre syndrome // Lancet Oncol. – 2005. – Vol. 6 (12). – Vol. 980–987.

Robinson S., Cohen A.R. Cowden disease and Lhermitte-Duclos disease: an update. Case report and review of the literature // Neurosurgery. – 2006. – Vol. 46 (2). – P. 371–383.

Rulyak S.J., Brentnall T.A., Lynch H.T. et al. Characterization of the neoplastic phenotype in the familial atypical multiple-mole melanoma-pancreatic carcinoma syndrome // Cancer. – 2003. – Vol. 98 (4). – P. 798–804.

Uppal S., Mistry D., Coatesworth A.P. Cowden disease: a review // Int. J. Clin. Pract. – 2007. – Vol. 61 (4). – P. 645–652.

Патология меланоцитарной системы

Мордовцева В.В., Вавилов А.М. Невус Спитц. Дифференциальная диагностика с злокачественной меланомой кожи // Арх. пат. – 2000. – Т. 62, № 5. – С. 51–53.

Clark W., Hood A., Tucker M., Jampel R. Atypical melanocytic nevi of the genital type with a discussion of reciprocal parenchymal-stromal interactions in the biology of neoplasia // Hum. Pathol. – 1998. – Vol. 29. – P. 1–24.

Dragieva G., Hafner J., Kunzi W. et al. Malignant melanoma in a large congenital melanocytic nevus 9 years after dermabrasion in childhood // Dermatology. – 2006. – Vol. 212 (2). – P.208–209.

Elder D., Murphy G. Atlas of tumor pathology: melanocytic tumors of the skin / Armed Forces Institute of Pathology. – Bethesda, 1991. – P. 110.

Fullen D.R., Poynter J.N., Lowe L. et al. BRAF and NRAS mutations in spitzoid melanocytic lesions // Mod. Pathol. – 2006. – Vol. 19 (10). – P. 1324–1332.

Naldi L., Altieri A., Imberti G.L. et al. Sun exposure, phenotypic characteristics, and cutaneous malignant melanoma. An analysis according to different clinico-pathological variants and anatomic locations // Cancer Causes Control. – 2005. – Vol. 16 (8). – P. 893–899.

Ruiz-Maldonado R. Measuring congenital melanocytic nevi // Pediatr. Dermatol. – 2004. – Vol. 21. – P. 178–179.

Scope A., Tabanelli M., Busam K.J. et al. Dispelling the myth of the «benign hair sign» for melanoma // J. Am. Acad. Dermatol. – 2007. – Vol. 56 (3). –P. 413–416.

Van Dijk M.C., Bernsen M.R., Ruiter D.J. Analysis of mutations in B-RAF, N-RAS, and H-RAS genes in the differential diagnosis of Spitz nevus and spitzoid melanoma // Am. J. Surg. Pathol. – 2005. – Vol. 29 (9). – P. 1145-1151.

Weedon D. Skin Pathology. – Churchill Livingstone, 1997. – P. 876–889.

WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours. / Ed. LeBoit P.E., Burg G., Weedon D., Sarasin A. – IARC Press, 2006.

Zutt M., Kretschmer L., Emmert S. et al. Multicentric malignant melanoma in a giant melanocytic congenital nevus 20 years after dermabrasion in adulthood // Dermatol. Surg. – 2003. – Vol. 29 (1). – P. 99–101.

Нейрокутанные наследственные заболевания

Heffel D.F., Thaller S. Congenital melanosis: an update // J. Craniofac. Surg. – 2005. – Vol. 16 (5). – P. 940–944.

Bett B.J. Large or multiple congenital melanocytic nevi: occurrence of cutaneous melanoma in 1008 persons // J. Am. Acad. Dermatol. – 2005. – Vol. 52 (5). – P. 793–797.

Earle S.A., Marshall D.M. Management of giant congenital nevi with artificial skin substitutes in children // J. Craniofac. Surg. – 2005. – Vol. 16 (5). – P. 904–907.

Olson L.E., Richtsmeier J.T., Leszl J. et al. A chromosome 21 critical region does not cause specific Down syndrome phenotypes // Science. – 2004. – Vol. 306 (5696). – P. 687–690.

Casado A., Lopez-Fernandez M.E., Ruiz R. Lipid peroxidation in Down syndrome caused by regular trisomy 21, trisomy 21 by Robertsonian translocation and mosaic trisomy 21 // Clin. Chem. Lab. Med. – 2007. – Vol. 45 (1). – P. 59–62.

Trovo-Marqui A.B., Tajara E.H. Neurofibromin: a general outlook // Clin. Genet. – 2006. – Vol. 70 (1). – P. 1–13.

Wheeler P.G., Sadeghi-Nejad A. Simultaneous occurrence of neurofibromatosis type 1 and tuberous sclerosis in a young girl // Am. J. Med. Genet. – 2005. – Vol. 133 (1). – P. 78–81.

Kandt R.S. Tuberous sclerosis complex and neurofibromatosis type 1: the two most common neurocutaneous diseases // Neurol. Clin. – 2003. – Vol. 21 (4). – P. 983–1004.

Abbott M.A., Nathanson K.L., Nightingale S. et al. The von Hippel-Lindau (VHL) germline mutation V84L manifests as early-onset bilateral pheochromocytoma // Am J. Med. Genet. – 2006. – Vol. 140 (7). – P. 685-689.

Bittar M., Happle R., Grzeschik K.H. et al. CHILD syndrome in 3 generations: the importance of mild or minimal skin lesions // Arch. Dermatol. – 2006. – Vol. 142 (3). – P. 348–351.

Walsh T., King M.C. Ten genes for inherited breast cancer // Cancer Cell. – 2007. – Vol. 11 (2). – P. 103–105.

Наследственные дисхромии и дистрофии кожи

Wei M.L. Hermansky-Pudlak syndrome: a disease of protein trafficking and organelle function // Pigment Cell Res. – 2006. – Vol. 19 (1). – P. 19–42.

Enders A., Zieger B., Schwarz K. et al. Lethal hemophagocytic lymphohistiocytosis in Hermansky-Pudlak syndrome type II // Blood. – 2006. – Vol. 108. – P. 81–87.

Morgan N.V., Pasha S., Johnson C.A. et al. A germline mutation in BLOC1S3/reduced pigmentation causes a novel variant of Hermansky-Pudlak syndrome (HPS8) // Am. J. Med. Genet. – 2006. – Vol. 78 (1). – P. 160–166.

Valente N.Y., Machado MCMR., Boggio P. et al. Polarized light microscopy of hair shafts aids in the differential diagnosis of Chediak-Higashi and Griscelli-Prunieras syndromes // Clinics. – 2006. – Vol. 61 (4). – P. 327–332.

Barton L.M, Roberts P., Trantou V. et al. Chediak-Higashi syndrome // Br. J. Haematol. – 2004. – Vol. 125. – P. 2.

Sheela S.R., Latha M., Susy J.I. Griscelli syndrome: Rab 27a mutation // Indian Pediatr. – 2004. – Vol. 41 (9). – P. 944–947.

Bizario J.C., Feldmann J., Castro F.A. et al. Griscelli syndrome: characterization of a new mutation and rescue of T-cytotoxic activity by retroviral transfer of RAB27A gene // J. Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 24. – P. 397–410.

Sloane J.A., Vartanian T.K. Myosin Va controls oligodendrocyte morphogenesis and myelination // J. Neurosci. – 2007. – Vol. 27 (42). – P. 1366–1375.

Bondurand N., Dastot-Le Moal F, Stanchina L. et al. Deletions at the SOX10 gene locus cause Waardenburg syndrome types 2 and 4 // Am. J. Hum. Genet. – 2007. – Vol. 81 (6). – P. 1169-1185.

Digilio M.C., Sarkozy A., de Zorzi A. et al. LEOPARD syndrome: clinical diagnosis in the first year of life // Am. J. Med. Genet. – 2006. – Vol. 140A. – P. 740–746.

Betz R.C., Planko L., Eigelshoven S. et al. Loss-of-function mutations in the keratin 5 gene lead to Dowling-Degos disease // Am. J. Hum. Genet. – 2006. – Vol. 78. – P. 510–519.

Kirwan M., Dokal I. Dyskeratosis congenita: a genetic disorder of many faces // Clin. Genet. – 2008. – Vol. 73 (2). – P. 103–112.

Kraemer K.H., Patronas N.J., Schiffmann R. et al. Xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy and Cockayne syndrome: a complex genotype-phenotype relationship // Neuroscience. – 2007. – Vol. 145 (4). – P. 1388–1396.

Наследственные болезни с преимущественным поражением соединительной ткани

Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. — 2-е изд. — М.: Практика, 1996. — 410 с.

Byers P.H. Osteogenesis imperfecta. Connective Tissue and Its Heritable Disorders: Molecular, Genetic, and Medical Aspects / Royce P.M., Steinmann B. — New York: Wiley-Liss. — 1993. — P. 317–350.

Malfait F., Symoens S., Coucke P. et al. Total absence of the alpha2(I) chain of collagen type I causes a rare form of Ehlers-Danlos syndrome with hypermobility and propensity to cardiac valvular problems // J. Med. Genet. — 2006. — Vol. 43. — P. 36.

Morava E., Wopereis S., Coucke P. et al. Defective protein glycosylation in patients with cutis laxa syndrome // Eur. J. Hum. Genet. — 2005. — Vol. 13. — P. 414–421.

Markova D., Zou Y., Ringpfeil F. et al. Genetic heterogeneity of cutis laxa: a heterozygous tandem duplication within the fibulin-5 (FBLN5) gene // Am. J. Hum. Genet. — 2003. — Vol. 72. — P. 998–1004.

Bergen A.A. Pseudoxanthoma elasticum: the end of the autosomal dominant segregation myth // J. Invest. Dermatol. — 2006. — Vol. 126. — P. 704–705.

Ringpfeil F., McGuigan K., Fuchsel L. et al. Pseudoxanthoma elasticum is a recessive disease characterized by compound heterozygosity // J. Invest. Dermatol. — 2006. — Vol. 126. — P. 782–786.

Chassaing N., Martin L., Calvas P. et al. Pseudoxanthoma elasticum: a clinical, pathophysiological and genetic update including 11 novel ABCC6 mutations // J. Med. Genet. — 2005. — Vol. 42. — P. 881–892.

Habashi J.P., Judge D.P., Holm T.M. et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome // Science. — 2006. — Vol. 312. — P. 117–121.

Barnes A.M., Chang W., Morello R. Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 355. — P. 2757–2764.

Byers P.H., Krakow D., Nunes M.E., Pepin M. Genetic evaluation of suspected osteogenesis imperfecta (OI) // Genet. Med. — 2006. — Vol. 8. — P. 383–388.

Дисплазии, аплазии и атрофии кожи

Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В., Мордовцева В.В. Наследственные болезни и пороки развития кожи. — М.: Наука, 2004. — С. 134–135.

Orstavik K.H., Kristiansen M., Knudsen G.P. et al. Novel splicing mutation in the NEMO (IKK-gamma) gene with severe immunodeficiency and heterogeneity of X-chromosome inactivation // Am. J. Med. Genet. — 2006. — Vol. 140 (1). — P. 31–39.

Ahmed B., Yazdanie N. Hypohidrotic ectodermal dysplasia (HED) // J. Coll. Physicians Surg. Pak. — 2006. — Vol. 16 (1). — P. 61–63.

Iwayama H., Hosono H., Yamamoto H. et al. Aplasia cutis congenita with skull defect in a monozygotic twin after exposure to methimazole in utero // Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol. — 2007. — Vol. 79 (10). — P. 680-684.

Suarez O., Lopez-Gutierrez J.C., Andres A. et al. Aplasia cutis congenita: surgical treatment and results in 36 cases // Cir. Pediatr. — 2007. — Vol. 20 (3). — P. 151–155.

Wuyts W., Biervliet M., Reyniers E. et al. Somatic and gonadal mosaicism in Hutchinson-Gilford progeria // Am. J. Med. Genet. — 2005. — Vol. 135A. — P. 66–68.

Eriksson M., Brown W.T., Gordon L.B. et al. Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome // Nature. — 2003. — Vol. 423. — P. 293–298.

Merideth M.A., Gordon L.B., Clauss S. et al. Phenotype and course of Hutchinson-Gilford progeria syndrome // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358. — P. 592–604.

Dahl K.N., Scaffidi P., Islam M.F. et al. Distinct structural and mechanical properties of the nuclear lamina in Hutchinson-Gilford progeria syndrome // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2006. – Vol. 103. – P. 10271–10276.

Moulson C.L., Fong L.G., Gardner J.M. et al. Increased progerin expression associated with unusual LMNA mutations causes severe progeroid syndromes // Hum. Mutat. – 2007. – Vol. 28. – P. 882–889.

Crabbe L., Jauch A., Naeger C. M. et al. Telomere dysfunction as a cause of genomic instability in Werner syndrome // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2007. – Vol. 104. – P. 2205–2210.

Изменения кожи при наследственных болезнях обмена

Fredrickson D.S., Levy R.I. Familial hyperlipoproteinemia. – The Metabolic Basis of Inherited Disease. – 3rd ed. / Stanbury J.B., Wyngaarden J.B., Fredrickson D.S. – N. Y.: McGraw-Hill, 1972. – P. 545–614.

Marcais C., Verges B., Charriere S. et al. Apoa5 Q139X truncation predisposes to late-onset hyperchylomicronemia due to lipoprotein lipase impairment // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115. – P. 2862–2869.

Gerdes L.U., Jeune B., Ranberg K.A. et al. Estimation of apolipoprotein E genotype-specific relative mortality risks from the distribution of genotypes in centenarians and middle-aged men: apolipoprotein E gene is a «frailty gene», not a «longevity gene» // Genet. Epidemiol. – 2000. – Vol. 19. – P. 202–210.

Enzinger C., Ropele S., Smith S. et al. Accelerated evolution of brain atrophy and «black holes» in MS patients with APOE-epsilon 4 // Ann. Neurol. – 2004. – Vol. 55. – P. 563–569.

Patterson M.C., Vanier M.T., Suzuki K. et al. Niemann-Pick disease type C: a lipid trafficking disorder // The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Vol. II. – 7th ed. Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. – N. Y.: McGraw-Hill, 2001. – P. 3611–3633.

Simonaro C.M., Desnick R.J., McGovern M.M. et al.. The demographics and distribution of type B Niemann-Pick disease: novel mutations lead to new genotype/phenotype correlations // Am. J. Hum. Genet. – 2002. – Vol. 71. – P. 1413–1419.

Jmoudiak M., Futerman A.H. Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management // J. Haemat. – 2005. – Vol. 129. – P. 178–188.

Nance C.S., Klein C.J., Banikazemi M. et al. Later-onset Fabry disease: an adult variant presenting with the cramp-fasciculation syndrome // Arch. Neurol. – 2006. – Vol. 63. – P. 453–457.

Azevedo A.C.M.M., Schwartz I.V., Kalakun L. et al. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI // Clin. Genet. – 2004. – Vol. 66. – P. 208–213.

Scriver C.R. The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift // Hum. Mutat. – 2007. – Vol. 28. – P. 831–845.

Zurfluh M.R., Zschocke J., Lindner M. et al. Molecular genetics of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency // Hum. Mutat. – 2008. – Vol. 29. – P. 167–175.

Maclean K.N., Gaustadnes M., Oliveriusova J. et al. High homocysteine and thrombosis without connective tissue disorders are associated with a novel class of cystathionine beta-synthase (CBS) mutations // Hum. Mutat. – 2002. – Vol. 19. – P. 641–655.

Глава 28

Кожные болезни у новорожденных и младенцев

Особенности нозологии и диагностики поражений кожи у детей первого года жизни

У детей первого года жизни различные поражения кожи очень разнообразны, их обнаруживают значительно чаще, чем в других возрастных группах. Патология кожи в этот период отличается выраженной специфичностью нозологического профиля и своеобразием клинических проявлений дерматозов, известных и у взрослых, но манифестирующих у детей иначе.

Многие состояния, изменения и болезни кожи у детей первого года жизни существуют недолго и подвергаются спонтанной инволюции. Всем новорожденным, как здоровым, так и больным, свойственны особые состояния неонатальной кожи, называемые «преходящими феноменами», формирующиеся еще до рождения в перинатальном периоде или же возникающие после рождения как физиологические реакции кожи на экзогенные и эндогенные воздействия в новых условиях существования. У некоторых новорожденных и младенцев возникают нетяжелые «минорные» патологические реакции и кратковременные быстро и самостоятельно регрессирующие болезни и саморазрешающиеся сыпи. В специальном лечении обычно нет необходимости, но таким детям нужны особый уход и наблюдения (в отношении срока исчезновения симптомов и возможного повода для пересмотра диагноза).

В этом возрасте также могут возникать тяжелые заболевания кожи, иногда с молниеносной динамикой, прогноз которых для жизни, исхода болезни и восстановления структуры и функций пораженной кожи при несвоевременной медицинской помощи становится плохим. Они бывают связаны с инфекцией, иммунными нарушениями или генетическими дефектами. Об этих опасных состояниях дерматологу необходимо помнить, так как именно в первые месяцы жизни для данных заболеваний характерны особенно тяжелое течение и острое развитие.

Особо опасные дерматозы или их эпизоды у новорожденных и младенцев

- Инфекции:
  - эпидемическая пузырчатка новорожденных (пиококковый пемфигоид, импетиго новорожденных);
  - стафилококковый синдром обваренной кожи (эксфолиативный дерматит новорожденных Риттера фон Риттерсгайна;

- гангренозная рожа;
- гангренозная эктима;
- генерализованный хронический кандидоз;
- герпетическая экзема Капоши;
- ранний врожденный сифилис;
- упорные инфекции кожи при первичных иммунодефицитах;
- внутриутробные общие инфекции с поражениями кожи (ТОКЦИГЕС и др.).

• Заболевания иммунной системы и токсические реакции:
- синдром Стивенса–Джонсона;
- синдром Лайелла — токсический эпидермальный некролиз;
- десквамативная эритродермия Лейнера;
- эксфолиативные эритродермии любой этиологии (токсические, медикаментозные, лимфобластические);
- неонатальная красная волчанка.

• Генетически обусловленные дерматозы:
- атопическая эритродермия Хилла;
- врожденные моногенные дерматозы с генерализованными воспалительными, буллезными (летальный буллезный эпидермолиз новорожденных Герлица, мутилирующий дистрофический буллезный эпидермолиз Галлопо–Сименса, юнкциональный буллезный эпидермолиз с пилороатрезией), кератотическими (фетальный ихтиоз, плод Арлекина, ихтиозиформная эритродермия буллезная, пластинчатый ихтиоз, рестриктивная дермопатия), диспластическими (ангидротическая эктодермальная дисплазия, гипогидротические синдромы) поражениями кожи;
- энтеропатический акродерматит.

• Болезни неизвестной и гетерогенной этиологии:
- склерема новорожденных;
- мастоцитоз системный (кожно-висцеральный), мастоцитоз диффузный;
- гистиоцитоз Х (болезнь Леттерера–Сиве);
- неонатальный прогероидный синдром.

Опасность и тяжесть ряда перечисленных дерматозов усиливается при вторичном инфицировании. Особенно выражена тенденция к осложнению вторичной инфекцией при буллезных дерматозах, эрозивных поражениях, трещинах, мокнутии. При этом возникает риск пиогенных осложнений в почках или других органах, септикопиемии, стафилококкового синдрома обваренной кожи.

Задача дерматолога при обследовании детей первого года жизни — самый тщательный клинический анализ полученной информации о признаках болезни и правильное логическое обоснование диагностических решений. Без специальных знаний и навыков по педиатрической дерматологии врач не сможет распознать заболевание, выбрать правильную тактику ведения пациента и определить прогноз.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ И МЛАДЕНЦЕВ

Распознавание кожных болезней в раннем возрасте основано на общепринятых в дерматологии специальных органолептических методах, используемых и для взрослого контингента больных. Это прежде всего детальный клинико-морфологический анализ поражений кожи с наблюдением их в динамике, а также анамнез, однако с некоторыми существенными дополнениями, касающимися возрастных отличий. Кроме того, учитывают диагностическое значение стигм, врожденных внешних аномалий, клинико-морфологических тестов (симптом Никольского, симптом Унны, симптом Дарье и др.).

Хотя анамнез и осмотр родственников и других лиц, контактировавших с больным ребенком, — важный этап диагностического исследования, они не всегда дают полезные сведения относительно маленького ребенка. Анамнез часто малоинформативен, пациент еще не может предъявлять жалобы, а родители не всегда внимательно фиксируют дебют и динамику его заболевания.

Осмотр родственников и ухаживающих за ребенком лиц необходим при выявлении инфекционных, грибковых, вирусных дерматозов, при подозрении на сифилитическую пузырчатку, диффузную инфильтрацию Гохзингера (известны случаи, когда ее до получения серологических данных путали с атопическим дерматитом) или для подтверждения диагноза чесотки и педикулеза, имеющих у ребенка отличия от взрослых по локализации (на лице, голове и подошвах у младенца может локализоваться чесотка, на веках — цилиарный фтириаз). Что же касается наследственных или конституциональных дерматозов, то семейную отягощенность не всегда возможно выявить, поэтому при постановке диагноза псориаза или атопического дерматита родословная не служит надежной опорой; во всяком случае при мультифакториальных дерматозах отсутствие заболевания в семье не исключает предполагаемого диагноза у больного ребенка. Даже при моногенных дерматозах критерий типа наследования иногда теряет значение в случаях приемных детей, искусственного оплодотворения или при генодерматозах с несколькими генетическими формами, детерминированными генами в разных хромосомах (например, установлены два типа ангидротической эктодермальной дисплазии — Х-сцепленный и аутосомно-рецессивный), или в спорадических случаях, вследствие новых мутаций. Больше информации о некоторых наследственных дерматозах можно получить при выявлении и анализе стигм, врожденных аномалий, лицевых фенотипов и при исследовании складок и дерматоглифов на гребешковой коже ладоней и подошв.

Диагностические лабораторные исследования обязательны при подозрении на сифилис, микозы, чесотку, дифтерию кожи и другие инфекции. Нетравматические цитологические анализы соскобов и мазков-отпечатков (тест Тцанка) дают быстрые и четкие ответы при многих буллезных поражениях, выявляя клеточный состав пузыря, расположение акантолитических изменений в эпидермисе, многоядерные гигантские клетки, пораженные вирусом герпеса. В окрашенных по Граму или Гимзе мазках можно выявить микроорганизмы, в щелочном препарате — моллюсковые тельца. Не все лабораторные анализы, полезные в дерматологии, бывают доступны в практике (например, десквамативная цитология со специальной окраской в усовершенствованной технологии, которая может помочь в дифференциации себорейной экземы с другими эритемато-сквамозными и экзематозными дерматозами, или посевы микрофлоры, в том числе на липофильные дрожжеподобные грибы). Патоморфологические исследования биоптатов кожи при ряде дерматозов имеют решающее диагностическое значение, однако в педиатрии к ним прибегают редко, так как маленьким детям противопоказаны травмирующие манипуляции и исследования. Более доступны в практике врача традиционные исследования, которые он может выполнить в своем кабинете, применяя способы флюоресценции (лампу Вуда), трансиллюминации, микроскопию волос в сухом препарате, потовые пробы, просветление сыпи водой или маслом, проявление чесоточных ходов анилиновой краской, результаты которых существенно дополнят клинический осмотр кожи.

Именно при обследовании и лечении детей раннего возраста полнота детального клинико-морфологического анализа и навыки логического мышления в альтернативной дифференциальной диагностике особенно необходимы, чтобы избежать ошибок. Наряду с дерматологическими методами исследования часто возникает необходимость междисциплинарного клинического и лабораторного обследова-

ния и ведения детей с системными поражениями, особенно младенцев первого года жизни.

Ошибки в распознавании дерматозов у маленьких детей значительно превышают уровень неправильной диагностики во всех других возрастных группах, особенно часты они за счет возрастающей гипердиагностики атопического дерматита или еще сохраняющегося недифференцированного обозначения разных поражений кожи такими давно устаревшими терминами, как «диатез» или «детская экзема». При этом пропускают особо опасные заболевания, требующие неотложных специальных мероприятий, или проводят ненужное лечение глюкокортикоидами и антигистаминными средствами обычных преходящих состояний кожи у новорожденных.

При обсуждении причин частых диагностических ошибок принято говорить об атипичности высыпаний у детей первого года жизни, заболевших обычными болезнями — псориазом, атопическим дерматитом, чесоткой, микозами и др. В действительности они представляются атипичными лишь врачу, привыкшему только к взрослым пациентам и не придающему значения таким диагностически важным особенностям патологии кожи у детей, как дебют и инволюция болезни в строго определенном возрасте, иная излюбленная локализация сыпи, другие детские клинические формы дерматозов, встречаемых и у взрослых.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Клиническая морфология поражений кожи и течение болезней в детском возрасте имеют свои важные для диагностики особенности, обусловленные меняющимися со временем свойствами кожи у младенцев и детей других возрастных периодов.

Возрастные особенности морфологии сыпи и течения болезней кожи у детей:

- возрастные особенности высыпных элементов;
- возрастные особенности локализации высыпаний;
- возрастзависимые признаки;
- возрастная динамика клинической картины заболевания;
- возрастной нозологический профиль кожной патологии.

Морфология элементов сыпи

Для высыпных элементов у младенцев и детей раннего возраста характерен выраженный экссудативный компонент (в старой педиатрической литературе это связывали с экссудативно-катаральным диатезом и «плазмореей»). В настоящее время это объясняют структурно-фунциональными особенностями неонатальной и младенческой кожи, содержащей большое количество воды и активных тучных клеток около кожных сосудов, выделяющих гистамин, серотонин, гепарин, химазу. Для детей первого года жизни обычно не характерны воспалительная лихенификация и хронические пруригинозные и фиброзные папулы (хотя возможна гиперкератотическая лихенификация при врожденных ихтиозиформных генодерматозах). Для неонатальной кожи более свойственны эритемы, эритемо-сквамозно-корковые очаги, мокнутие, отечные уртикарии и полостные элементы — везикулы, пузыри, пустулы (нередко стерильные). Везикулы часто возникают при потнице, герпесе, экзематозных поражениях, энтеропатическом акродерматите, токсических сыпях. Пустулы и пузыри появляются при разнообразных дерматозах — инфекционных, токсических, генетически обусловленных и травматических поражениях (табл. 28-1). Пустулы при некоторых состояниях стерильны (при эритеме новорожденных, неонатальном пустулезном меланозе, младенческом акропустулезе).

Пустулы у новорожденных и младенцев

- Пустулы при токсической эритеме новорожденных.

- Младенческий акропустулез.
- Преходящий неонатальный пустулезный меланоз.
- Эозинофильный пустулезный фолликулит головы.
- Пустулезные неонатальные акне.
- Пустулезные младенческие акне.
- Питироспоральный фолликулит с пустулами.
- Нагноение комедонального невуса.
- Простой герпес.
- Врожденный кандидоз.
- Герпетическая экзема Капоши.
- Пустулезный псориаз.
- Везикулопустулез (стафилогенный перипорит).
- Пустулы при вторично инфицированной чесотке.
- Бактериальный сепсис.
- Везикулопустулы при гистиоцитозе X.
- Пустулезные сыпи при первичных иммунодефицитах.
- Энтеропатический акродерматит.

При некоторых болезнях, протекающих в любом возрасте, пузыри возникают только у детей, но не появляются у взрослых, например, при мастоцитозе, синдроме Блоха–Сульцбергера, сифилисе.

Таблица 28-1. Болезни с буллезными высыпаниями в неонатальном и младенческом возрасте

Инфекции, интоксикации и травмы	Моногенные дерматозы и болезни неизвестной этиологии
Сифилитическая пузырчатка; пиококковый пемфигоид; буллезное импетиго; стафилококковый синдром обваренной кожи (болезнь Риттера фон Риттерсгайна); вирусная инфекция с диффузной экзантемой; синдром Стивенса–Джонсона (герпес-ассоциированный и другие варианты); синдром Лайелла; фиксированная лекарственная сыпь; *Herpes gestationis* новорожденного (у матери которого был герпес беременных); травматические пузыри	Буллезная ихтиозиформная эритродермия; буллезный ихтиоз Сименса; недержание пигмента (синдром Блоха–Сульцбергера); энтеропатический акродерматит; врожденная эритропоэтическая порфирия (болезнь Гюнтера); наследственный врожденный эпидермолиз (большинство типов, кроме поздних форм; с рождения — генерализованный буллезный эпидермолиз Галлопо–Сименса, генерализованный доминантный дистрофический буллезный эпидермолиз Кокейна–Турена и др.); буллезные формы мастоцитоза

При некоторых заболеваниях у детей первого года жизни возникают геморрагические высыпания (врожденные инфекции, гистиоцитозы, некоторые врожденные иммунодефициты, бактериальный сепсис новорожденных, неонатальная молниеносная пурпура).

Наряду с экссудативными элементами возникают (на фоне высокой пролиферативной активности клеток дермы у младенцев) также некоторые типичные для этого возраста быстро увеличивающиеся гиперпролиферативные и гиперпластические поражения и гранулематозные дерматозы: доброкачественные гистиоцитозы, X-гистиоцитоз, мастоцитоз, ксантогранулемы, младенческий фиброматоз. Происходит интенсивный рост гемангиом, а с конца младенческого периода — их обратное развитие.

Расположение элементов сыпи

В характеристике расположения сыпи нередко отмечают тенденцию к диффузному распространению воспалительных поражений, к экзантемному типу пятнистой или пятнисто-папулезной сыпи и к эритродермии (см. ниже). При ряде

ихтиозиформных дерматозов эритродермия возникает в перинатальном периоде, а затем покраснение уменьшается или исчезает.

Эритродермии у новорожденных и младенцев

- Атопическая эритродермия Хилла.
- Эритродермический кандидоз.
- Ламеллярная неонатальная десквамация.
- Эксфолиативная эритродермия Лейнера.
- Болезнь Риттера фон Риттерсгайна.
- Эпидермальный некролиз Лайелла.
- Буллезная ихтиозиформная эритродермия.
- Небуллезная ихтиозиформная эритродермия.
- Врожденный фетальный ихтиоз (плод Арлекина).
- Эксфоллиативные эритродермии при синдроме Вискотта–Олдрича, синдроме Оменна, тяжелом комбинированном иммунодефиците, нарушении обмена биотина.
- Диффузно-эритродермический мастоцитоз.

Для локализации сыпи характерны такие возрастные особенности, как приуроченность к эмбриональным линиям Блашко (немеланоцитарные невусы, Х-сцепленные генодерматозы, полосовидный лихен, стриатные варианты псориаза, некоторые инфекционные поражения; рис. 28-1) и локализация, инверсная по сравнению с излюбленной для того же дерматоза у взрослых. Кроме того, при ряде болезней локализация сыпи закономерно изменяется на протяжении детского возраста (при атопическом дерматите поражение экстензорных поверхностей конечностей типично на первом году, а после 2 лет — на флексорных местах и в складках).

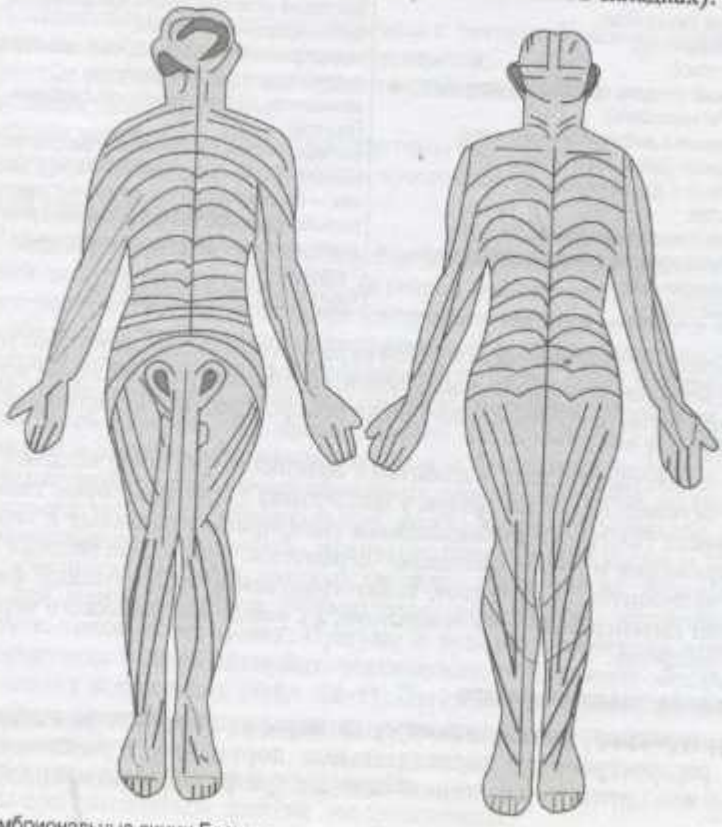


Рис. 28-1. Эмбриональные линии Блашко.

Возрастзависимые признаки

Возрастзависимые признаки, время их появления и возрастная динамика развития болезни, т.е. последовательно появляющиеся симптомы в определенном возрасте при той или иной болезни, имеют большое диагностическое значение. Эта закономерность свойственна атопическому дерматиту (на этом основании выделены его три возрастные фазы), факоматозам, наследственным ихтиозам, группе наследственного буллезного эпидермолиза и многим другим болезням. Например, при классическом нейрофиброматозе типа 1 (болезни Реклингхаузена) у детей на первом году обнаруживают только «молочно-кофейные пятна», в раннем детском возрасте появляется признак Корве — «веснушчатость» в подмышечных и паховых складках, позже (обычно во второй или третьей декаде) возникают нейрофибромы.

Туберозный склероз (болезнь Бурневилля–Прингла) у новорожденных проявляется только депигментацией — листовидными белыми пятнами с зазубренными краями (как ясеневые листья); типичные ангиофибромы возникают к пяти годам и позже; а к началу второй декады становятся заметными околоногтевые фибромы и шагреневые бляшки (коллагеномы). По указанным ранним первоначальным признакам следует предполагать диагноз, однако не всегда можно считать его окончательным до появления характерных следующих признаков, поскольку пятна цвета кофе с молоком возникают при 40 разных синдромах, в том числе при темпоральной дизритмии, синдроме Олбрайта, дварфизме Сильвера–Русселя, синдроме Нунан, прогрессирующем кардиомиопатическом лентигинозе и т.д. До появления ангиофибром трудно быть уверенным в диагнозе туберозного склероза на основании гипомеланотических пятен, так как листовидные белые пятна легко спутать с депигментированными и анемическими невусами, гипомеланозом Ито, витилиго и др. Герпетиформный эпидермолитический буллезный эпидермолиз (синдром Доулинг–Мера), в младенчестве напоминающий дистрофические формы и проявляющийся крупными геморрагическими пузырями на дистальных участках конечностей или генерализованным поражением кожи с нарушением общего состояния, может напоминать дистрофические формы преходящими милиумами и вовлечением слизистой оболочки полости рта; в позднем детском возрасте сменяется характерными герпетиформными скоплениями мелких негеморрагических пузырей, не оставляющих милиумов и рубцов, без поражения слизистых оболочек, но с возможным присоединением с 5–6 лет кератодермии ладоней и подошв.

Неясным в первые дни у новорожденного остается диагноз при драматической, но нозологически неоднородной картине «коллодийного плода». После отторжения стягивающей роговой мембраны в течение нескольких недель могут сформироваться признаки разных заболеваний: пластинчатого ихтиоза, небуллезной ихтиоформной эритродермии, синдрома Шегрена–Ларссона, синдрома Нетертона, а иногда после пластинчатой десквамации стабилизируется нормальное состояние кожи («самостоятельно выздоравливающий коллодийный ребенок»). Более жесткое ороговение кожной поверхности в виде панциря с деформацией лица (тяжелый эктропион, экслабион), ушей и пальцев формируется при врожденном фетальном универсальном ихтиозе (ихтиоз типа Арлекина, злокачественная внутриматочная кератома). Это тоже генетически гетерогенное состояние; при тяжелейших формах недоношенный новорожденный погибает в первые дни, а при более легких формах после отторжения роговых пластин состояние быстро улучшается, в течение 2 мес поражение кожи приобретает вид выраженного пластинчатого ихтиоза.

Возрастная динамика нозологического профиля на первом году жизни

Каждому возрасту соответствует свой нозологический профиль. По общепринятой схеме у детей, подростков и юношей выделяют восемь возрастных периодов, три из них проходят в течение первого года жизни:

- перинатальный период (10 сут) — новорожденность;
- неонатальный период (28 сут);
- младенческий период (грудной возраст до 1 года; в странах Европы младенческий период — до 2 лет).

Не только дебют, но и продолжительность, а также вероятность и возможность возникновения некоторых дерматозов ограничены определенными сроками. Например, болезнь Лейнера и младенческая себорейная экзема возникают в первой четверти года, тогда как начало атопического дерматита в основном приходится на возраст 3–4 мес и позже и обычно не бывает в неонатальном периоде [Beare J.M., Rook A., 1968].

При рождении на коже уже могут быть проявления так называемых врожденных дерматозов, которые начинают формироваться в период внутриутробного развития. К ним относят ряд генодерматозов, случаи трансплацентарно занесенных внутриутробных инфекций, в том числе сифилис плода, врожденный синдром краснухи (не только врожденные пороки, но и геморрагические поражения кожи с пурпурой, папулами типа «булочки с черникой», пигментациями за счет экстрамедуллярных очагов кроветворения в коже), токсоплазмоз и цитомегаловирусная инфекция с подобными поражениями кожи, герпетические инфекции. Комплекс этих врожденных инфекций обозначают акронимом ТОКЦИГЕТ или TORCH-инфекции. Во время родов могут быть приобретены вирусные герпетические инфекции, стрептококковая, дрожжевая, листериоз, сразу после родов — стафилококковая, герпетическая, грибковые инфекции, чесотка. В период новорожденности возможны очень опасные приобретенные заболевания, связанные со стафилококковой инфекцией, — эпидемическая пузырчатка новорожденных и стафилококковый синдром обваренной кожи. Дрожжевая инфекция в период новорожденности появляется со 2-й недели в полости рта (молочница) и в пеленочной области, в дальнейшем возникают поверхностные стафилококковые поражения потовых желез (перипорит), позже нередки более глубокие их поражения (псевдофурункулез).

Особое состояние кожи новорожденных и преходящие реакции исчезают большей частью через несколько дней, другие разрешаются дольше (адипонекроз, телеангиэктазии). На 1–2-й неделях жизни у новорожденного начинаются проявления гормонального криза, которые продолжаются до 3–4 мес, пока не элиминируются метаболиты фетоплацентарных гормонов и не исчезнут резидуальные изменения кожи. С этим периодом совпадает появление себорейной экземы, а к концу 1-го месяца жизни может появиться болезнь Лейнера, с 3 нед или с первых дней — энтеропатический акродерматит при искусственном вскармливании (при естественном вскармливании появляется после отнятия от груди).

В младенческом возрасте обычны опрелости, перианальный, пеленочный и ирритантный дерматиты. Нередки инфекции — дрожжевые, стафилококковые, вирусные (контагиозный моллюск, герпес). Возникают проявления первой возрастной фазы атопического дерматита.

Многие из перечисленных особо опасных дерматозов наиболее тяжело и остро протекают в период новорожденности или в первые месяцы жизни. Это относится не только к инфекциям, но и к врожденным наследственным дерматозам, таким, как врожденный фетальный ихтиоз, пластинчатый ихтиоз, дистрофический буллезный эпидермолиз Галлопо–Сименса, летальный буллезный эпидермолиз Герлитца. Со второй четверти года прогноз при этих заболеваниях становится более благоприятным. Однако в этот период возникают другие генодерматозы с менее острыми эпизодами. Становятся более заметными во второй половине года поражения кожи после инсоляции у больных пигментной ксеродермой, эритропоэтической порфирией, врожденной телеангиэктатической эритемой с нанизмом (синдром Блума) и т.д. Проявляются наследственные пойкилодерми-

ческие и телеангиэктатические синдромы и факоматозы, наследственные ладонно-подошвенные кератодермии, атрофирующий волосяной кератоз, который часто принимают за «диатез», дистрофии стержня волоса, врожденная пахионихия, вариабельная эритрокератодермия и другие дерматозы.

В период, когда ребенок начинает ползать и стоять, возникают впервые и усиливаются пузырные поражения при некоторых эпидермолитических типах буллезного эпидермолиза. Во второй половине года более отчетливы вторичные повреждения у детей с буллезным эпидермолизом (милиумподобные эпидермальные кисты, рубцы, изменения ногтей), позволяющие лучше дифференцировать многочисленные нозологические формы наследственного буллезного эпидермолиза. При некоторых дерматозах в течение первого года последовательно появляются разные зависимые от возраста признаки и стадии развития клинической картины, например, при недержании пигмента, герпетиформном буллезном эпидермолизе Доулинг–Мера. Клиническая картина синдрома Блоха–Сульцбергера (недержание пигмента) успевает пройти за первый год три стадии развития: воспалительную (буллезную), веррукозную и стадию пигментации. Высокая диагностическая ценность возрастзависимых симптомов, возрастной эволютивной динамики картины болезни, а также динамики появления и частоты разных групп болезней в течение первого года жизни обусловлена тем, что они не только дополняют картину болезни и число положительно учитываемых признаков, но и могут играть роль отрицательных признаков, достоверно исключающих тот или иной предполагаемый диагноз, что особенно наглядно и важно в детской дерматологии. Именно поэтому не только детальный клинический анализ высыпных элементов, анамнеза, результатов осмотра родственников и дополнительных диагностических тестов, но и внимательное наблюдение динамики клинической картины входят в число необходимых диагностических приемов и правил, позволяющих достоверно распознавать нозологические формы различных дерматозов у детей первого года жизни, не объединяя нераспознанные поражения кожи в неклассифицированный «диатез».

Нозологический профиль возрастных периодов у детей первого года жизни

- Период новорожденности (10 сут):
  - ∨ поражения кожи при врожденных и перинатальных инфекциях;
  - ∨ врожденные генодерматозы — буллезные, эритродермические, гиперкератотические (дебют с опасными проявлениями);
  - ∨ врожденные невусы и другие пороки развития;
  - ∨ врожденные телеангиэктазии и доброкачественные капиллярные неонатальные гемангиоэндотелиомы;
  - ∨ перинатальные травмы;
  - ∨ токсическая эритема новорожденных, лимфангиэктатический отек новорожденных, милиумподобные кисты («жемчужины»), гиперплазия сальных желез, склерема, склередема, колыбельный чепец, преходящий неонатальный пустулез, адипонекроз новорожденных;
  - ∨ врожденный сифилис.
- Неонатальный период (до 28 сут):
  - ∨ приобретенные опасные острые инфекционные заболевания (эпидемическая пузырчатка новорожденных, гангренозная рожа, эксфолиативный дерматит Риттера фон Риттерсгайна);
  - ∨ обычные инфекции [перипорит (везикулопустулез), молочница, дрожжевой дерматит];
  - ∨ начальные проявления гормонального криза новорожденных, неонатальные акне;
  - ∨ младенческая себорейная экзема;
  - ∨ врожденные невусы;

- ювенильная ксантогранулема;
- гемангиоэндотелиомы;
- врожденный сифилис.

• Младенческий возраст (до 1 года):
- десквамативная эритродермия Лейнера — плазмоассоциированный дефект фагоцитоза (первые 3 мес);
- псевдофурункулез;
- гангренозная эктима;
- герпетическая экзема Капоши;
- перианальный дерматит, пеленочный дерматит, ягодичная гранулема;
- интертриго;
- пеленочный псориаз;
- дебют атопического дерматита, атопическая эритродермия Хилла;
- болезнь Леттерера–Сиве, доброкачественные неонатальные гистиоцитозы;
- ювенильная ксантогранулема;
- опухоли сосудов кожи;
- энтеропатический акродерматит (после отнятия от груди);
- дебют наследственных факоматозов и пойкилодермических генодерматозов;
- неонатальная красная волчанка;
- поражения кожи при врожденных иммунодефицитах;
- врожденный сифилис.

В детском возрасте гораздо больше нозологических форм дерматозов, чем у взрослых, здесь приведены лишь основные примеры наиболее частых или же редких, но известных тяжелых заболеваний. Приведенные выше данные могут быть использованы для дифференциальной диагностики в соответствии с общепринятыми возрастными и клинико-морфологическими классификациями дерматозов.

ЧАСТНАЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ НЕОНАТАЛЬНОГО И МЛАДЕНЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Особые состояния и преходящие реакции кожи новорожденных и младенцев

В период новорожденности и в первые месяцы жизни существуют разнообразные изменения кожи, среди которых принято различать болезни кожи и физиологические особые состояния, а также пограничные ситуации и переходные изменения.

ОСОБЫЕ СОСТОЯНИЯ КОЖИ НОВОРОЖДЕННЫХ

К особым состояниям относят первородную смазку (*Vernix caseosa*), «колыбельный чепец» (остатки смазки с чешуйками на голове), физиологический катар кожи новорожденных (эритроз) — умеренную диффузную эритему с небольшой отечностью в течение 2–3 сут, сменяющуюся легкой отрубевидной десквамацией с отшелушиванием нежных сероватых чешуек на 3–5-й день жизни. У некоторых детей физиологический катар и физиологическое шелушение держатся дольше, особенно у недоношенных детей. Десквамация новорожденных может продолжаться 2 нед и больше. Описаны варианты десквамации: «сальный ихтиоз», ихтиозоподобная сухость кожи и пластинчатая эксфолиация новорожденных. При сальном ихтиозе картину дополняют высыхание обильного секрета сальных желез, буроватый оттенок и огрубение кожи с легким надламыванием эпидермиса и его пластин-

чатым отторжением через 1 нед [Зверькова Ф.А., 1994]. Ихтиозоподобная сухость кожи возникает в основном на кистях, локтях, лодыжках, где кожа становится сухой, растрескавшейся, грубой, с переходами от нежной к грубой. Это состояние проходит через 1 нед. Пластинчатую эксфолиацию новорожденных с сильным отторжением больших скручивающихся пластов эпидермиса П. Попхристов относил к физиологическим реакциям новорожденных, хотя не исключал, что такая картина может быть при начинающемся ихтиозе. Ф.А. Зверькова [1994] относит варианты десквамации к переходным изменениям кожи новорожденных.

У большинства новорожденных присутствуют телеангиэктатические пятна (сосудистые пятна Унны, лососевые пятна) на затылке, реже на лбу, переносице (в виде V-фигуры), на веках, губах. Эти телеангиэктазии считают рудиментарными остатками эмбриональных сосудов. Пятна Унны не относят к истинным невусам, а рассматривают в числе невоидных дерматозов. Телеангиэктатические пятна новорожденных имеют нечеткие границы и неправильную конфигурацию, они неяркие; при надавливании исчезают; в течение 1–1,5 лет на лице в большинстве случаев проходят без лечения. Бледные пятна с мелкими расширенными капиллярами остаются в нижней части затылка, но иногда несколько лет сохраняются и на лице. Старые народные названия телеангиэктатических пятен — «клюв аиста» или «след укуса аиста», телеангиэктатические пятна на лбу называли «поцелуем ангела» [McGrow-Hill, 1999]. Первичные волосы (лануго) в основном выпадают до рождения, но иногда остаются в небольшом количестве у доношенного новорожденного в течение 1 нед. У недоношенных детей лануго густо покрывает кожу, но тоже затем выпадает. В редких случаях первичные волосы остаются надолго, с возрастом покрывая все тело, кроме ладоней и подошв. Это характерно для врожденного ланугинозного гипертрихоза (синдрома Вольфмана), сочетающегося с гиподонтией или анодонтией и аномалиями наружных частей уха.

На волосистой части головы ранние эмбриональные длинные волосы обычно сменяются в конце внутриутробного периода. К моменту рождения отрастают средние волосы второго порядка [Калантаевская К.А., 1972]. При рождении волосы на голове короткие, слабо пигментированные, мягкие и редкие, хотя количество волосяных фолликулов на 1 см^2 кожи у новорожденных в 2 раза больше, чем у семилетних детей. В процессе постнатальной смены этих волос возникают участки их разрежения и преходящего облысения обычно на затылке, реже в лобно-теменной области или происходит диффузное, а также очаговое выпадение, напоминающее гнездную алопецию. Эти явления заметны к 3–4 мес, они часто вызывают необоснованный страх у родителей.

Своеобразную особенность у новорожденных представляет желтая линия живота (*Linea fusca*), проявляющаяся по его средней вертикальной линии на 2–8-й неделях жизни; через 2–3 мес она исчезает. Не считают патологическим феноменом и синеватые монгольские пятна, расположенные обычно в пояснично-крестцовой области, реже на ягодицах или в области лопаток, у лиц желтой расы могут быть на лице. У детей европеоидов их отмечают в 2–3% и только у брюнетов, они самопроизвольно исчезают в 3–5 лет. У лиц монгольской расы эти пятна появляются в 80–90% случаев и длительно сохраняются. Монгольские пятна относят к дермальным меланоцитарным невусам. Они не являются меланомоопасными.

ПРЕХОДЯЩИЕ РЕАКЦИИ КОЖИ

Другую группу составляют реакции кожи новорожденных, которые связывают с воздействием среды. К ним относят эритему новорожденных («токсическую» эритему новорожденных), сосудистые изменения цвета кожи типа Арлекина, преходящие отеки, пластинчатую эксфолиацию новорожденных, мраморную кожу, холодовой панникулит и др.

Эритема новорожденных (токсическая эритема новорожденных, уртикария новорожденных)

Ранее предполагали, что токсическая эритема чаще возникает у новорожденных, подвергавшихся неблагоприятным антенатальным воздействиям, связанным с инфицированием или гипоксией, эндокринными нарушениями у матери, лекарственными, алиментарными, профессиональными вредностями во время беременности. Подчеркивали наследственное предрасположение к гиперчувствительности и связь с аллергическими реакциями кожи замедленного типа. В других наблюдениях указывали, что эта сыпь, возникающая у 50–70% зрелых новорожденных, не служит следствием токсических влияний. Именно поэтому вместо старого названия «токсическая эритема» стали чаще употреблять обозначение «эритема новорожденных».

При гистологическом исследовании в дерме находят отечность и околососудистые и перифоликуллярные инфильтраты с нейтрофилами и большим количеством эозинофилов, иногда стерильные пустулы в эпидермисе под роговым слоем, также содержащие много эозинофилов, спонгиоза нет. В гемограмме обнаруживают эозинофилию. Возможно повышение в крови уровня IgM и IgG.

Поражение кожи возникает на 2–4-е сутки после рождения, а иногда в первый же день жизни. Оно может начинаться с диффузной эритемы, но основные высыпные элементы — эритематозные пятна. Эритематозные высыпания имеют неправильные очертания, размеры до чечевицы и более, могут быть несколько приподнятыми. Число их различно, от единичных высыпаний до многочисленных при генерализованной форме. Они расположены в основном на туловище (больше на передней части), бывают на лице, волосистой части головы, конечностях, но ладони и подошвы не поражены. При более выраженной реакции высыпания уплотняются, появляются уртикарии, беловатые или желтоватые папулы в 1–2 мм, на некоторых из них — везикулы или пустулы. Возможна отечность век, небольшое увеличение лимфатических узлов и селезенки, жидкий стул, ребенок становится беспокойным или вялым, повышается температура тела. Обычно высыпания исчезают в течение 2 сут, а иногда в течение первого же дня или через несколько часов. В редких случаях возникают рецидивы в первые 2 нед. Дифференциальную диагностику проводят с физиологической эритемой новорожденных, а при наличии пустул — с преходящим неонатальным пустулезным меланозом и младенческим акропустулезом. В тесте Тцанка выявляют большое количество эозинофилов в содержимом пустул.

Лечение в легких случаях не требуется. Пустулезные высыпания можно смазывать экстрактом листьев эвкалипта (раствором хлорофиллипта*), раствором хлоргексидина биглюконата 0,05%, слабым раствором калия перманганата (0,1%), после чего припудривать детской присыпкой. В тяжелых случаях проводят лечение противовоспалительными средствами (лактат кальция, антигистаминные препараты, рутозид).

Функциональные сосудистые реакции

- Акроцианоз новорожденных. В первые два дня после рождения врачи часто замечают преходящий акроцианоз, предпочтительно в периоральной области, на ладонях и подошвах. В отличие от истинного акроцианоза язык при этом не синеет, а имеет нормальный цвет.
- Мраморная кожа. У новорожденных отмечают при охлаждении в виде ливидной пятнистости кожи. Эту функциональную реакцию глубоких сосудов кожи обусловливают атония венул и гипертония артериол. Она не имеет патологического значения. Необходимо проводить дифференциальную диагностику с врожденной телеангиэктатической мраморной кожей (синдром van-Lohuizen), которая представляет собой редкую аномалию сосудов и может

сочетаться с аномалиями мышц, костей, катарактой и другими врожденными пороками развития.

- Изменения цвета кожи типа Арлекина. Для этого преходящего феномена характерно изменение цвета кожи, когда ребенок лежит на боку. На нижней стороне тела кожа темно-красная, а на верхней бледнеет, разграничение цвета проходит по средней линии, напоминая костюм Арлекина. Приступы возникают в первые дни жизни или в первые 3 нед. Они длятся 5–20 мин. Их причину связывают с нарушением тонуса сосудов и незрелостью гипоталамических центров. Эти приступы не приносят вреда, но если продолжают возникать у ребенка старше 4 нед, рекомендуют обследование для исключения порока сердца как причины гипоксии. Этот феномен отмечают у 5% доношенных детей [Traupe K., Hamm H., 1999].
- Преходящие отеки. Отеки возникают у некоторых новорожденных, чаще на гениталиях и нижней половине туловища. Они проходят в течение нескольких дней или через 2–3 нед. Кратковременные отеки безвредны, их рассматривают как физиологическую реакцию на сдавление тканей во время рождения или на охлаждение. Они могут быть связаны и с преходящей слабостью сердечной или мочевыводящей системы новорожденного, их наблюдали у детей также при нефропатии у матери. Дифференциальную диагностику проводят с отеком гениталий за счет гормонального криза новорожденных, с врожденным гипотиреозом, для которого характерна бледная восковидная отечная кожа.
- Лимфангиэктатический отек новорожденных. Это может быть преходящее безвредное состояние вследствие застоя лимфы в межлимфатических щелях на кистях и стопах. Оно самостоятельно проходит через несколько недель или месяцев. Дифференциальную диагностику проводят с врожденной первичной наследственной лимфедемой (болезнь Милроя), которая в раннем возрасте не проходит, а сохраняется на всю жизнь (необходимо специальное лечение). Нельзя забывать о возможности синдрома Шерешевского–Тернера у девочек, при котором врожденная лимфедема стоп и кистей, существующая до конца года, оставляет резидуальную припухлость кистей и стоп; присутствуют другие стигмы, возможны крыловидные складки (птеригиумы) кожи на боковых поверхностях шеи. Таким больным целесообразно сделать исследование кариотипа. При синдроме Шершевского–Тернера обнаруживают кариотип 45XO, в дальнейшем возникают половой инфантилизм, низкорослость и другие своеобразные черты фенотипа. Некоторые похожие черты наблюдают при синдроме Ульриха–Нунан (с нормальным кариотипом), для которого характерна лимфедема стоп и голеней.

Реакции на холод и жару

- Панникулит от охлаждения. Холодовой панникулит отмечают после холодных компрессов и других охлаждающих аппликаций или воздействия холодного воздуха. Через несколько часов или дней после экспозиции возникают подкожные узлы или бляшки с эритематозной поверхностью. Чаще всего такие поражения появляются на щеках. Они спонтанно проходят через несколько дней и не требуют лечения. Следует помнить о том, что терморегуляция у новорожденных еще недостаточно эффективна, и не назначать им холодных примочек, защищать кожу от мороза.
- Потница (*Sudamina*; *miliaria* — «просянка»). Врачи-дерматологи редко видят пациентов с потницей ввиду мимолетности высыпаний неосложненной потницы, которые существуют лишь несколько часов. Однако потница довольно часто возникает в первые недели, месяцы жизни у многих детей, поэтому ее слабые проявления в виде единичных высыпаний кристальной милиа-

рии (*Miliaria cristallina*) некоторые считают физиологическим явлением. Высыпания появляются в случае внезапного обильного потоотделения при перегревании, в жару, излишне теплом укутывании младенцев, острых лихорадочных заболеваниях, тепловых процедурах, при использовании негигроскопичной одежды, особенно у пастозных полных детей. Потнице способствуют несовершенная терморегуляция у маленьких детей и воспалительные кожные заболевания с паракератотическим шелушением (контактный дерматит и др.), нарушающим выделение пота через выводные протоки в воспаленном эпидермисе с закупоркой пор чешуйками. Различают кристальную и красную милиарию. При кристальной милиарии ретенционные явления возникают в роговом слое, при красной милиарии – внутри эпидермиса. Кристальная милиария появляется у новорожденных на голове, шее, туловище в виде мельчайших пузырьков с прозрачным содержимым без воспалительного венчика. У младенцев постарше чаще возникает красная милиария в больших складках, на шее в виде воспалительных точечных пятен, мелких красных папул, папуловезикул, окруженных эритемой. При инфицировании стафилококками появляются пустулы (белая милиария, желтая милиария, перипорит).

Лечение. Необходимо избегать перегревания, регулировать температуру окружающей среды, обеспечивать ежедневное купание, воздушные процедуры. При красной милиарии и осложнениях вторичной инфекцией применяют наружные дезинфицирующие и адсорбирующие средства в виде растворов и присыпок. Можно применить отвар шалфея, календулы, зверобоя, экстракт листьев эвкалипта (раствор хлорофиллипта*), иманин*. Назначали присыпки с 5% ксероформом* или висмута субгаллатом (дерматол*) на оксиде цинка и тальке, без крахмала (так как крахмал в складках скапливается в комочки, которые раздражают кожу).

В табл. 28-2 суммированы особенности состояния кожи и ее функциональных доброкачественных реакций в неонатальном периоде и раннем младенческом возрасте.

Таблица 28-2. Особые и переходные состояния и преходящие реакции кожи новорожденных и младенцев

Особые состояния	Преходящие реакции
Первородная смазка; колыбельный чепец; физиологический катар кожи; физиологическая десквамация; сальный ихтиоз; ихтиозоподобная сухость кожи; лануго; смена волос на голове; телеангиэктазии новорожденных; желтая линия живота; монгольские пятна; милиумподобные кисты; гиперплазия сальных желез	Эритема новорожденных; акроцианоз; мраморная кожа; изменения цвета типа Арлекина; преходящие отеки; преходящая лимфедема; панникулит от охлаждения; миллиария; пластинчатая эксфолиация новорожденных

ГОРМОНАЛЬНЫЙ КРИЗ НОВОРОЖДЕННЫХ

Реакции возникают не только на экзогенные факторы, но и на физиологические эндогенные. Особую группу составляют реакции на фетоплацентарные гормоны во время гормонального криза новорожденных, который также называют половогормональным кризом или миниатюрным пубертатом новорожденных (неонатальный минипубертат). Проявления гормонального криза у новорожденных

возникают с 3–7-го дня после рождения, характерны физиологические изменения кожи и репродуктивной системы (табл. 28-3.).

Таблица 28-3. Проявления гормонального криза новорожденных

Кожные	Другие
Повышенное салоотделение; гнейс; гиперплазия сальных желез; акне новорожденных; очаговые пигментации; снижение резистентности к липофильной флоре	Припухание молочных желез; десквамативный вульвовагинит; гидроцеле; отечность и покраснение кожи наружных половых органов

Эти изменения большей частью не приобретают патологического характера и быстро самопроизвольно проходят. В ближайшие недели исчезают проявления гиперплазии сальных желез, гнейс, через несколько дней прекращаются выделения из влагалища, через 2–3 нед проходит опухание молочных желез. Гидроцеле может быть дольше, несколько месяцев, но обычно жидкость подвергается спонтанной резорбции. Пункцию не рекомендуют, но если рассасывания до конца первого года не произойдет, планируют пункцию или хирургическое вмешательство. В большинстве случаев по поводу кожных проявлений гормонального криза новорожденных нет необходимости в активном лечении, но нужны мероприятия для предотвращения осложнений и инфицирования. Важна дифференциальная диагностика. Были случаи, когда физиологическое опухание молочных желез принимали за мастит, исключали гигиенические ванны, применяли теплые компрессы, антибиотики системно, пока на коже не возникали опрелости и кандидозные поражения. Чаще бывает неправильное распознавание сыпи на щеках, связанной с гиперплазией сальных желез, которую врач принимает за атопический дерматит и назначает новорожденному системное лечение антигистаминными средствами и сорбентами.

На фоне гормонального криза новорожденных на местах с повышенным салоотделением у некоторых детей возникают проявления акнеподобного пустулеза головы, который некоторые авторы связывают с колонизацией липофильных грибов *Malassezia*. В это же время некоторые дети болеют себорейной экземой.

Болезни кожи новорожденных и младенцев

Среди болезней и аномалий кожи у новорожденных и младенцев различают поражения самоизлечивающиеся, с легким течением и хорошим прогнозом и более тяжелые заболевания, часть из которых относят к неотложным состояниям. К ранним поражениям кожи, которые можно увидеть при рождении или с первых дней, помимо врожденных генодерматозов и внутриутробных инфекций, относят врожденные дефекты (аномалии и пороки развития) и перинатальные травматические повреждения [перинатальный период включает 28 сут антенатального развития и 10 сут постнатального периода; Козинец Г.И., 2000].

ТРАВМАТИЧЕСКИЕ И ИРРИТАНТНЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ КОЖИ

Особенности кожи новорожденных с малым количеством коллагеновых и эластических волокон в дерме и слабым соединением эпидермиса с дермой предрасполагают к образованию поражений даже при минимальной травме. К причинам таких поражений относят антенатальные, родовые и постнатальные повреждения. Антенатальные причины могут быть связаны с амниоцентезом или самоповреждением кожи плода при сосании руки, родовые травмы — с тяжелыми длительными родами, акушерскими мероприятиями, постнатальные — с ятрогенными воздей-

ствиями и нерациональным уходом за ребенком. Они проявляются ссадинами, ранками, вдавлениями, пузырями, контактным дерматитом, гематомами, врожденными рубцами.

Ранние травматические повреждения

Перинатальные травматические поражения кожи

- Пузыри от сосания собственной кожи (*Sucking blister, Saugblasen*). Сосательная активность плода документирована ультразвуковыми исследованиями, хотя при рождении пузыри наблюдают редко. Эти внутриутробные артефакты проявляются единичными небольшими пузырями с прозрачным, иногда геморрагическим содержимым или уже без покрышки, локализующимися на тыле кистей, пальцах, предплечьях и быстро заживающими в ближайшие дни, не оставляя рубцов. П. Попхристов [1963] отмечал отечность и шелушение на верхней губе вследствие сосания новорожденным *tuberculum labiale*. Наблюдали также появлявшийся на 2–3-й день после рождения пузырь на нижней губе вследствие сосания ее между кормлениями. Такие явления быстро прекращались.
- Мелкие кожные ямочки от повреждений при амниоцентезе в среднем триместре.
- Линейная гематома на шее, голенях вследствие обвития пуповиной.
- Врожденные полосы — круговые или дугообразные рубцовоподобные полосы на пальцах рук или ног, реже на голенях, бедрах, локтях, вызывающие отек в дистальной части, иногда приводящие к ампутации. Их появление связывают с амниотическими тяжами.
- Повреждения кожи и подкожной клетчатки вследствие давления скелетом родовых путей при длительных родах, ишемии прижатых тканей (цитостеатонекроз, гематомы).
- Ятрогенные повреждения во время родов от акушерских манипуляций (ссадины, гематомы, раны).
- Ятрогенные повреждения после рождения — экстравазаты при взятии крови, инфузии лекарств, травматизация катетером, липким пластырем, горчичниками, ультрафиолетовым облучением, химическими веществами в наружных средствах (неразведенный спиртовой раствор йода*, концентрированный пероксид водорода, растворы фенолов, нитрат серебра и др.).
- Повреждения кожи при чрезвычайно интенсивном, нерациональном или плохом уходе за ребенком, полученные от горячих процедур, обваривания, ожоги, эритемы от солнечных ванн; ирритантный дерматит, каустический дерматит, контактный аллергический дерматит; мацерации на лице, в складках шеи, за ушами при перегревании, небрежном вытирании после ванны; опрелости, пеленочный дерматит.

Перечисленные повреждения кожи в большинстве случаев быстро и спонтанно исчезают без следа, поэтому некоторые авторы относят их к группе временных доброкачественных поражений кожи, так же как физиологические реакции и особые состояния кожи новорожденных. Однако другие считают, что не все травматические повреждения безобидны, в том числе повреждения, нанесенные элементами интенсивного ухода, иногда имеют косметические и функциональные последствия, могут возникать некрасивые рубцы, в дальнейшем — анетодермия. П. Попхристов [1963] предостерегал от ятрогенного травматизма и указывал, что применение примочек с химическими средствами, паст с активными веществами, особенно сложного или неизвестного состава, противопоказано для новорожденных и маленьких грудных детей. Неприятные последствия может оставить адипонекроз новорожденных (в виде рубца, вторичной инфекции, кальцификата).

Подкожный адипонекроз новорожденных

Синонимы: цитостеатонекроз новорожденных, очаговый некроз подкожной жировой клетчатки новорожденных.

Это заболевание относят к родовым травмам с длительным сдавлением подкожной жировой ткани или продолжительным охлаждением с одновременной тканевой гипоксией. В его развитии играет роль особенность молодой жировой ткани, содержащей меньше олеиновой жирной кислоты и больше пальмитиновой и стеариновой. Некоторые авторы предполагали связь с регуляторным дефектом бурой жировой ткани [Taieb A. et al., 1987]. Ему подвержены полные дети с большой массой тела, особенно родившиеся у матерей, страдающих диабетом. В основном это поражение возникает после тяжелых родов с патологией, наложением щипцов, применением вакуумэкстрактора или после кесарева сечения. Для патоморфологической картины характерны очаговый некроз, реактивный гранулематозный панникулит с гигантскими клетками инородных тел среди лимфоцитов и гистиоцитов и звездчатыми двоякопреломляющими кристаллами в липоцитах и гигантских клетках. Процесс заканчивается фиброзированием. Начало заболевания клинически отмечают на 2–3-й неделе жизни в виде появления плотных бляшек или узлов голубовато-лиловидного или красного цвета величиной 1–5 см в диаметре и толщиной 1–2 см, хорошо отграниченных, безболезненных, располагающихся предпочтительно на спине, ягодицах, плечах, конечностях, щеках. Инфильтраты могут размягчаться и изъязвляться с выделением крошковатой беловатой массы. Чаще они самопроизвольно рассасываются, не флюктуируя и не вскрываясь, в течение 2–4 мес, не оставляя заметного следа. Общее состояние не страдает. В некоторых случаях отмечали ассоциацию с гиперкальциемией, поэтому в процессе обследования необходимо сделать анализ крови на концентрацию кальция. Дифференциальную диагностику проводят с абсцессами, склередемой, липоматозом, холодовым панникулитом.

Лечение большей частью не требуется. Для ускорения рассасывания узлов назначают тепловые процедуры, сухие ватные повязки, УВЧ-терапию. Внутрь рекомендуют витамин Е на 1–2 мес.

Ирритантные поражения кожи в пеленочной области и в кожных складках

У маленьких детей к числу нередких поражений кожи, связанных с реакцией ее на внешние раздражения, относят дерматиты ирритативного происхождения в кожных складках и пеленочной области. Ирритация — общепринятый современный термин, обозначающий раздражение при внешнем контакте. В отличие от контактных поражений кожи, вызванных сильными химическими веществами и ожогами, ирритантные воспалительные поражения кожи вызывают более слабые комплексные воздействия, чаще накапливающиеся постепенно. Такие поражения рассматривают как кумулятивно-ирритантные и кумулятивно-токсические для кожных тканей, но бывают и острые контактные дерматиты.

В период младенчества типичны раздражения кожи в интертригинозных участках (лат. *inter* — между, *tritum* — натертые, *tero* — тереть), которые возникают в шейных и подмышечных складках, довольно часто в паховых складках, перигенитальной и перианальной зонах при плохом уходе. Кожу пеленочной области раздражают щелочные и токсические продукты мочи и фекальных масс, если долго не меняют пеленку и не подмывают; это раздражение усиливается при окклюзии и трении грубой тканью.

Современные средства ухода значительно снизили частоту пеленочного дерматита. Однако эти характерные детские поражения еще нередко наблюдают в практике в разных странах, а пеленочный дерматит — одно из частых заболеваний, преимущественно в легкой форме. Нередко эти ирритантные поражения осложняет вторичная инфекция, особенно дрожжевая, иногда стрептококковая.

В 1971 г. была описана ягодичная гранулема младенцев [Tappeiner J., Pfeger L., 1971]. В настоящее время считают, что ягодичная гранулема младенцев возникает на фоне ирритантного пеленочного дерматита под влиянием местных глюкокортикоидов и кандидозной инфекции в условиях окклюзии пластиковыми материалами. Именно поэтому при лечении ягодичной гранулемы применяют антимикотические и рассасывающие средства, обязательно отменяют местные глюкокортикоиды и исключают окклюзию.

Мы наблюдали у детей под памперсами потницу и контактный дерматит на месте застежек. Чаще на первом году возникает перианальный дерматит, преимущественно у детей с атопическим дерматитом. Однако в редких случаях были обращения с детьми первых месяцев жизни непосредственно по поводу перианального дерматита; как правило, мы обнаруживали его при осмотре кожного покрова у детей первого-второго года жизни, направленных по поводу других кожных заболеваний («неведомый» перианальный дерматит).

Опрелости

Синонимы: интертригинозный эпидермодермит, интертриго.

Это травматическое повреждение кожи при плохом уходе и трении соприкасающимися поверхностями раздраженной кожи или грубой одеждой приводят к возникновению опрелостей. Образованию опрелостей способствует ожирение, повышенное потоотделение, жара и повышенная влажность в помещении, загрязнение кожи, ее инфицирование, плохая гигиена с недостатком водных процедур. Высказывали мнения, что опрелости чаще возникают у детей с атопическим дерматитом или с младенческой себорейной экземой.

Для клинической картины характерны очаги эритемы с четкими границами, расположенные на соприкасающихся друг с другом кожных поверхностях, в паховых складках, в подмышечных областях, за ушными раковинами, на шее, в межъягодичной складке. Вначале инфильтрации нет, поверхность кожи в очагах поражения глянцевитая. Эритема имеет разную интенсивность окраски, от легкой до ярко-красной, в тяжелых случаях возникают мацерация, отслоение эпидермиса, эрозии, мокнутие. При тяжелой степени заболевания образуются поверхностные язвы. Часто возникает инфицирование дрожжеподобными грибами, грамположительной и грамотрицательной флорой, в том числе протеем и синегнойной палочкой. В результате могут появляться гнойные перипориты, кандидоз, везикулопустулез, псевдомембранозные поражения, экзематизация.

Дифференциальную диагностику проводят с себорейной экземой, пеленочным дерматитом, атопическим дерматитом, пиодермией, дифтерией кожи и т.д. (см. ниже).

Лечение. Необходимо устранить избыточную влажность и жару в помещении, улучшить гигиену кожи, уход, исключить использование водонепроницаемой одежды. Надо чаще мыть ребенка, а после мытья тщательно просушивать кожу, каждый день 2–3 раза делают воздушные ванны по 5 мин. Наружно используют адсорбирующие средства, к которым добавляют дезинфицирующие препараты. Назначают присыпки, жидкости, взбалтываемые смеси, масла или кремы. Присыпки готовят из ликоподия* или смеси талька с оксидом цинка (без крахмала). Крахмал скатывается в комочки, которые травмируют кожу, кроме того, он может подвергнуться брожению. Однако и тальк не всегда благоприятен в присыпках, он может оказать ирритантное местное действие и общее токсическое при вдыхании. Ликоподий* хорошо действует при опрелостях, а также удобен для профилактической обработки кожных складок. Однако при мокнутии опрелостей присыпки не нужны, назначают примочки с изотоническим раствором натрия хлорида, раствором танина свинца, отваром шалфея, тысячелистника, мать-и-мачехи, овсяным отваром. При присоединении вторичной инфекции применяют антисептики и противогрибковые средства в мягких пастах, растворах, кремах.

Пеленочный дерматит

Синонимы: младенческая ягодичная эритема, эритема ягодиц новорожденных, эритема ягодиц постэрозивная папулезная сифилоидная, аммиачный дерматит.

По механизму развития пеленочный дерматит относят к простым контактным дерматитам или кумулятивно-токсическим воспалительным реакциям кожи. Его возникновение связывают с трением и раздражением фекальными энзимами (трипсин, протеаза, липаза) и аммиаком, образующимся в результате активности аммонийпродуцирующих микроорганизмов в моче. Усугубляют дерматит грубые, недостаточно выполосканные и плохо выстиранные пеленки (особенно синтетическими порошками или сильно щелочным мылом). Дерматиту способствуют редкая смена пеленок, частый жидкий стул с щелочной или резко кислой реакцией, рахит, ацидоз с повышением аммиака в моче, применение непромокаемого белья. Поражение усиливается при осложнении вторичной инфекцией.

В легких случаях поражение ограничено участками кожи, непосредственно подвергающимися раздражению мочой и калом: на ягодицах, задней и внутренней поверхности бедер, иногда на наружных гениталиях, в промежности. Первично поражаются выпуклые участки, соприкасающиеся с пеленками. Складки вовлекаются при вторичной инфекции, кандидозном интертриго или при первичной опрелости, к которой присоединяется пеленочный дерматит. Кожа в этих участках гиперемирована, яркого красного или синюшно-красного цвета, блестящая, «лакированная», местами по периферии очагов шелушится. После снятия раздражения это поражение быстро проходит. В более тяжелых случаях возникает мацерация, усиливается отслоение эпидермиса, шелушение, возникают папулы и везикулы, серозные корки, пустулы. Поражение может распространяться на прилежащие участки. Такое течение наблюдают при присоединении вторичной инфекции или при использовании раздражающих и аллергизирующих наружных лечебных средств, плохом уходе и нерациональном лечении. При этом появляются плотноватые лентикулярные папулы, которые затем эрозируются. При инфицировании энтерококками возникают фликтены, превращающиеся в мелкие эрозии и пустулы. Такие поражения называют постэрозивным кругообразным сифилоидом, сифилоподобным папулезным импетиго или папуло-эрозивной стрептодермией, энтерококковым дерматитом грудных детей. Из очагов можно высеять β-гемолитические стрептококки, стафилококки, дрожжи. Поражение могут сопровождать зуд и болезненность.

Особой формой пеленочного дерматита считают «псориазиформный пеленочный дерматит» или «пеленочный псориаз». Она представлена эритематозно-инфильтративными бляшками, сливающимися и образующими сплошную пораженную поверхность с резкими границами в пеленочной зоне, вовлечены кожные складки, проксимальные части бедер, нижняя часть живота. Относительно ее нозологической принадлежности нет единства мнений. Некоторые считают это заболевание вариантом младенческой себорейной экземы, другие — ранней формой псориаза. Присутствуют наблюдения о том, что у лиц, перенесших в младенческом возрасте псориазиформный пеленочный дерматит, в подростковом возрасте обнаруживают псориаз в 20% случаев.

В дифференциальной диагностике пеленочного дерматита учитывают расположение эритемы на ягодицах и задней поверхности бедер. При осмотре ребенка возможен запах аммиака. Дифференциальную диагностику проводят с младенческой себорейной экземой, атопическим дерматитом, контактным аллергическим дерматитом, сифилисом.

Лечение. Прежде всего необходимо обеспечить гигиенические условия, исключить непромокаемое белье, использовать хорошо выстиранные и выполосканные мягкие пеленки, часто их менять, при возможности оставлять ребенка без пеленок и памперсов, устраивать воздушные ванны. Для защиты кожи от раздражения

используют цинковую пасту, цинковое масло, сорбенты, антиэнзимную пасту, для заживления трещин, эрозий — дексапантенол (пантенол*), кремы с ламеллярными липидами (корнеотерапия, кремы фирмы «КОКО»); при вторичной инфекции назначают экстракт листьев эвкалипта (раствор хлорофиллипта в масле*), 0,05% раствор хлоргексидина биглюконата, анилиновые краски в 0,1% водном растворе, мази с азоловыми антимикотиками. Педиатру необходимо обследовать ребенка для исключения фоновых заболеваний, способствующих развитию пеленочного дерматита.

Перианальный дерматит

Перианальный дерматит нередко возникает в первые месяцы жизни и в последующие 1–2 года, а иногда и дольше, особенно у детей с атопическим дерматитом и нарушениями пищеварения. Пик заболеваемости отмечают в 9–12 мес. Родители и врачи часто не замечают этого поражения, поскольку оно бывает скрыто в межъягодичной складке, и тогда без лечения оно может существовать не один год. Причины его связывают с ирритантным дерматитом, опрелостью, кандидозом, бактериальной инфекцией, воспалительными заболеваниями кишечника, глистной инвазией. В качестве нередкого осложнения указывают инфицирование β-гемолитическими стрептококками (их переносят пальцами из очагов стрептококкового импетиго или инфицированной носоглотки).

Характерно поверхностное воспаление с эритемой и небольшой отечностью кожи вокруг ануса, в межъягодичной складке. В более тяжелых случаях возникают обширные эрозии, трещины, зуд болезненность. Обследование включает микробиологическое и микологическое исследование мазка с пораженного участка, анализ на гельминты, копрограмму, анализ мочи, обследование у гастроэнтеролога.

Лечение. Назначают дезинфицирующие средства и сорбенты наружно. Хорошее действие оказывает применение деквалиния хлорида (декаминовая мазь*) или клотримазола (клотримазол-Акри мазь*) с 5% дерматоловой присыпкой. При стрептококковой инфекции назначают внутрь эритромицин, наружно мупироцин (бактробан*), эритромициновую, фуцидиновую, тетрациклиновую мази. Лечение выявленных заболеваний кишечника проводит гастроэнтеролог.

Для дифференциальной диагностики рассмотренных заболеваний приведен список дерматозов, которые необходимо иметь в виду при указанной локализации (табл. 28-4).

Таблица 28-4. Дерматозы с локализацией в пеленочной области, перианальной и перигенитальной складках

Контактные ирритантные реакции	Воспалительные и пролиферативные дерматозы	Инфекции и паразитозы
Опрелости Пеленочный дерматит (ирритантный) Перианальный дерматит (ирритантный)	Энтеропатический акродерматит Псориаз пеленочный Аллергический дерматит Младенческая себорейная экзема Атопический дерматит Синдром дефицита биотина Лангерганскле точный гистиоцитоз Эрозивная гемангиома	Врожденный сифилис Кандидоз Пиодермия Герпетическая инфекция (герпес простой, *Varicella zoster*) Чесотка Энтеробиоз

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ КОЖИ, АНОМАЛИИ И ДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Причины врожденных нарушений развития кожи

- Наследственные моногенные дефекты.
- Постзиготические мутации, постзиготическая потеря гетерозиготности.
- Хромосомные аномалии.

- Внешние и внутренние тератогенные воздействия:
  - внутриутробные инфекции (вирус *Varicella zoster* и др.);
  - специфические медикаментозные тератогенные факторы (метамизол натрия, варфарин, фенитоин, триметадон, талидомид);
  - алкогольная интоксикация (фетальный алкогольный синдром);
  - внутриутробные механические травмы, физические, химические факторы и др.
- Амниотические сращения, перетяжки.
- Нарушения раннего эмбрионального развития с неполной инволюцией ранних эмбриональных структур, отщеплениями элементов формирующихся органов (гетеротопией), неправильным слиянием герминативных слоев при закрытии щелей.
- Инфаркты, ишемия плаценты.

Эктомезодермальные дисплазии

Среди внутриутробно формирующихся моногенных поражений кожи врожденные диспластические дерматозы («эктодермальные дисплазии», «эктомезодермальные дисплазии») занимают значительное место. Описаны десятки диспластических генодерматозов и сложных полисистемных синдромов, включающих пороки или аномалии развития кожи. Чаще всего кожные проявления при таких заболеваниях характеризуются аплазией (или гипоплазией, дисплазией) отдельных участков кожи или ее придатков (волосяных фолликулов, потовых желез, реже сальных желез), соединительной ткани кожи, дерматоглифов. Они могут проявляться также избыточным образованием кожных структур или гетеротопией (врожденный генерализованный гипертрихоз, в том числе в составе синдромов; люмбосакральный гипертрихоз — «хвост фавна», оволосение ушей, локтей; врожденная *Cutis verticis gyrata*, *Cutis verticis palmarum*, пахидермия).

Однако при рождении не все врожденные изменения бывают хорошо заметными и дифференцируемыми. Анонихия может быть не только пороком развития, ногти иногда еще отсутствуют у незрелых недоношенных новорожденных. Гипотрихоз головы или задержавшееся лануго могут быть временными физиологическими явлениями. Многие случаи синдромов, которые относят к волосо-зубо-ногтевой подгруппе эктодермальных дисплазий, остаются нераспознанными у младенцев, пока не придет время прорезывания зубов, если ранее не будет сделана рентгенография челюстей.

Трудно заметить у новорожденного внешние признаки отсутствия или гипоплазии потовых и сальных желез, так как эти структуры очень мелкие и визуально не определяются. Можно сделать гистологическое исследование биоптата, чтобы это увидеть, провести функциональные тесты на наличие пото- и салоотделения, счет потовых пор на эпидермальных гребнях пальцев. Но чтобы начинать эти исследования, необходимо прежде всего заподозрить соответствующий дефект по другим фенотипическим признакам синдрома, например по характерному диспластическому лицу или ассоциированным поражениям других органов, о которых специалист по детской дерматологии должен быть осведомлен.

В число обязательных знаний для дерматолога, педиатра, неонатолога входят сведения об ангидротической эктодермальной дисплазии, так как промедление с диагнозом приводит к тяжелым последствиям, связанным с нарушением терморегуляции (гипертермия новорожденного, фебрильные судороги, летальный исход). Это заболевание хорошо известно как самое частое из группы «эктодермальных дисплазий». Установлен детерминирующий его ген (кодирующий трансмембранный протеин) при 1 типе синдрома Криста–Сименса в Х-хромосоме (в близком к центромере длинном плече Xq13.1). Однако в практике нет необходимости в молекулярной ДНК-диагностике для распознавания синдрома Криста–Сименса



Рис. 28-2. Детерминированная модель ангидротической эктодермальной дисплазии.

(так же как и биопсии кожи), поскольку клинический набор фенотипических признаков патогномоничен для этого заболевания. Основной симптомокомплекс в виде детерминированной модели приведен на рис. 28-2.

Следует обратить внимание на то, что у новорожденного особенно заметны признаки «ангидротического лица» с периорбитальным и периоральным истончением и потемнением кожи, мелкоморщинистыми веками почти без ресниц, гипертелоризмом, иногда седловидным носом, а также отсутствие слез, дефицит слюны, грубоватый голос из-за недоразвития голосовых связок. Кожа никогда не становится влажной, не возникает потница, хотя характерны постоянные приступы гипертермии во время кормления, в теплом помещении и даже на улице, когда сильно укутанный ребенок начинает беспокоиться и плакать из-за перегревания. Предполагая ангидроз, врач должен обязательно назначить регулярную термометрию и обеспечение комфортного температурного режима в помещении, при необходимости легкое охлаждение с помощью холодной воды в сосуде или резиновом мешке, которые кладут под матрас. Необоснованное назначение антибиотиков при необъяснимой лихорадке и усиленное оберегание от простуды в теплой комнате только усугубляют ситуацию. Для уточнения диагноза синдрома Криста–Сименса необходимо сделать потовую пробу и рентгенографию челюстей (ортопантомограмму), чтобы посмотреть зачатки зубов. Следует иметь в виду, что у всех больных ангидротической эктодермальной дисплазией в младенческом возрасте появляется атопический дерматит.

Другие синдромы с гипоплазией потовых желез чаще проявляются гипогидрозом только в жару, обычно их сопровождают тяжелые пороки развития других органов, расщепление челюсти, эктродактилия и др. Именно поэтому такие больные редко попадают к дерматологам, они поступают для диагностики и лечения к другим специалистам.

Большая редкость — врожденное отсутствие сальных желез. Это явление труднее распознать, чем ангидроз, так как сухость кожи врачи чаще связывают с воспалительными заболеваниями и десквамативными поражениями.

Кроме синдрома Криста–Сименса, уменьшение потоотделения, которое может отражаться на самочувствии больного, отмечают при ряде других врожденных

и наследственных заболеваний, в том числе при синдромах Негели (синдром меланоформного невуса), Хельвега–Ларсена–Людвигсена (врожденный ангидроз с лабиринтитом, врожденная семейная нейропатия с ангидрозом), Базекс–Дюпре–Кристола (диффузная алопеция с дистрофией волос, фолликулярная атрофодермия на лице, кистях, стопах, множественные базалиомы, милиумы, гипогидроз), Базана (с гипогидрозом, аномалиями ногтей и дерматоглифики, гипотрихозом), синдроме гипоплазии эмали, онихолизиса и гипогидроза [Witkop C.I. et al., 1975] и др. Гипогидроз отмечают у больных с полимальформативными синдромами, характеризующимися расщелиной губы и нёба или нарушением развития конечностей, с поражениями кожи, аномалиями глаз. В табл. 28-5 приведены краткие сведения об этих заболеваниях.

Таблица 28-5. Гипогидроз при мальформативных синдромах

Название синдрома	Основные проявления	Тип наследования
AEC-синдром, синдром анкилблефарона, эктодермальной дисплазии с расщелиной губы/нёба, синдром Hay-Wells (1976)	Частичное сращение век, расщелина губы/нёба, недоразвитие ногтей, гипотрихоз, дерматит волосистой части головы, сухая шелушащаяся кожа, врожденные эрозии кожи, гипогидроз и гипертермия с рождения	Аутосомно-доминантный
EEC-синдром, синдром эктродактилии, эктодермальной дисплазии, расщелины губы/нёба [Freire-Maia N., 1970; Rüdiger R.A. et al., 1970]	Отсутствие одного или нескольких пальцев, клешневидная стопа/кисть; расщелина нёба/губы; у 70% шиловидные зубы, дисплазия ногтей; атрезия слезных канальцев, фотофобия, блефарит; гипоплазия сосков, дисплазия ногтей, сухая тонкая кожа, телеангиэктазии, возможны пигментные пятна; редкие волосы, гипогидроз, гипоплазия сальных желез, могут быть аномалии почек, половых органов	Аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью симптомов
Синдром Раппа–Ходжкина, эктодермальная дисплазия Раппа-Ходжкина, «ангидротическая эктодермальная дисплазия с расщеплением губы и нёба, аутосомно-доминантным наследованием» [Rapp R.S., Hodgkin W.G., 1968]	Гипогидроз, гипотрихоз, *pili torti*, дистрофия ногтей, расщелина губы или нёба; гилодонтия, атрезия слезных точек, фотофобия; типичное лицо с высоким лбом, гиперплазией верхней челюсти, маленьким ртом	Аутосомно-доминантный
Фациогенитоподплитеальный синдром, синдром подплитеального птеригиума, эктодермальная дисплазия [Rosselli D., Gulienetti R., 1961], синдром Rosselli-Gulienetti	Расщелина нёба/губы, микродонтия, птеритиумы под коленом или в промежности, синдактилия, гипоплазия пальцев, вальгусная или варусная деформация стопы; у мальчиков гипоспадия, крипторхизм, у девочек отсутствие больших половых губ; ямки на нижней губе; иногда кольчатые волосы, гипогидроз, анкилоблефарон	Аутосомно-рецессивный
Одонтотрихомелическая гипогидротическая дисплазия [Freire-Maia N., 1970, 1972], одонтотрихомелический синдром [Hamm H., 1999]	Гипотрихоз, гипогидроз, дисплазия ногтей; анодонтия или конические зубы; задержка роста; большой нос и уши; тирозинемия, изменения на электроэнцефалограмме	Аутосомно-рецессивный

Врожденная аплазия кожи

Этиология. Причины врожденной аплазии кожи многочисленны — от амниогенного происхождения до действия генетических факторов. Известны случаи врожденной аплазии кожи, связанные с тератогенным действием антитиреоидных препаратов (метамизол натрия, карбимазол), принимаемых матерью во время

беременности и вызывающих аплазию кожи с типичной локализацией на темени. Вторичная аплазия кожи развивается на разных участках тела после внутриутробных поражений герпетической инфекцией. Среди возможных причин указывают сосудистые нарушения, инфаркты плаценты, которые приводят к образованию множественных очаговых, линейных, звездчатых участков аплазии кожи и тяжелых поражений других органов.

Генетические механизмы в некоторых случаях включают хромосомные аномалии (трисомию 13 – синдром Патау; 4р-синдром; синдром микроделеций Xp22 и др.). Чаще встречают моногенные дефекты, в том числе изолированную аплазию кожи головы с аутосомно-доминантным наследованием и локальную аплазию кожи на конечностях (голенях, кистях, стопах, запястьях) с аутосомно-доминантным или рецессивным наследованием без сопутствующих аномалий.

В ассоциации с пороками развития других систем врожденную аплазию кожи обнаруживают при синдроме Адамса–Оливера с аутосомно-доминантным наследованием (врожденная аплазия кожи на голове, иногда с дефектом кости, мраморная телеангиэктатическая кожа, отсутствие ногтей, деформация пальцев), при аутосомно-рецессивном синдроме Johanson-Blizzard (аплазия кожи на голове, пятна цвета кофе с молоком, кожные ямки по средним линиям, гипоплазия сосков, редкие грубые волосы, задержка роста, глухота, аномалия зубов, сердца, мочеполовых органов, мальабсорбция, гипотиреоидизм, аплазия слезных точек, характерное лицо и др.), при синдроме гипертелоризма-гипоспадии Опитца с Х-сцепленным рецессивным наследованием (кроме аплазии кожи, множественные липомы и невусы; наряду с гипоспадией, крипторхизмом возможны врожденные пороки сердца, расщелина губы и нёба, неперфорированный анус).

Встречают сочетания врожденной аплазии кожи с моногенными врожденными генодерматозами (наследственным буллезным эпидермолизом, синдромом фокальной дермальной гипоплазии, синдромами эктодермальной дисплазии), а также сочетания аплазии кожи с эпидермальным или сальножелезистым невусом, иногда в составе синдрома невуса сальных желез с глазными и неврологическими аномалиями.

Отсутствие кожи может быть на поверхности разных эмбриональных мальформаций при менингоцеле, лептоменингеальном ангиоматозе, краниальном стенозе, спинальном дизрафизме. При окулоцереброкутанном синдроме Delleman-Oorthuys врожденная аплазия кожи на голове, шее, пояснично-крестцовой области сочетается с дефектами черепа и пороками развития мозга (порэнцефалией – воронкообразными углублениями на поверхности мозга, агенезией мозолистого тела), с микрофтальмией, орбитальными кистами, колобомой век.

Клиническая картина поражений кожи. Наиболее частая форма – мембранообразная аплазия кожи на голове. Типичные кожные дефекты проявляются в виде четко отграниченных безволосых очагов округлой или овальной конфигурации величиной 1–3 см с плоской поверхностью, покрытой тонкой блестящей или рубцовоподобной пленкой. Поверхность незаживших до рождения апластических очагов может быть эрозивной, реже язвенной, кровоточащей, покрывающейся затем грануляциями и корками. При язвенных дефектах дно может быть в редких случаях очень глубоким, достигая мозговой оболочки при дефекте черепной кости. Иногда наблюдают воротничок из более темных и толстых волос, окружающих апластический очаг. Эрозивные и язвенные дефекты может осложнить вторичная инфекция. Неосложненные небольшие поверхностные очаги быстро самопроизвольно заживают. Чаще всего очаги аплазии кожи на голове расположены в теменной области, на макушке или вдоль линий, идущих по темени к латеральным сторонам лба.

Выделяют также форму врожденной аплазии кожи на голове в виде белой пятнистой атрихии без заметной рубцовой атрофии на депигментированных безволосых очагах, сочетающуюся иногда с веррукозным невусом [Ганчев В., 1963].

Эту форму аплазии кожи головы необходимо дифференцировать с безволосым невусом (*Naevus psiloliparus*), для которого характерны очаги истонченной дермы с полным отсутствием волосяных фолликулов, но с оставшимися мышцами, поднимающими волос, и участками жировой ткани; он проявляется как изолированная аномалия или на фоне энцефалокраниокутанного липоматоза.

Лечение. Проводят профилактику вторичной инфекции, на раневую поверхность накладывают стерильные повязки до эпителизации, могут быть полезны средства, стимулирующие регенерацию.

ЭКЗЕМЫ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Предварительные замечания

Экзема представляет не одну единую нозологическую форму, а большую этиологически гетерогенную морфологическую группу воспалительных заболеваний, характеризуемых поверхностным спонгиотическим эпидермодермитом, истинным и эволютивным полиморфизмом высыпаний, обычно зудящих, у лиц с гиперчувствительностью кожи и развитием сенсибилизации к различным экзогенным раздражителям и эндогенным триггерам. У детей различают конституциональные и приобретенные экземы, выделяют первичные экземы и вторичные экзематизации, осложняющие другие болезни, — паразитарные (экзематизированный педикулез головы, чесотка), бактериальные, грибковые, вирусные. Нередко наблюдают экзематизацию вокруг папул контагиозного моллюска [RooK A., 1968; Грабар М.А., Лантернер М.Л., 2002]. Экземой принято называть герпетическую экзему Капоши, появляющуюся при внедрении вирусов во входные ворота на поврежденных эрозивных участках кожи при ряде заболеваний у детей, чаще всего при атопическом дерматите. При некоторых врожденных иммунодефицитах, осложняющихся микробными поражениями, описывают связанные с ними ранние экзематозные высыпания, имеющие, по мнению авторов, сходство с себорейной или атопической экземой. У младенцев может возникать экзематизация ирритантных поражений в области интертриго, пеленочного и перианального дерматита.

В практической работе с детьми первого года врачам наиболее известны себорейная и атопическая экзема, и хотя это отдельные, клинически определенные заболевания с разным прогнозом, иными разрешающими и триггерными факторами, которые надо конкретно элиминировать или ограничивать, с разными конституциональными свойствами кожи, требующими своей целенаправленной коррекции, диагностические ошибки, тем не менее, нередки. Для того чтобы избежать последующих ошибок в ведении и лечении пациентов, должен быть поставлен точный нозологический, а не групповой (типа «детской экземы») диагноз с дифференциальным учетом всего нозологического разнообразия экзематозных заболеваний младенческого возраста.

В лечении экземы у младенцев необходимо учитывать не только патогенетические и прогностические различия разных нозологических форм, но и возрастные морфофункциональные особенности кожи и организма. Кожа маленьких детей отличается повышенной реактивностью и чувствительностью, а также высокой активностью всасывания нанесенных на нее лекарственных средств, особенно на лице, шее, крупных сгибательных складках — подмышечных, паховых, в аногенитальной области. На проницаемость кожи и всасываемость влияют тонкий роговой слой, большое содержание внутри- и внеклеточной жидкости, малая толщина дермы со скудными тонкими и рыхлыми волокнистыми структурами, рыхлость базальной мембраны дермоэпидермального соединения, физиологическая дилатация сосудов с повышенной проницаемостью эндотелия, физиологический паракератоз, наблюдающийся в первые 3 мес жизни. Именно поэтому в наружные препараты для детей многие вещества вводят в значительно меньшей концентрации,

чем для взрослых, из-за большей вероятности повреждения барьера, ирритации, сенсибилизации, системной резорбции, интоксикации, а ряд веществ применяют только у старших детей, полностью исключая у новорожденных и младенцев. Известны неблагоприятные побочные эффекты использования лечебных средств из-за токсичности ртутных препаратов, карболовой кислоты*, резорцинола (резорцина*), борной кислоты, соединений серебра, свинца. Замечено, что анилиновые красители могут вызвать у новорожденных и младенцев метгемоглобинемию и цианоз, некроз кожи при использовании растворов в концентрации больше 0,1–0,25%; салициловая кислота — альбуминурию и симптомы нейротоксичности (салицилизм), соединения серебра при продолжительном применении, особенно на лице, приводят к аргирии. Дегтярные препараты имеют относительные противопоказания у детей из-за раздражения кожи в острой стадии воспаления и возможного резорбтивного токсического действия на почки. Всасывание местных глюкокортикоидов может быстро вызвать подавление функции надпочечников и нарушение иммунитета кожи, способствующее развитию вторичной инфекции, поэтому в младенческом возрасте гормональные наружные препараты не показаны. Допускают применение слабых негалогенизированных глюкокортикоидов при островоспалительных вспышках на несколько дней или в исключительных случаях при хроническом процессе на 2–3 нед по щадящим методикам — интервальной, ступенчатой, штриховой [Короткий Н.Г. и др., 2001; Хейдельберг А., Абек Д., 2007]. Необходим не только выбор препарата по составу активных ингредиентов, галеновая форма наружных средств имеет большое значение при лечении экземы у новорожденных и младенцев. Ф.А. Зверькова [1994] указывала на нецелесообразность холодных примочек у детей грудного возраста из-за опасности переохлаждения. В этом возрасте подходят теплые влажно-высыхающие повязки. В детском отделении больницы им. В.Г. Короленко успешно применяли при младенческом атопическом дерматите теплый дерматологический компресс на мокнущие и корковые очаги на лице [Генкина Г.Б. и др.]. В неонатальном периоде не следует применять цинкводные взвеси, пересушивающие кожу, и мази, создающие ненужную окклюзию, а также исключают крепкие спиртовые растворы, травмирующие кожу с образованием пузырей. Не допускают самостоятельного смешивания двух разных готовых наружных препаратов, так как основы в этих средствах подобраны специально для определенного вещества и их смешивание нарушает всасывание активных ингредиентов. В педиатрической дерматологии, особенно для новорожденных и младенцев, положено использование только средств ортодоксальной рациональной фармакотерапии; исключают применение гомеопатических и парамедицинских средств, биологически активных добавок, а также высушивающих и раздражающих трав (череды, дубовой коры, ромашки, чистотела).

Младенческая себорейная экзема

Этиология. Прежде это заболевание включали в общий синдром детской экземы, считая проявлением экссудативно-катарального диатеза, аллергического диатеза или себорейной конституции, выражающейся в особой склонности к шелушению и повышенному салоотделению. Самостоятельность и причину младенческой себорейной экземы многие годы подвергают научным спорам. Одни авторы считали ее самостоятельной картиной отдельной болезни [Yates M. a.o., 1983], другие рассматривали лишь как возможный характерный образец типовой полиэтиологической реакции кожи раннего детского возраста при разных болезнях [Atherton D.J., 1992), третьи представляли ее как раннюю манифестацию атопической экземы [Vickers CFK, 1980]. В вопросе об общности ее с себорейной экземой взрослых характерно большее единство взглядов. Многие авторы руководств подчеркивают самостоятельность младенческой себорейной экземы или указывают на отсутствие доказательств ее связи с классической постпубертатной себорейной экземой [Bear J.M.,

Rook A., 1968; Kunz B., 1999; Шмидт Т., 2007]. Ю.К. Скрипкин, А.А. Кубанова [1999] отмечали, что себорейная экзема, которой болеют дети грудного возраста, почти не встречается между грудным возрастом и половой зрелостью.

Патогенез и значение триггеров неясны. Разные авторы подчеркивали важность дефицита биотина в питании и повышения активности сальных желез в период минипубертата, обсуждали причинную связь колонизации кожи липофильными дрожжами, стрептококками, стафилококками, некоторые утверждали, что эти микробы могут вызвать лишь вторичное осложнение, но не играют роли как первичные патогены при этом заболевании; в настоящее время многие придерживаются этой точки зрения. Не все авторы рассматривают это заболевание в рамках экзематозного воспаления: G. Plewig, Th. Jansen [1999] считают его обычным папуло-сквамозным дерматитом.

Патогистология кожи: в острой стадии спонгиоз и скудный лимфогистиоцитарный инфильтрат в верхней части дермы, в подострой стадии картину дополняет легкая псориазиформная гиперплазия эпидермиса с паракератозом и уменьшением зернистого слоя.

Клиническая картина. Младенческая себорейная экзема возможна в первые 3 мес жизни, чаще между 2–10 нед, дебют в неонатальном периоде.

Клинико-морфологические элементы: воспалительные эритематозные пятна, гиперемированные слабо инфильтрированные бляшки, себорейные чешуйки, адгезивные серозные чешуйко-корки, трещины.

Локализация: преимущественно себорейные зоны на голове, лице, у некоторых больных в пеленочной области, в крупных складках.

Поражение кожи начинается с головы, иногда также с пеленочной области. На волосистой части головы возникают воспалительные явления, гиперемия, скопление желтых жирных чешуек. Покраснение и желтые жирные чешуйки часто видны в области бровей. На лице, в носогубных складках, на подбородке, в околоушной области, в заушных складках, а также в аногенитальной области, паховых, подмышечных, шейных складках появляются эритематосквамозные ограниченные очаги, иногда с фестончатыми очертаниями, желтоватого оттенка, покрытые жирными, иногда влажными чешуйками. Зуд слабый или отсутствует. Эти поражения часто инфицирует кокковая флора или дрожжи (кандиды) с появлением мокнутия и пустул. В редких случаях развиваются диффузные поражения вплоть до эритродермии, но без ухудшения самочувствия, диареи и без дефекта комплемента С5; такую форму называют лейнерподобной (*Leiner-like*).

Дифференциальную диагностику проводят с ирритантным дерматитом, пеленочным дерматитом, болезнью Леттерера–Сиве, «пеленочным псориазом», кандидозом складок, болезнью Лейнера, атопическим дерматитом, синдромом Вискотта–Олдрича, эксфолиативным дерматитом Риттера фон Риттерсгайна. В процессе обследования целесообразно осмотреть поражения на голове под лампой Вуда, сделать анализ на дрожжи.

Лечение. При легких формах достаточно местной терапии для купирования процесса в течение 1,5–3 нед. Применяют антисептики, антибактериальные и антимикотические препараты: водные растворы генцианвиолета*, метиленового синего 0,1%, хлоргексидина (хлоргексидина биглюконат 0,01%), экстракт листьев эвкалипта (масляный раствор хлорофиллипта*), крем клотримазол, пасту АСД фракция 3* или 0,25% цинко-ихтиоловую пасту*. Для снятия чешуек и корок на голове рекомендуют Топи-крем или Новритен с мочевиной, теплый влажновысыхающий компресс. Голову моют мягким шампунем без лечебных компонентов, а при упорном течении болезни шампунем с кетоконазолом в течение 5 сут ежедневно, а затем 1 раз в неделю. При осложнении вторичной инфекцией используют эритромицин наружно или системно (40 мг/кг в 4 приема в сутки в течение 5–10 сут). При блефарите рекомендуют теплые компрессы. При развитии эритро-

дермии и подозрении на болезнь Лейнера госпитализируют ребенка в инфекционное отделение детской больницы.

Атопический дерматит (младенческая фаза)

Атопический дерматит — хроническое рецидивирующее, генетически обусловленное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся сильно зудящим экзематозным эпидермодермитом с отчетливой спонгиотической везикуляцией и серозным мокнутием при обострениях, выраженной лихенификацией в хронической стадии. Для атопического дерматита характерна возрастная эволютивная динамика клинической картины с закономерной сменой экссудативных поражений раннего детского возраста на преимущественно пролиферативно-инфильтративные — во второй и третьей возрастных фазах болезни, с параллельным изменением топографии сыпи. Заболевание возникает в младенческом возрасте у лиц с атопической конституцией и дефектом формирования толерантности к пищевым, аэрогенным, микробным аллергенам и гиперчувствительностью кожи к экзогенным раздражителям.

Этиология. Атопический дерматит рассматривают как мультифакториальное полигенное заболевание, связанное с полиморфизмом нескольких генов для рецепторов или ферментов на разных хромосомах. В скрининговых геномных исследованиях кандидатные гены, ассоциированные с атопическим дерматитом, определены на хромосомах 4, 5, 6, 7, 11, 14, 16, 17, 18, 19, 20. [*Consensus Report, PRACTALL*, 2006]. Научные исследования показали повышенную плотность высокоаффинных «нетрадиционных рецепторов» на дендритных антигенпредставляющих клетках: в лимфоцитах — дисбаланс Th_1/Th_2, позднее созревание Th_1-иммунного ответа, повышенную чувствительность рецепторов Th_2, дефект Т-супрессоров $CD8^+$, высокую активность лимфоцитов с кожно-ассоциированным антигеном CLA на хоуминг-рецепторах; на тучных клетках — высокоафинные IgE рецепторы, повышенную активность фермента химазы и другие функциональные изменения. Кроме того, предполагают конституциональный дефект эпидермального барьера с измененным липидным составом рогового слоя.

Патогенез связывают с генетически обусловленными иммунологическими и нейровегетативными аномалиями, блокадой β-адренорецепторов, нарушениями формирования толерантности и антиэндотоксинового иммунитета, повышенной сенсибилизацией к экзогенным антигенам. Современные концепции иммунопатогенеза атопического дерматита на основе дисбаланса Th_1/Th_2-иммунитета, активации иммунных клеток, синтеза В-клетками антител IgG и IgE подробно изложены в многочисленных публикациях [Кунгуров и др., 2000; Кочергин Н.Г., 2001; Короткий Н.Г. и др., 2003; Матушевская Е.В., 2006; Смирнова Г.И., 2007; Адаскевич В.П., Козловская В.В. 2007; и т.д.] и хорошо известны врачам. Однако, касаясь заболевания детей первого года жизни, следует подчеркнуть роль таких процессов, как развитие иммунологической толерантности и антиэндотоксинового иммунитета.

Основные механизмы нормального формирования толерантности к чужеродным антигенам осуществляются посредством клональной делеции Т-клеток, Т-клеточной анергии, активной супрессии регуляторными Т-клетками, продуцирующими иммуносупрессивные цитокины. Дополнительные механизмы толерантности включают супрессивный эффект IgG на IgE, супрессию IgE трансплацентарно приобретенными антителами с формированием парциальной толерантности. Аллергическую сенсибилизацию к пищевым аллергенам рассматривают как несостоятельность оральной иммунологической толерантности [Husby S. a.o., 1994; Stannegard O., 2001]. Отмечено тесное взаимодействие толерантности и Th_1/Th_2-иммунитета, а также выявлена зависимость развития оральной толерантности от кишечной микрофлоры. Липополисахарид из оболо-

чек грамотрицательных кишечных бактерий (эндотоксин) стимулирует развитие иммунной системы у новорожденного. Он препятствует сенсибилизации к чужеродным антигенам, являясь мощным индуктором ИЛ-10. Однако при слишком высоком уровне в крови эндотоксинемия оказывает неблагоприятное влияние на течение многих болезней у детей и взрослых, в том числе псориаза и атопического дерматита [Гараева А.И., 2006; Газиев А.И., 2006]. Эндотоксинемию контролирует в организме система антиэндотоксинового иммунитета [Яковлев М.Ю., 1999; Ахмина Н.И., 2005]. Н.И. Ахмина разработала алгоритм профилактики проявлений атопического дерматита у детей, родившихся от матерей с атопическими болезнями, на основе контроля уровня эндотоксинемии и коррекции антиэндотоксинового иммунитета. Отмечают также положительную связь атопического дерматита с грамположительными бактериями кишечника (лактобациллы или грамположительные кокки), стимулирующими продукцию IL-12, повышая Th1-иммунитет, подавляя кишечные инфекции и сенсибилизацию к их возбудителям.

Выделяют две патогенетические формы атопического дерматита — IgE-зависимый и IgE-независимый атопический дерматит, последний наблюдают в основном у взрослых в виде зудящих лихенифицированных очагов. Список инициирующих факторов и провоцирующих триггеров включает пищевые аллергены, аэроаллергены, гистаминолибераторные продукты, ирританты, контактные аллергены, механические травмы, психоэмоциональные и нейрогормональные факторы, нарушения антиэндотоксинового иммунитета, инфекции (вирусные и др.), лекарства. Из этого списка у маленьких детей на первом месте стоят аллергенные, гистаминолибераторные и токсические пищевые продукты, а также наружные ирританты и инфекции.

Атопический дерматит — многолетнее заболевание, в течение которого выделяют три возрастные фазы, различающиеся по клинической и патогистологической картине и некоторым патогенетическим моментам:

- младенческую (до 2–2,5 лет);
- детскую (до 11 лет);
- юношескую.

В некоторых руководствах выделяют четвертую фазу — у взрослых после 20 лет [Макговерн Т.В., 1999].

Патогистология кожи: в острой стадии младенческой фазы патогистологическая картина неспецифична и напоминает контактную аллергическую экзему; отмечают выраженный межклеточный (спонгиоз) и внутриклеточный отек кератиноцитов, начинающийся акантоз, скудный инфильтрат из лимфоцитов в эпидермисе, в верхней части дермы околососудистые лимфогистиоцитарные инфильтраты, дегрануляцию тучных клеток.

Клиническая картина. Дебют атопического дерматита, как правило, относится к первому году жизни, чаще к 3–4-му месяцу. Характерны остро- и подострovоспалительные экзематозные изменения кожи с характерной симметричной локализацией. Возникают яркие эритематозные и эритематозно-отечные очаги, экссудативные экзематозные папулы и эфемерные папуловезикулы, серозные колодцы, десквамация, серозные корки и трещины. В этом возрасте не бывает лихенификации и стойких фиброзных папул. Локализация симметричная, излюбленная и самая ранняя на щеках («в зоне румянца»), на подбородке, на лбу, в околоушной области, обычно со свободным от сыпи носогубным треугольником. Типичны также ранние поражения на латеральных поверхностях голеней в виде продольно вытянутых очагов. Далее поражения могут появиться на разгибательных поверхностях рук, на тыле кистей, на шее, верхней части груди и спины. На туловище может возникать диссеминированная пятнистопапулезная сыпь, иногда воспалительные монетовидные очаги с четкими границами или диффузное поражение. Реже вовлекается пеленочная область. На голове возможны эритема

и десквамация. Обязательный признак — сильный постоянный, особенно ночной, зуд. Часто нарушен сон, ребенок становится беспокойным, трет и расчесывает зудящие участки. Проявляется гиперчувствительность к механическим и химическим раздражениям, кожа становится сухой, уменьшается секреция пота. У некоторых детей обнаруживают увеличение лимфатических узлов.

В младенческой фазе атопического дерматита выделяют две основные клинические формы:

- мокнущую экссудативно-корковую;
- десквамативно-инфильтративную (менее острую).

Кроме того, различают следующие клинические разновидности: начальную симметричную атопическую экзему лица, «молочные корки», монетовидную атопическую экзему туловища, везикулезную экзему голеней, «десквамативный экзематоид» головы, атопическую эритродермию Хилла.

Осложнения и сочетания: герпетическая экзема Капоши, вторичные инфекции с импетигинизацией, дрожжевыми поражениями кожи у младенцев с оральным кандидозом, ирритация в складках и пеленочной зоне, периоральная «экзема сосунков» от пустышки, эритродермия Хилла, анафилактический шок.

Дифференциальную диагностику проводят с младенческой себорейной экземой, микробной экземой, экзематозными реакциями при врожденных иммунодефицитах, с криптогенным дерматитом Таухау.

Лечение. Современная концепция лечебно-профилактической помощи больным атопическим дерматитом основана на возможности эффективно контролировать обострения и проявления данного заболевания путем исключения раздражающих и сенсибилизирующих факторов и эндогенных триггеров. Важно правильное кормление: грудное вскармливание по возможности до 6 мес, осторожное введение дополнительного питания с 7 мес (ограничение аллергенных продуктов и ведение пищевого дневника). Необходимо исключить контакт с мехом, шерстью, домашними животными, цветами, вещами, на которых скапливается пыль и плесень. Одежда ребенка должна быть хлопчатобумажной, исключают синтетические ткани и пластик. Для гигиенических мероприятий используют нераздражающие детские средства, при воспалении «мыло без мыла».

Применение наружных средств согласуют с особенностями младенческой кожи: не применяют спиртовые и высушивающие растворы, холодные примочки, щелочные средства. Для снятия корок и снижения острого экссудативного воспаления накладывают 1–2 раза в сутки на 20–30 мин теплый дерматологический компресс из 5–6 слоев марли, на лицо накладывают многослойную марлевую маску с отверстиями для глаз и дыхания. Ее смачивают теплым изотоническим раствором натрия хлорида, травяным отваром (шалфей, тысячелистник, трехцветная фиалка) или 0,1% раствором этакридина (риванола*). Компресс необходимо снимать еще теплым и влажным. Под компрессом кожу можно смазать оливковым маслом. Применяют специальные детские масла (*Balneum* или *Mustela*) на десквамативно-инфильтративные очаги и на сухие участки кожи, а также увлажняющие кремы с небольшим количеством мочевины или глицерина (Новритен Н — КОКО). На воспалительные очаги без мокнутия применяют деситин* с оксидом цинка или мягкую цинковую пасту, а для рассасывания инфильтрации — редуцирующие пасты с костным дегтем (АСД фракция 3*), ихтаммолом (ихтиол*) 1%, нафталанской нефтью. Полезны общие ванны с маслами (*Balneum*) или отваром овса (средства Реальба, А-Дерма). При вторичной инфекции применяют эритромициновую мазь, водные растворы анилиновых красителей, при необходимости эритромицин внутрь, при кандидозе имидазоловые препараты. Для ухода за кожей рекомендуют крем, гель, спрей для новорожденных Cu-Zn (Урьяж), для восстановления рогового водно-липидного барьера эмолиенты фирм «Урьяж» и «КОКО» (корнеотерапия мембранными липидами).

В системном лечении применяют традиционные классические противовоспалительные средства: лактат кальция с глицерофосфатом кальция, 0,5–1% раствор тиосульфата натрия внутрь по чайной ложке 3 раза в сутки после еды, антигистаминные препараты первого поколения [хлоропирамин (супрастин*), диметинден (фенистил*), с 6 мес — гидроксизин (атаракс*)]. Необходимо комплексное мультидисциплинарное обследование и лечение внутренних заболеваний (прежде всего желудочно-кишечного тракта) с участием детского гастроэнтеролога, педиатра, аллерголога.

Экзематозные реакции при наследственных заболеваниях у детей раннего возраста

Среди зудящих воспалительных поражений кожи, кроме младенческой себорейной экземы и атопического дерматита, у детей младшего возраста возможны ирритантные, реже аллергические контактные дерматиты, участившиеся в последнее время в виде реакций на памперсы, агрессивные моющие и туалетные средства. В списке дерматологических синдромов, включающих экзематозный или себорейный дерматит, С.Б. Маллори [1994] приводит 32 названия (в словаре дерматологических синдромов). Большая часть таких синдромов представлена генетически обусловленными нарушениями иммунной системы или врожденными дефектами метаболизма. Указаны хроническая гранулематозная болезнь с дисфункцией лейкоцитов, синдром Вискотта–Олдрича, агаммаглобулинемия Брутона, синдром голых лимфоцитов, синдром гипериммуноглобулинемии Е, синдром Ди Джорджи, эпизодическая лимфопения с лимфоцитотоксинами, семейная дисфункция комплемента С5, сцепленная с полом тромбоцитопения, семейный ретикулоэндотелиоз с эозинофилией, дефицит пролидазы, агистидинемия, синдром Хартнупа, фенилкетонурия, синдромы витаминного дефицита и т.д. В 2005 г. был описан Х-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии с повышенным уровнем IgE, пищевой аллергией и экземой [*Consensus Report*, 2006].

Во многих случаях это вторичные симптоматические поражения кожи, которые Т.Б. Фицпатрик и Д.Р. Бернард [1993] определяют как «экземоподобные высыпания в сочетании с системным заболеванием». В других случаях это сочетание двух отдельных болезней. В практике дерматолога чаще всего встречаются сочетания атопического дерматита с вульгарным аутосомно-доминантным ихтиозом, ангидротической эктодермальной дисплазией и фенилкетонурией. Клиническая манифестация этих заболеваний проявляется в самом раннем возрасте. Раннее выявление этих болезней у детей с атопическим дерматитом на приеме у дерматолога имеет большое значение, так как позволяет предотвратить тяжелые последствия и осложнения, такие, как летальный исход при синдроме Криста–Сименса, грубые нарушения в нервной системе при фенилкетонурии. Именно при обнаружении в первые недели или хотя бы месяцы вполне возможны медицинские мероприятия, способные предотвратить подобные исходы. Сочетание атопического дерматита с вульгарным аутосомно-доминантным ихтиозом также неблагоприятно и способствует инвалидизации детей [Торопова Н.П., 1993]. Сложности распознавания состоят в том, что в первые дни и недели клинические проявления сочетанных системных болезней или вульгарного аутосомно-доминантного ихтиоза еще не очень отчетливы. Тем не менее их признаки могут быть замечены внимательным врачом или родителями.

При вульгарном аутосомно-доминантном ихтиозе характерно пластинчатое шелушение кожи на излюбленных разгибательных участках поверхности конечностей, преимущественно голеней. Это шелушение становится отчетливым и заметным только на 2-м году жизни (общая сухость кожи может быть врачом отнесена на счет атопического дерматита). Второй характерный признак — фол-

ликулярный кератоз — проявляется еще позже. Однако третий важный признак вульгарного аутосомно-доминантного ихтиоза заметен уже с самого рождения. Это характерные особенности гребешковой кожи ладоней и подошв в виде многочисленных дополнительных складок и удлинения больших флексорных складок. Более чем у половины детей с вульгарным аутосомно-доминантным ихтиозом присутствует атопический дерматит, именно при таком сочетании у больных атопическим дерматитом находят повышенную складчатость ладоней, связанную не с атопией, а с вульгарным ихтиозом.

Ангидротическая эктодермальная дисплазия тоже может быть выявлена уже в первые недели жизни, хотя основные признаки болезни визуально еще не определяют (адентия, гипотрихоз) или на них не обращают внимания (ангидроз). Следующие признаки дают основание заподозрить ангидротическую эктодермальную дисплазию у новорожденного:

- «ангидротическое лицо» с западающей спинкой носа, гипертелоризм, выпуклые лобные бугры, заметная дистрофия кожи в периорбитальных и периоральной областях;
- отсутствие влажности кожи не только в теплом помещении, но и во время гуляния по улице, если ребенка тепло закутали;
- плач без слез и с приступами афонии (гипоплазия голосовых связок);
- сухой рот с малым количеством слюны.

Для подтверждения диагноза следует сделать тест на потоотделение и рентгенографию челюстей. В дальнейшем у младенца могут появиться признаки атопического дерматита.

Фенилкетонурия должна быть выявлена уже в родильном доме специальными лабораторными пробами по стандартной программе скрининга врожденных дефектов метаболизма. Неверный результат приводит к пропуску заболевания. В случаях неправильной диагностики ребенок не получает соответствующего лечения, специальной диеты, вскоре возникают клинические признаки этого тяжелого дефекта в виде прогрессирующего поражения ЦНС с развитием умственной отсталости и нарушения моторики. Для этих детей характерны гипопигментации кожи, волос, радужной оболочки глаз, появляется особый «мышиный» запах кожи и мочи. Возникают поражения кожи и волос дистрофического характера. Отмечают увеличение числа телогеновых и дистрофических волос, сухость и шелушение кожи, фолликулярный кератоз, ониходистрофии. У большинства больных повышенное потоотделение. В редких случаях возникают склеродермоподобные изменения кожи.

Особое место занимают зудящие воспалительные поражения кожи, которые ранее часто наблюдали у больных фенилкетонурией, они возникали рано (на первом году жизни) и отличались выраженной рефрактерностью к лечению.

О связи экзематозных поражений с фенилкетонурией высказывали разные мнения, не исключали их вторичное симптоматическое значение. Н.М. Бениашвили [1994] на основании клинических, патоморфологических и генетических исследований доказала самостоятельность зудящих воспалительных поражений кожи, полностью соответствовавших атопическому дерматиту, который присутствовал у 59,4% из 107 обследованных ею детей с фенилкетонурией. Особенность атопической экземы у детей с фенилкетонурией — выраженное влияние провоцирующих факторов питания, специальная диета с низким содержанием фенилаланина, хотя и снижает активность кожного процесса, однако не приводит к излечению или ремиссии атопического дерматита без традиционного дерматологического лечения.

У больных с тремя перечисленными болезнями атопический дерматит обнаруживают более чем в 50% случаев. Можно полагать, что в подобных ситуациях существует генетическая ассоциация двух самостоятельных заболеваний. При

других отмеченных в литературе синдромах экзематозные поражения отмечают реже, нет полного соответствия клинической картине атопического дерматита; наблюдаемые экзематозные реакции в этих случаях чаще связаны с микробной сенсибилизацией или дисметаболическими экзематидами.

Изменения кожи при первичных иммунодефицитах

Хроническая гранулематозная болезнь

Заболевание развивается вследствие ферментного дефекта в фагоцитарной системе, с нарушением внутриклеточного киллинга бактерий и грибов и последующей гематогенной диссеминацией инфекции нейтрофилами. В результате этого дефекта нарушается продукция супероксидных анионов, не образуются свободные радикалы кислорода и не происходит переваривание микроорганизмов. Выяснена генетическая гетерогенность этого заболевания, которое может быть связано с мутацией в Х-хромосоме (Xp21) или в аутосомах (7q11,23 или 1q25 или 16q24). Обнаруживают разные варианты наследования: Х-сцепленный с более тяжелыми клиническими проявлениями или аутосомно-рецессивные формы [Мордовцев В.Н. и др., 2004]. У больных выявляют отрицательный результат теста с нитросиним тетразолием. При исследовании биопсированных тканей обнаруживают гранулемы в печени, селезенке, легких; инфильтраты, состоящие из макрофагов с жировыми пигментациями.

Характерны рецидивирующие хронические инфекционные поражения кожи, слизистых оболочек, легких, лимфатических узлов, повреждения костей и внутренних органов. У больных рано возникает выраженный лимфаденит. Особенно сильно увеличиваются шейные лимфатические узлы, возможен гнойный лимфаденит. Возникают гнойные деструктивные поражения дыхательных путей, повторные пневмонии, абсцессы легких, остеомиелит (часто связанный с аспергиллами), диарея, язвенный стоматит, парапроктит, гепатоспленомегалия, конъюнктивит, ринит, септическая лихорадка. В крови лейкоцитоз, повышение уровня иммуноглобулинов на фоне течения инфекции. Снижение продукции антивоспалительных цитокинов и повышение продукции противовоспалительных при длительном течении инфекций способствует развитию аутоиммунных и неинфекционных воспалительных заболеваний.

Для изменений кожи характерно снижение резистентности к грибковым и бактериальным инфекциям и развитие гиперчувствительности. Появляются кожные абсцессы, изъязвляющиеся узлы, характерен неонатальный пустулез. Затем возникают воспалительные и шелушащиеся очаги, которые характеризуют как экзематозный дерматит, хронический дерматит, себорейные или экзематозные поражения кожи. Часты периорифициальные очаги экземы. Появляются сухие эритематосквамозные или мокнущие очаги.

У женщин-носительниц гена присутствуют люпус-подобные высыпания на коже, напоминающие красную волчанку.

Синдром гипериммуноглобулинемии Е

Синонимы: синдром Бакли, неонатальный синдром Иова, синдром Хилла–Кви.

Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно и связано с врожденным дефектом иммунитета, очень высоким уровнем IgE (больше 2000), высоким уровнем антистафилококкового IgE, интермиттирующими нарушениями хемотаксиса, эозинофилией, отклонениями клеточного иммунитета.

Клинические проявления – рецидивирующие инфекции кожи, ногтей, дыхательных органов, ушей, суставов, обусловленные золотистым стафилококком, грибами рода *Candida*, аспергиллами, *Haemophilus influenzae* (палочка Пфейффера), пневмококками, стрептококками группы А. Отмечают также задержку роста, грубые черты лица, краниосиностоз, остеопороз и переломы костей.

На коже появляются стафилококковые холодные абсцессы, поражения ногтей, чаще кандидозной этиологии, ониходистрофии, а также экземоподобные поражения с наличием воспалительных папул, пустул, экскориаций. Излюбленная локализация поражений — кожа головы и сгибательные складки.

Под названием «неонатальный синдром Иова» описаны гипериммуноглобулинемия Е, инфекционные поражения, везикулезные экземоподобные высыпания на коже у группы больных женского пола с особым фенотипом (рыжие волосы, светлая кожа и гипермобильность суставов).

Эпизодическая лимфопения с лимфоцитотоксичностью

Заболевание обусловлено аутосомно-рецессивным дефектом клеточного иммунитета. R. Kretschmer и соавт. [1969] наблюдали у двух сибсов это состояние как «иммунологическую амнезию». Клинически дефект проявляется в виде рецидивирующих бактериальных и вирусных инфекций. Возникают пневмония, отит, стоматит, у некоторых больных — менингит. В крови периодически обнаруживают лимфопению, лимфоцитотоксический фактор, дисгаммаглобулинемию. Среди кожных поражений наблюдают экзематозные очаги, рецидивирующий простой герпес, флегмоны.

Синдром Вискотта–Олдрича

Синдром обусловлен Х-рецессивным геном (Xp11.3) с дефектом образования протеина — сиалоформина, детерминирующим тяжелые нарушения иммунитета. У больных нарушен синтез антител, отсутствуют изогемагглютинины, нарушены процессинг и распознавание антигенов, нет гуморального ответа на полисахаридные антигены. При лабораторных исследованиях выявляют постоянную выраженную тромбоцитопению, эозинофилию, лейкоцитоз с миелоидной гиперплазией, лимфопению, снижение уровня мегакариоцитов в костном мозге, сниженный уровень IgM, повышение содержания IgE и IgA. Время кровотечения увеличено.

К ранним проявлениям синдрома относят диарею с примесью крови, мелену, желудочно-кишечные кровотечения. Появляются кровоизлияния на слизистых оболочках, на коже в виде густой пурпуры и пятнистых кровоподтеков, более заметных на наиболее травмируемых участках, на голове, ногах, груди. Возникают кровоизлияния в мозг и мозговые оболочки. Появляются упорные рецидивирующие инфекции, вирусные, бактериальные и грибковые заболевания кожи, дыхательных путей, ушей, глаз, желудка, почек. Возникают артралгии после приема лекарственных средств. Нередко наблюдают развитие злокачественных заболеваний (ретикулосаркомы, лимфома, миелолейкоз, астроцитома), аутоиммунные поражения почек. На коже, кроме кровоизлияний и инфекционных поражений, уже в первые месяцы жизни возникают упорные хронические экзематозные, постоянно зудящие очаги, располагающиеся на лице, кистях и других участках тела.

Синдром голых лимфоцитов

Заболевание представляет собой комбинированный иммунодефицит, обусловленный аутосомно-рецессивным геном. Иммунные нарушения связывают с отсутствием на клеточной поверхности периферических мононуклеарных клеток антигенов гистосовместимости I и/или II классов и отсутствием на лимфоцитах β_2-микроглобулина.

Клинические проявления — инфекционные поражения, вызванные грибами рода *Candida*, вирусами, пневмоцистами. Возникают поражения носовых синусов, бронхов, диарея. На коже — эритематозные, пустулезные и экзематозные очаги, узлы, а также ихтиозиформное шелушение. Гистологически в биоптатах из кожных поражений обнаруживают изменения, напоминающие таковые при липоидном некробиозе.

Синдром Оменна

Синоним: ретикулоэндотелиоз семейный с эозинофилией.

Заболевание обусловлено аутосомно-рецессивным геном, характерен тяжелый комбинированный иммунодефицит. У больных возникают выраженное массивное увеличение лимфатических узлов и инфильтрация их гистиоцитоподобными клетками, гепатоспленомегалия, диарея, лимфоаденопатия, в крови — эозинофилия и лейкоцитоз, повышенный уровень IgE. Начало клинических проявлений в раннем возрасте. Прогноз неблагоприятный. На коже появляются упорные поражения в виде эритемо-сквамозных очагов, затем тяжелая эксфолиативная эритродермия, рецидивирующие инфекции, диффузная алопеция.

Иммунодефицит комбинированный тяжелый

Возможно, гетерогенный синдром с разными типами наследования (предполагают аутосомно-рецессивное, в некоторых семьях — Х-сцепленное рецессивное) и разными энзимными дефектами (предполагают дефекты аденозиндезаминазы, пуриннуклеозидфосфорилазы). Не исключена связь с нарушением синтеза ИЛ-2, синдромом голых лимфоцитов. Отмечают гипоплазию тимуса, снижение уровня циркулирующих лимфоцитов, низкий уровень IgM, IgG, IgA, дефицит как Т-, так и В-лимфоцитов, отсутствие замедленной гиперчувствительности.

Для заболевания характерны рецидивирующие инфекции (вирусные, грибковые, бактериальные), в том числе массивный кандидоз, хроническая диарея, пневмония, снижение жизнеспособности. Среди дерматологических проявлений, кроме стафилококковых, вирусных, стрептококковых, дрожжевых поражений, отмечают экзематозные очаги, себорейную экзему, кореподобные сыпи, эритродермию, язвы кожи, алопецию, выпадение ресниц и бровей.

Основное лечение при первичных иммунодефицитах назначает педиатр. Лечение кожных осложнений проводят системно антимикробными препаратами и различными иммунотропными и симптоматическими средствами. Наружно назначают традиционные дерматологические средства [этакридин (риванолевая* примочка), раствор хлоргексидина 0,05%, цинк-водная взвесь с висмута субгаллатом (дерматолом*), пасты АСД*, борно-дегтярная, нафталановая и т.д.], соответствующие антибактериальные или противогрибковые препараты. Используют также противовоспалительные, детоксицирующие методы и десенсибилизирующие препараты.

Главные задачи дерматолога в подобных случаях — выявление основного заболевания, обусловливающего нарушение иммунитета, проведение обследования и направление к соответствующему специалисту (педиатру, иммунологу, генетику). Диагностическое значение экзематозных и других поражений кожи при этих болезнях связано с тем, что они возникают очень рано, в первые месяцы жизни, и протекают упорно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Адаскевич В.П., Козловская В.В. Malassezia-ассоциированные дерматозы. — Витебск: ВГМУ, 2007.

Ахмина Н.И. Антенатальное формирование здоровья ребенка. — М.: МЕДпрессинформ, 2005.

Газиев А.И. Атопический дерматит, сочетанные формы у детей, факторы формирования, динамика чистоты симптомов и совершенствование медико-профилактической помощи: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006.

Ганчев Б. Дерматовенерологическая терминология. — София: Медицина и физкультура, 1968.

Грабар М.А., Лантернер М.Л. Руководство по семейной медицине: Пер. с англ. — М.: Бином-Пресс, 2002.

Зверькова Ф.А. Болезни кожи у детей раннего возраста. — СПб.: Сотис, 1994.

Зверькова Ф.А., Горланов И.А., Качанов В.П., Милявская И.Р. Лечение дерматозов у детей. — СПб.: Сотис, 1999.

Калантаевская К.А. Морфология и физиология кожи человека. — Киев: Здоров'я, 1972.

Козинец Г.И. Физиологические системы организма человека, основные показатели. — М.: Триада-Х, 2000

Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Таганов А.В., Моисеенко А.В. Атопический дерматит. Руководство для врачей. — Тверь: Триада, 2003.

Кочергин Н.Г. Основные аспекты патогенеза, клиники и современной терапии атопического дерматита. Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2001. — 126 с.

Кунгуров Н.М., Герасимова Н.М., Кохан М.М. Атопический дерматит. — Екатеринбург: Изд-во Уральского университета, 2000.

Макговерн Г.В. Дерматит (экзема) // Секреты дерматологии / Под ред. Д.Е. Фицпатрик и др. — М.: Бином, 1999. — С. 64.

Матушевская Е.В., Свирищевская Е.В. Атопический дерматит. — М.: Акрихин, 2006.

Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В., Мордовцева В.В. Наследственные болезни и пороки развития кожи: Атлас. — М.: Наука, 2004.

Попхристов П. Кожные болезни в детском возрасте. — София: Медицина и физкультура, 1963.

Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А. Экзема // Кожные и венерические болезни / Под ред. Ю.К. Скрипкина, В.Н. Мордовцева. — М.: Медицина, 1999. — Т. 1. — С. 804–818.

Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., Акимов В.Г. Кожные и венерические болезни: Учебник для медвузов. — М., 2007.

Смирнова Г.И. Атопический дерматит. — М., 2007.

Современная наружная терапия дерматозов / Под ред. Н.Г. Короткого. — Тверь: Губернская медицина, 2001.

Суворова К.Н., Бениашвили Н.М. Экзема при наследственных болезнях: Учебное пособие. — М.: РМАПО, 1994.

Торопова Н.П., Синявская О.А. Экзема и невродермит у детей. — Иркутск: Изд-во Иркутского университета, 1993.

Фицпатрик Д.Е., Эллинг М. Секреты дерматологии: Пер. с англ. — М.: Бином, 1999.

Хейдельберг А., Абек Д. Атопический дерматит // Болезни кожи у детей: Пер. с нем. / Абек Д., Бургдорф В., Кремер Х. — М.: Медицинская литература, 2007. — С. 16–20.

Шмидт Т. Себорейный дерматит // Болезни кожи у детей: Пер. с нем. / Абек Д., Бургдорф В, Кремер Х.— М.: Медицинская литература, 2007. — С. 23–28.

Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия физиологии и патологии человека: Дис. ... д-ра мед. наук., 1999.

Atherton D.J. Eczematous eruption of the newborn // Textbook of Dermatology Champton R.N., Burton I.L., Ebling F.J.Y. — 5th ed. — Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992. — P. 403–406.

Beare J.M., Rook A. The newborn // Textbook of dermatology / Eds. A. Rook, D.E. Wilkinson, F.J.Y. Ebling. — Oxford; Edinburgh: Blackwell Scientific Publications, 1968. — P. 112–136.

Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report // Allergy. — 2006. — Vol. 61. — P. 969–987.

Husby S. et al. Oral tolerance in humans T cell but not B cell tolerance after antigen feeding // J. Immunol. — 1994. — Vol. 152. — P. 4663–4670.

Kunz B. Nichtatopiche Ekzem // Pediatrische Dermatologie. H. Traupe, H. Hamm. — Berlin: Springer-Verlag, 1999. — P. 436–453.

Mallory S.B., Leal-Khouri S. An Illustrated Dictionary of Dermatology Syndromes. – N. Y.; London: Parthenon Publishing Group, 1994.

Stannegard O. Early sensibilisation to food antigens – when and how? // Pediatr. Allergy Immunol. – 2001. – Vol. 12. – Suppl. 20–23.

Tappeinor J., Pfleger L. Granuloma gluteale infantum // Hautarzt. – 1971. – N 2. – 383–388.

Traupe H., Hamm H. Hauterkrankungen des Neugeboren und angeborene Fehlbildungen // Pediatrische Dermatologie. – Berlin: Springer Verlag, 1999. – P. 11–30.

Vickers C.F.K. The natural history of atopic eczema // Act. Derm. Venereol. – 1980. – Suppl. 92. – P. 113–115.

Witkop C.J., Brearley I.J., Gentry W.C.J. Hypoplastic enamel, onycholysis and hypohidrosis inherited as autosomal dominant trait // Sindromes, Oral Surgery. – 1975. – Vol. 39. – P. 71–86.

Yates V.M., Kerr R.E.I. et al. Early diagnosis of infantile seborrhoic dermatitis and atopic dermatitis – total and specific IgE levels // Br. J. Dermatol. – 1983. – Vol. 108. – P. 639–645.

Yates V.M., Kerr R.E.I. et al. Early diagnosis of infantile seborrhoic dermatitis and atopic dermatitis – clinical features // Br. J. Dermatol. – 1983. – Vol. 108. – P. 633–638.

Глава 29

Качество жизни в дерматовенерологии: значение, сущность, возможности

Разработка концепции качества жизни при хронических неинфекционных заболеваниях, унификация и стандартизация подходов к изучению качества жизни – актуальные научно-практические проблемы, над которыми работают ВОЗ, ряд других международных некоммерческих организаций и периодических изданий, специализирующихся исключительно на вопросах качества жизни. За рубежом оформилось самостоятельное научно-практическое направление с собственным предметом и методологией изучения.

В понятие «качество жизни» входят удовлетворенность условиями жизни, работой, учебой, домашней обстановкой, и многие другие социальные и даже политические компоненты. Однако медицинское понятие «качество жизни» включает прежде всего показатели, связанные с состоянием здоровья человека.

Длительное время понятие «качество жизни» использовали исключительно в социальном аспекте и подразумевали степень удовлетворения трудовой деятельностью, проведением досуга, условиями быта, а также уровень удовлетворения потребностей в общении и т.д. Оно ограничивалось рамками определения здоровья, представляющее собой, согласно ВОЗ, не только отсутствие болезни, но и полное физическое, психологическое и социальное благополучие. Существовало мнение, что здоровый или нездоровый образ жизни представляет собой тип качества жизни. Однако события, которые происходят с человеком, часто не зависят от его здоровья. Жизненные ситуации воздействуют на здоровье через стрессы, тревогу или различные эмоции, то есть существует тесная связь между здоровьем, духовной жизнью и общественной деятельностью.

До настоящего времени отсутствует общепринятое определение чрезвычайно объемного понятия «качество жизни», что объясняется сложностью соединения всех его компонентов и сторон, поэтому его рассматривают с трех позиций. Во-первых, понятие «качество жизни» охватывает многие стороны жизни человека: условия жизни, профессиональную деятельность, домашнюю обстановку. Во-вторых, включает медицинские аспекты качества жизни: влияние заболевания и наступающих в результате болезни ограничений, а также влияние самого лечения на жизнедеятельность больного. Наконец, собственно качество жизни: жалобы больного, его функ-

циональные возможности, восприятие жизненных изменений, связанных с заболеванием, общее благополучие.

В то же время появляются такие определения, как «стиль жизни», «образ жизни», «внутренняя картина болезни».

В специальной литературе термин «качество жизни» иногда взаимозаменяем такими понятиями, как «состояние здоровья» и «функциональное состояние», однако это не синонимы. Термин «состояние здоровья» используют для оценки состояния практически здоровых людей, чаще всего в рамках эпидемиологических исследований населения. Термин «качество жизни» — для оценки состояния пациентов с явными признаками того или иного заболевания. Термин «функциональные показатели» («функциональное состояние») применяют в специальных исследованиях при оценке результатов разных методов лечения. Перечень функциональных показателей выбирают в зависимости от характера исследования.

В современных работах существуют попытки поиска объективных критериев качества жизни, подобные таким социально-экономическим критериям уровня жизни, как уровень образования, жилищные условия, питание и т.д. Однако уровень и динамика показателей качества жизни не всегда соответствуют степени объективных нарушений и их динамике при лечении. Возможными причинами таких расхождений, помимо свойств личности больного, могут быть обременительность диагностических и лечебных процедур, побочные эффекты медикаментозного воздействия, включая их влияние на психоэмоциональную сферу, а также другие факторы.

Наиболее часто понятие «качество жизни» определяют как индивидуальную способность к функционированию в обществе (трудовая и общественная деятельность, семейная жизнь), а также как комплекс физических, эмоциональных, психических и интеллектуальных характеристик человека. Под медицинскими аспектами качества жизни понимают уровень благополучия и удовлетворенности теми сторонами жизни, на которые влияют болезни, несчастные случаи или их лечение.

«Качество жизни» — собирательный термин, включающий множество компонентов психологического, социологического и медицинского статуса, из которых принято выделять три основных:

- функциональная способность;
- субъективное восприятие больным уровня своего здоровья и удовлетворенность жизнью;
- симптомы заболевания и последствия их проявлений.

В табл. 29-1 представлены основные компоненты качества жизни, исследуемые при его клинических оценках, а также приведено их развернутое содержание. Кроме того, на качество жизни в разной степени оказывают влияние возраст, пол, социально-экономическое положение, характер трудовой деятельности, религиозные убеждения, культурный уровень.

Таблица 29-1. Компоненты качества жизни

Группы параметров	Параметры
Функциональные возможности	Обычная повседневная активность
	Социальная жизнь
	Эмоциональные реакции
Субъективное восприятие пациентов	Уровень благополучия
	Общее состояние
	Удовлетворенность жизнью
	Тревожность, обусловленная состоянием здоровья

Окончание табл. 29-1

Основные симптомы заболевания	Частота проявлений
	Выраженность
	Эмоциональная окраска
	Продолжительность

Под понятием «качество жизни» Леви подразумевал оценку совокупности условий умственного и социального благополучия, как они подразумеваются отдельным индивидуумом, включая понимание таких состояний, как счастье, удовлетворение, удовольствие.

Качество жизни по N.K. Wenger — способность индивидуума функционировать в обществе соответственно своему положению и получать удовлетворение от жизни.

G. Cocco определяет качество жизни как разность между ожидаемым образом жизни и оценкой персонального образа жизни.

ВОЗ рекомендует определять качество жизни как индивидуальное соотношение своего положения в жизни общества в контексте его культуры и систем ценностей с целями данного индивидуума, его планами, возможностями и степенью неустройства.

Российские специалисты, занимающиеся проблемами качества жизни, предлагают следующее определение: «качество жизни — степень комфортности человека как внутри себя, так и в рамках своего общества».

В свете современных представлений следует выделять три основных признака, характерных для концепции качества жизни:

- многомерность;
- изменяемость во времени;
- участие больного в оценке его состояния.

Многомерность качества жизни включает в себя информацию об основных сферах жизнедеятельности человека: физической, психологической, социальной, духовной и финансовой. Качество жизни, связанное со здоровьем, оценивает компоненты, зависящие и не зависящие от заболевания, и позволяет дифференцированно определить влияние болезни и лечения на состояние больного.

Качество жизни больного меняется во времени в зависимости от его состояния, обусловленного рядом эндогенных и экзогенных факторов. Данные о качестве жизни позволяют осуществлять постоянный мониторинг состояния больного и в случае необходимости проводить коррекцию лечения.

Участие пациента в оценке его состояния — особенно важная составляющая качества жизни. Оценка качества жизни, сделанная самим больным, — ценный и надежный показатель его общего состояния. Данные о качестве жизни, наряду с традиционными медицинскими заключениями врача, помогают составить полную и объективную картину болезни.

Исследования качества жизни развернулись в основном после Второй мировой войны. Был создан ряд инструментов, как универсальных, так и специализированных, для определения его уровня. Первые публикации об оценке качества жизни относятся к 40-м годам. В 1948 г. был опубликован индекс, предназначенный для измерения уровня качества жизни онкологических больных, его использовали в научных исследованиях для оценки эффективности лечения пациентов с неоперабельным раком. Определение качества жизни этих больных проводили на основании определения их физической способности. В дальнейшем появились методики, которые также узко фокусировались на некоторых заболеваниях. I. Worden и I. Weisman оценивали постмастэктомическую депрессию и потерю самоуважения, используя несколько методик, ограниченных эмоциональными факторами. F. Issak и I. Medalie разработали индекс из 21 пункта, отражающий физическое и эмоциональное состояние у больных различными формами рака.

Все перечисленные примеры оценки общего здоровья и качества жизни имеют ряд недостатков:

- они большей частью ориентированы на физические функции, при этом недостаточное внимание уделено социальному и эмоциональному аспектам качества жизни;
- многие из них применимы только к одному заболеванию или одной медицинской проблеме;
- необходим специально подготовленный медицинский персонал.

Существует и ряд других недостатков.

В 1948 г. также появились сообщения об использовании «*Visick Scale*» для оценки состояния пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. В 1963 г. S. Katz создал методику «*Activities of Daily Living Scale*» («шкала повседневной активности»), позволившую усовершенствовать оценку функциональных параметров. Внедрение этой методики связано с важностью физических функциональных показателей для клинической оценки состояния пациентов.

Если в 1973 г. в базе данных MEDLINE были доступны только 5 статей с ключевым словосочетанием «качество жизни», то в настоящее время наблюдается бум публикаций. В 1998 г. количество таких статей возросло до 16 256, а к 2000 г. — до 33 900. Уже к 1990 г. было создано более 300 методик оценки качества жизни, появляются фундаментальные исследования качества жизни. Это понятие широко используют для оценки состояния здоровья больных в кардиологии, пульмонологии, онкологии, гематологии, ревматологии, нефрологии, гастроэнтерологии, хирургии, эндокринологии, неврологии и трансплантологии. Увеличение потока литературы, посвященной вопросам изучения качества жизни, доказывает возросший интерес врачей и исследователей к данной проблеме.

B. Spilker, D.A. Revicki выделяют два типа качества жизни: относящиеся к здоровью (физическая, психологическая, духовная, социальная функции) и не относящиеся к нему (окружающая среда, экономические, общественные, а также политические и душевные изменения). Они тесно взаимосвязаны, так как окружающая среда, экономические, общественные, политические и душевные изменения, безусловно, влияют на качество жизни человека. Однако медицинское вмешательство не оказывает прямого воздействия на эти изменения.

Между параметрами и типами качества жизни существует связь, так как заболевание ведет к появлению клинических симптомов и жалоб больного, лечение влияет на ход самого заболевания, а значит, и на его проявления. Оно либо эффективно и благоприятно сказывается на пациенте, либо дает побочные эффекты и приводит к появлению новых симптомов. Побочные эффекты и осложнения могут быть результатом и самого заболевания. Субъективные и объективные признаки заболевания, клинически благоприятные и неблагоприятные эффекты лечения оказывают прямое воздействие на психологическую и физическую сферы. А это в свою очередь, не может не повлиять на общественную и социальную сферы.

Исследователи считают, что для практических целей индекс качества жизни должен удовлетворять следующим характеристикам:

- иметь количественную оценку;
- быть простым, кратким, легким для понимания, использования и регистрации;
- быть всеобъемлющим, охватывать различные стороны качества жизни;
- иметь минимальное количество ограничений по таким факторам, как возраст, пол, род занятий, категории хронических заболеваний;
- быть чувствительным к изменению в состоянии здоровья пациента;
- результаты должны быть сопоставимы с другими измерениями состояния здоровья, клиническим статусом.

Данные о качестве жизни позволяют мониторировать состояние пациента и в случае необходимости корректировать лечение. Оценка качества жизни, сделанная самим больным, служит ценным и надежным показателем его общего состояния. Данные о качестве жизни, наряду с традиционным медицинским заключением врача, составляют полную и объективную картину болезни.

Область использования методологии качества жизни в медицине к сегодняшнему дню значительно расширилась:

- популяционные исследования и мониторинг здоровья населения (профилактическая медицина);
- оценка эффективности программ и реформ системы здравоохранения;
- клинические исследования, посвященные оценке эффективности новых лекарственных препаратов и новых методов лечения;
- клиническая практика (оценка эффективности традиционных методов лечения, индивидуальный мониторинг состояния пациента);
- фармакоэкономика;
- экономика здравоохранения.

Способы использования показателя качества жизни:

- критерий оценки эффективности лечения;
- критерий определения эффективности новых лекарственных препаратов;
- прогностический фактор (выбор правильной стратегии лечения);
- показатель эффективности реабилитационных программ;
- ориентир в разработке подходов к паллиативному воздействию (позволяет постоянно контролировать состояние пациента и корректировать программы поддерживающего и симптоматического лечения);
- источник объективной индивидуальной оценки медицинского вмешательства, позволяющий проводить поиск путей повышения эффективности терапии;
- мониторирование состояния пациента (исходные показатели качества жизни в течение заболевания и в процессе лечения могут изменяться, с этой целью рекомендуют определять качество жизни до начала лечения, в ходе его, на этапах ранней и поздней реабилитации);
- сопоставление пользы и риска медицинских мероприятий при разработке тактики ведения клинически бессимптомных или малосимптомных заболеваний;
- показатель, способный выявлять преимущество изучаемого лекарственного препарата или метода лечения при клиническом испытании и оценке эффективности и целесообразности внедрения новых методов лечения различных заболеваний;
- способ сравнения результатов различных подходов в лечении (например, консервативного воздействия и хирургического вмешательства при лечении онихомикозов);
- проведение экономической оценки работы лечебного отделения или медицинского учреждения в целом. Результат медицинского вмешательства может быть не только клинический, но и экономический (насколько эффективность препарата и воздействие на качество жизни оправдывают его стоимость). Среди одной группы фармакологических препаратов с примерно одинаковой эффективностью препарат (или препараты), улучшающий качество жизни или хотя бы не влияющий на него, будет вне конкуренции;
- использование федеральными и региональными органами управления здравоохранением результатов оценки качества жизни в ходе планирования оказания медицинской помощи населению;
- проведение комплексной экспертизы нетрудоспособности.

Кроме того, получаемые данные о качестве жизни можно применять для иных целей — как исключительно клинических (установление исходного состояния

пациентов, наблюдение за их состоянием и за развитием патологического процесса в динамике, а также выбор оптимального лечения), так и неклинических (прогнозирование, определение наиболее действенных методов лечения).

Таким образом, оценка качества жизни — новое и перспективное направление медицины, дающее возможность более полно оценить нарушения в состоянии здоровья пациентов, яснее представить суть клинической проблемы, определить наиболее рациональный метод лечения, а также оценить его ожидаемые результаты по параметрам, которые находятся на стыке научного подхода специалистов и субъективной точки зрения пациента.

Предложен целый ряд подходов для оценки качества жизни. Однако в настоящее время отсутствует универсальная методика его определения. Несмотря на попытки создания идеальной модели, все-таки более рациональным считается применение нескольких вопросников и тестов.

Одним из методов, принятых для оценки качества жизни, служит исследование приобретенных в результате медицинского вмешательства лет качественной жизни — *quality-adjusted life-year* (QALY). Критерий применяют в качестве показателя «полезности» в анализе типа «затраты — полезность (утилитарность)». Существуют также попытки стандартизировать подходы к оценке QALY, поскольку оценка качества жизни — параметр субъективный, и разные пациенты, находящиеся в одинаковом состоянии, по-разному оценивают качество своей жизни. С этой же целью рекомендуют использовать специально разработанную таблицу (матрицу) Rosner и Watts.

Остаются не решенными до конца методические вопросы оценки качества жизни. Одно из основных требований при измерении качества жизни — определить и специально указать, какие аспекты качества жизни будут изучать. Следует учитывать, что на ранних стадиях хронической патологии, например при гипертонической болезни I и II стадий, уровень качества жизни в основном формируют самооценка психоэмоциональной сферы, характер жалоб, уровень функционирования на работе, в обществе, в семье. При развитии осложнений на финальной стадии хронической патологии, например при застойной сердечной недостаточности, качество жизни лимитирует (наряду с жалобами) переносимость повседневных нагрузок, отправление основных физиологических потребностей, способность к самообслуживанию, негативное отношение к необходимости лечения.

Несмотря на то, что качество жизни, в принципе, можно оценить объективно, сделать это трудно из-за того, что оно существует только как восприятие субъектом своего состояния в конкретных условиях.

Достоверным методом оценки качества жизни служит стандартизированное интервьюирование. Исследование воздействия заболевания на качество жизни пациента основано на изучении самостоятельной оценки больным ограничений, возникших вследствие той или иной болезни. Получение таких данных возможно с помощью опроса (при личной беседе или по телефону), заполнения анкет или вопросников, тестов или шкал и тому подобное самими пациентами или специально обученным персоналом. Сложности при применении таких методик возникают из-за различного образовательного уровня и неодинакового социального положения обследуемых. Созданные за пределами РФ анкеты и вопросники при переводе для применения на территории нашей страны требуют адаптации в соответствии с нашими традициями и настоящей политической и экономической ситуацией.

Большинство вопросников, созданных для изучения качества жизни, включает исследование физического и психического состояния, социальных ограничений, ролевого функционирования и субъективного восприятия своего состояния.

Все вопросники делят на общие и частные (предназначенные для оценки качества одной из сторон жизни, одной из функций, например психического функционирования). Отдельную группу составляют вопросники, разработанные

для определения качества жизни пациентов, страдающих определенными заболеваниями (специфичные для болезни вопросники). В настоящее время применяют около 400 общих и специальных вопросников.

В конструкциях вопросников по аспектам качества жизни наиболее часто предлагают выбрать один из готовых вариантов ответов, которые могут быть бинарными (типа «да–нет») или в виде многопунктовой шкалы *Likert*. Шкала включает 5–7 готовых вариантов ответов на поставленный вопрос (от «всегда» до «никогда») о выраженности (силе, частоте, продолжительности) какого-либо признака. Шкалу *Likert* наиболее часто применяют при исследовании качества жизни.

В некоторых случаях, чтобы облегчить оценку пациентом определенных сторон качества жизни, например характеристики болевого синдрома при ревматических заболеваниях, применяют так называемые визуальные аналоговые шкалы. Такая шкала представляет собой отрезок прямой, крайние точки которого соответствуют крайним значениям по шкале *Likert*. Сравнение ответов по шкалам *Likert* и визуальным аналоговым шкалам показало, что применение визуальных аналоговых шкал требует большего времени на предварительное обучение пациентов. Кроме того, пациенту интуитивно легче установить изменения 1–2 пунктов по шкале *Likert*, чем соответствующую разницу в 10–20 мм по визуальным аналоговым шкалам.

Практически все клинически значимые изменения можно достаточно полно отразить с помощью шкалы *Likert*, поэтому в настоящее время данный тип ответов на вопросы считают в наибольшей степени соответствующим задачам исследований качества жизни. Однако в некоторых случаях рекомендуют применять визуальные аналоговые шкалы.

В настоящее время считают, что методики, в которых пациент отвечает на вопросы самостоятельно, более полно отражают качество его жизни, чем те, в которых результаты получены с помощью врача, заполняющего вопросник в ходе интервью. При сравнении данных одного и того же вопросника, полученных при самооценке самим пациентом, в ходе интервьюирования врачом и при оценке родственниками больного, заметны значительные различия. Альтернативой заполняемому самим пациентом вопроснику может стать вопросник, заполняемый специально подготовленным персоналом.

Большинство оригинальных методик оценки качества жизни разработаны на английском языке и в англоязычных странах. Это создает определенные трудности при транскультуральной адаптации таких инструментов научного познания, как методики психологического тестирования, поэтому во избежание потери валидности необходимы корректный перевод и апробация вопросников.

Общие вопросники

Общие вопросники полифункциональны и обычно учитывают такие показатели, как физическое, социальное, эмоциональное функционирование, восприятие собственного здоровья, жизненную удовлетворенность.

Наиболее часто применяют следующие общие вопросники:

- *Sickness Impact Profile* (SIP, профиль воздействия болезни);
- *Nottingham Health Profile* (NHP, Ноттингемский профиль здоровья);
- *McMaster Health Index Questionnaire* (Макмастерский вопросник индекса здоровья);
- *General Health Rating Index* (индекс рейтинга общего состояния здоровья);
- *Quality of Life Index* (индекс качества жизни) и другие.

Каждый из общих вопросников отражает какую-либо одну категорию качества жизни детальнее, чем другие. Вопросники существенно отличаются по объему исследований, времени, необходимому для заполнения анкет, способам заполнения и по количественной оценке показателей качества жизни.

Общие вопросники не связаны с каким-либо конкретным заболеванием. В них предпринята попытка наиболее полного отражения всех сторон качества жизни

пациента (физические и психические функции, социальное и ролевое функционирование, субъективное восприятие своего здоровья).

При этом общие вопросники не могут служить инструментом для детальной оценки отдельных категорий данного показателя и влияния медицинских вмешательств на уровень качества жизни.

Частные вопросники

Частные вопросники служат для оценки какой-либо одной категории качества жизни. Оценку физического состояния пациентов проводят с помощью анкет:

- NYHA;
- *Specific Activity Scale* (SAS, шкала специфической активности);
- *Duke Activity Status Index* (DASI, Дюкский индекс статуса активности);
- *Stanford Physical Activity Recall* (Стенфордская организация восстановления физической активности).

Примерами частных вопросников для оценки влияния боли на качество жизни пациентов могут служить: *Melzack Pain Scale* (Мельзакская шкала боли), а также *Pain Treatment Responsivity Scale* (шкала чувствительности лечения боли) и другие.

Общие и частные вопросники широко используют в популяционных эпидемиологических исследованиях. Они раскрывают эффективность функционирования системы здравоохранения в целом. Но для оценки результатов конкретных лечебных мероприятий при тех или иных нозологических формах необходимо применение других видов вопросников.

Специфичные для болезни вопросники

Специфичные для болезни вопросники применяют для оценки качества жизни пациентов, страдающих определенными заболеваниями, и они включают вопросы, относящиеся к конкретному диагнозу.

Наличие большого числа вопросников связано с необходимостью дифференцированного подхода оценки состояния пациента при различных заболеваниях. Вопросники, чувствительные для оценки качества жизни при одних заболеваниях, могут оказаться нечувствительными при других. Здесь существует полная аналогия с другими методами функционального тестирования человека: тесты на физическую работоспособность, подходящие для исследования больных с постинфарктным кардиосклерозом, не подходят для тестирования спортсменов высокой квалификации.

Выбор анкет определяется не только характером заболевания, при котором проводят оценку качества жизни, но и целями исследования: установление исходного состояния пациентов, наблюдение за состоянием пациентов в динамике, выбор оптимальной терапии, прогнозирование. В отсутствии «золотого стандарта» оценки качества жизни для вопросников целесообразно сочетание общих и частных анкет, что повышает достоверность и надежность окончательного результата.

Особенности изучения показателей качества жизни при заболеваниях кожи

Необходимость оценки качества жизни больных с патологией кожи объясняется несколькими причинами. Согласно данным зарубежных исследователей, заболевания кожи формируют опасную для прогноза заболевания область качества жизни. Эти влияния пока не отражены в существующих критериях тяжести заболеваний кожи и могут включать психологические стрессы, состояние замешательства, чувство вины, позора, а также психологический дискомфорт. Со временем влияние этих факторов может вести к заметному уменьшению стабильности в эмоциональном состоянии, социальном благополучии, производительности на работе или успеваемости в учебе, к проблемам в личной жизни. У больных возникает гиперергическое восприятие элементов кожной сыпи, что создает ощутимое препятствие в повседневной жизни, например при купании, переодевании. Происходит изменение внешнего вида. Заболевания кожи

могут приводить к значительным ограничениям в физическом, эмоциональном и социальном аспектах жизни пациентов и способны повредить их карьере. Эмоциональные факторы и ограничения в социальной сфере могут быть важнее неадекватно контролируемых симптомов. Сам факт наличия такой болезни способен вызывать психологический стресс. Неадекватная медицинская помощь нередко усугубляет эти трудности.

Немаловажную роль в формировании таких изменений качества жизни могут играть механизмы психологической защиты, активно функционирующие у пациентов с патологией кожи, а также способность и умение личности справляться с социальными сложностями и условиями окружающей среды, получившие название механизмов совладания или копинг-поведения (*Coping*).

Природа и степень изменения качества жизни при заболеваниях кожи ранее были не систематизированы, и часто регистрировалась лишь эпизодическая информация от пациентов. Основное препятствие заключалось в отсутствии объемлющих, действенных методик, инструментов для определения параметров качества жизни в дерматологии. Существующие же методики не затрагивают многих важных факторов, ассоциируемых с заболеваниями кожи и изменяющихся в процессе лечения.

Измерение параметров качества жизни больных с кожными заболеваниями необходимо для:

- оценки степени тяжести больного;
- оценки эффективности лечения;
- подбора индивидуального воздействия в качестве дополнительного критерия;
- оценки эффективности нового лечения;
- получения сравнительных данных, разделяющих ресурсы между медицинскими специальностями;
- использования при ревизии эффективности дерматологической клинической службы;
- обеспечения дополнительного, ориентированного на пациента, исследования состояния;
- обеспечения сравнения между течением различных кожных заболеваний и их лечением.

В мировой практике разработано пока незначительное количество специальных вопросников для изучения качества жизни пациентов с патологией кожи. Многие из них применимы для всех пациентов дерматологических клиник, другие используют для больных с определенной патологией (атопический дерматит, вульгарные угри, псориаз, онихомикозы, поражения волос).

Dermatology Quality of Life Scales (DQOLS, дерматологическая шкала качества жизни) служит инструментом общего назначения, то есть позволяет изучать показатели качества жизни всех больных дерматологического профиля. В настоящее время наиболее распространена англоязычная версия инструмента, основанная на самостоятельном заполнении всех пунктов респондентом. Результаты тестирования оптимальны как у взрослых пациентов, так и у подростков. Оценку качества жизни с помощью DQOLS проводят по влиянию заболевания на психологическое состояние пациента и его повседневную активность. Общее количество вопросов — 41, из которых 12 оценивают клиническую картину заболевания.

Отечественными дерматологами рекомендована к применению стандартизированная карта клинического течения дерматоза, сопутствующих заболеваний и «профиля влияния болезни» по вопроснику и шкале оценки качества жизни. Данный инструмент разработан на основе «Индекса качества жизни» (*Quality of Life Index*), Миннесотского вопросника качества жизни, медицинской анкеты Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова и других валидных

методик, нашедших свое применение в клиниках внутренних болезней. Область применения вопросника не ограничена каким-либо конкретным заболеванием. С.И. Довжанский, предложивший данный инструмент, экспериментально продемонстрировал его действие при аллергических заболеваниях кожи, псориазе. В анкете нашли отражение особенности хронической патологии кожи и ее влияние на показатели психоэмоциональной сферы, работоспособности, а также на медико-социальные и другие аспекты жизнедеятельности больного. Амплитуда ответов по вопроснику составляет от 0 до 5 баллов. Чем меньше суммарный балл, тем выше уровень качества жизни. Максимальное значение — 105 баллов — соответствует катастрофически низкому качеству жизни.

Dermatology Life Quality Index (DLQI, дерматологический индекс качества жизни) содержит десять вопросов, отражающих наиболее общие и крайне редко упоминаемые в повседневной клинической практике аспекты изменения качества жизни. Данный вопросник рекомендован для ежедневного применения в клинической практике и способен давать оценку показателей качества жизни больных с заболеваниями кожи «за последнюю неделю...». Успешная адаптация вопросника к русскоязычной среде была проведена государственным научным центром (Институт иммунологии).

С помощью данного вопросника оценку качества жизни пациентов проводят по шести основным параметрам: симптомы/самочувствие (вопросы 1–2), повседневная активность (вопросы 3–4), досуг (вопросы 5–6), работа/учеба (вопрос 7), личные отношения (вопросы 8–9), лечение (вопрос 10). Степень влияния заболевания на качество жизни больных определяют по четырехбалльной шкале *Likert* (0 — «нет», 1 — «немного», 2 — «умеренно», 3 — «очень сильно»). Ответ «неактуально» оценивают в 0 баллов. Значение любого вопроса, пропущенного при заполнении вопросника респондентом, оценивают как 0 баллов. Положительный ответ на 7-й вопрос — «да, состояние кожи мешало заняться работой/учебой», — оценивают в 3 балла. Итоговое значение уровня качества жизни, определенное с помощью дерматологического индекса качества жизни, соответствует сумме всех баллов. Амплитуда вопросника составляет от 0 до 30 баллов. Между значением индекса качества жизни и уровнем качества жизни существует обратная зависимость: чем выше дерматологический индекс качества жизни, тем более тяжелые (глубокие) расстройства наблюдают у данного респондента. Максимальный балл (30) соответствует наиболее тяжелому поражению качества жизни. Дерматологический индекс качества жизни можно выражать в процентах от максимально возможного количества баллов.

При сравнительной оценке результатов вмешательства с помощью данного вопросника следует учитывать, что вопросы дерматологического индекса качества жизни отражают наиболее общие аспекты изменения качества жизни: повышение балла за один вопрос и снижение балла за другой оставляют неизменным общий балл дерматологического индекса качества жизни. Существенный недостаток инструмента — его низкая чувствительность.

Вопросник, помимо 10 вопросов, содержит несколько пунктов, заполняемых врачом-исследователем (паспортные данные респондента, дата исследования, лечебное учреждение, в котором проводилось интервьюирование, и др.). В связи с запретом на разглашение конфиденциальной информации на титульном листе приводят только кодовый номер и инициалы респондента. В правом верхнем углу врач-исследователь указывает общее количество баллов.

Таким образом, дерматологический индекс качества жизни прежде всего предназначен для скрининговой оценки результативности лечения дерматологических заболеваний и не способен различать глубокие изменения показателей качества жизни.

Наиболее значимое снижение качества жизни наблюдают у пациентов с аллергическими заболеваниями кожи. Проведенные в России исследования качества жизни пациентов с хронической крапивницей выявили серьезные изменения, включающие нарушения сна, вялость, социальную изоляцию, измененную эмоциональную реактивность, проблемы на работе и дома, связанные как с самой болезнью, так и с проводимым лечением. Наблюдаемое снижение качества жизни сопоставимо с таковым при ишемической болезни сердца.

Возможно, ограничения, связанные с большинством заболеваний кожи (необходимость диетического питания, выбор определенной одежды, температурный режим, отказ от косметических средств, ограничение в выборе места для отдыха, ограничение межличностных контактов из-за смущения, подавленности, вызванных состоянием кожи, и другие) могут также приводить к снижению показателей качества жизни пациентов.

В настоящее время в отечественной практике наиболее изучено изменение показателей качества жизни у больных атопическим дерматитом в разные периоды заболевания и при различных способах ведения больных.

Исследование качества жизни пациентов с атопическим дерматитом наиболее актуально, поскольку сопутствующие атопическому дерматиту косметический дефект и длительно существующий зуд формируют в общей клинической картине заболевания выраженные психические расстройства и социальную дезадаптацию больного. Многие пациенты с атопическим дерматитом не полностью осознают влияние заболевания на их социальную жизнь и заявляют, что они ведут «нормальный» образ жизни. Это связано с тем, что их понятие «нормальности» находится под влиянием уже включенных в их образ жизни изменений и ограничений. В других случаях возможна маскировка этих ограничений в стремлении «жить как все». Часто пациенты даже не подозревают о том, что существуют большие потенциальные возможности для улучшения качества лечения и повышения степени контроля над заболеванием.

С целью изучения показателей качества жизни пациентов с атопическим дерматитом разработано в различных языковых средах несколько специальных дерматологических вопросников. R.T. Anderson, R. Rajagopalan [Glaxo Wellcome, 1997], несмотря на существование некоторых утвержденных общих критериев качества жизни, на базе таких неспецифических вопросников, как MOS SF-36, *Sickness Impact Profile*, разработали инструменты, специфичные для оценки качества жизни при заболеваниях кожи. Многие из них оказались невалидными, то есть не способными отображать критерии, заданные первоначально.

Dermatology specific quality of life (DSQL) был разработан для разрешения потребности исследователей в действенном и относительно приемлемом инструменте для изучения параметров качества жизни больных дерматологического профиля. Данный подход перспективен и специфичен для оценки качества жизни пациентов с атопическим дерматитом и интересен для адаптации к культурным и языковым условиям России, в том числе у больных акне, псориазом.

Поскольку основной метод изучения качества жизни — интервьюирование, то определение уровня качества жизни страдающих атопическим дерматитом детей с помощью DSQL затруднено. Для педиатрической практики разработан специальный дерматологический вопросник — *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI, детский дерматологический индекс качества жизни). CDLQI представляет собой простой, но в то же время достаточно информативный инструмент изучения качества жизни пациентов в возрасте от 5 до 16 лет, страдающих атопическим дерматитом. Вопросник пациент может заполнять самостоятельно, либо с помощью родителя или опекуна. Заполнение вопросника обычно не занимает более 1–2 мин. Амплитуда ответов составляет от 0 (минимальное значение признака или его отсутствие) до 3 (максимальное значение) баллов. Максимальное значение

CDLQI составляет 30, минимальное — 0 баллов. Увеличение значения CDLQI свидетельствует о снижении уровня качества жизни. Представление значения CDLQI допустимо в виде процентного выражения от максимально возможного значения шкалы. Анализ составляющих CDLQI можно проводить по шести тематическим блокам: симптомы и ощущения (максимальное значение 6 баллов), досуг (максимальное значение 9 баллов), школа/каникулы (максимальное значение 3 балла), персональные отношения (максимальное значение 6 баллов), сон (максимальное значение 3 балла), лечение (максимальное значение 3 балла). Результат каждого из разделов можно представить в процентном выражении от максимально возможного значения конкретной шкалы.

Dermatitis Family Impact questionnaire (DFI, вопросник воздействия дерматита на семью) применяют в дерматологии для изучения влияния атопического дерматита ребенка на функциональное состояние семьи в целом. Инструмент включает 10 вопросов с амплитудой от 0 до 3 баллов. Кроме англоязычной среды, он адаптирован на французском языке. В отличие от других вопросников, с помощью него изучают степень ограничения функционирования семьи в зависимости от заболевания ребенка, нарушения обычного уклада семьи (ограничения в приготовлении пищи, повседневной активности, посещение магазинов, спортивных мероприятий и др.). Итоговое значение вопросника рассчитывают арифметическим суммированием баллов отдельных вопросов. Возможно процентное представление значения DFI от максимально возможного количества баллов.

Таким образом, при оценке качества жизни больных дерматологического профиля применяют общие и специфичные для заболевания вопросники. В качестве общего вопросника можно использовать SF-36, приемлемость, достоверность и воспроизводимость результатов которого подтверждена клиническими исследованиями. К русскоязычной среде для проведения специализированных исследований адаптирован специальный дерматологический вопросник DSQL.

Общая характеристика специального дерматологического вопросника Dermatology specific quality of life

Система DSQL включает 5 отдельных шкал (тематических блоков) и 7 общих определяющих вопросов. Уровни (шкалы) вопросника основаны на модели измерения воздействий различных составляющих заболевания на качество жизни больных. Для более корректной оценки общего эмоционального состояния создатели вопросника дополнили его двумя подуровнями вопросов из MOS SF-36.

Первоначальный вариант вопросника основывался на широком охвате критериев и включал изучение, помимо медицинских, факторов среды и социально-экономических. Впоследствии было доказано, что доминирующая роль в определении уровня качества жизни дерматологических пациентов принадлежит фактору личного дискомфорта (смущения), в то время как роль других факторов незначительна. В связи с этим для дальнейших исследований был предложен укороченный вариант, в котором оценку влияния болезни на уровень качества жизни ведут по двум направлениям.

Частоту ограничения «благополучия» (комфортности) пациента определяют по пятибалльной шкале *Likert* (0 — «никогда», 1 — «редко», 2 — «иногда», 3 — «часто», 4 — «почти всегда / постоянно»). Степень этого ограничения (интенсивность воздействия на пациента) выбирается пациентом на визуальной аналоговой шкале от 1 до 10 баллов.

Для оценки физического состояния и других критериев качества жизни при дерматите в инструменте есть вопросы, начинающиеся с фразы: «За прошедший месяц...». Они более точно отражают ситуацию (более чувствительные), поскольку заставляют пациента вспомнить даже эпизодические проявления болезни за последний месяц.

Отдельно в вопроснике выделены пункты, раскрывающие возможные позитивные сдвиги в жизни каждого больного (степень удовлетворения собой и состоянием кожи за последний месяц, отношением коллег по работе или в школе). Респонденты выбирают на визуальной аналоговой шкале значения признаков от минимального («очень неудовлетворен», 0 баллов) до максимального («вполне удовлетворен», 10 баллов).

Вопросы первого тематического блока DSQL (с 1-го по 9-й) оценивают физическое состояние пациента при дерматите. Общая суть вопросов, определяющих физические симптомы, была разработана на основе информации, полученной как из медицинских источников, так и от пациентов, страдающих различными заболеваниями кожи. Вопросы данного раздела позволяют уточнить, как часто под воздействием заболевания происходило нарушение сна, возникали ощущения невыносимого физического дискомфорта, клинические проявления дерматита (сухость, болезненность, повышенная чувствительность кожи, чувство жжения и зуда).

Второй блок вопросов (с 10-го по 14-й) связан с изучением влияния дерматита на повседневные дела. Шкала включает 5 индикаторов, связанных с нарушением обычных дел, которое обусловлено заболеванием. Вопросы блока позволяют уточнить, насколько больные ограничены в свободном выборе пищи, напитков, моделей одежды, стиля прически, самых простых манипуляциях по уходу за кожей лица (бритье для мужчин и использование косметики для женщин). Отдельно затрагивается возможность участия пациентов в видах физической активности, сопровождающихся обильным потоотделением и способных влиять на состояние кожи.

Следующий блок вопросов (с 16-го по 23-й) посвящен социальным проблемам больных (культурно-общественной деятельности). Он состоит из восьми вопросов, определяющих, насколько заболевание мешало заводить новые знакомства (в том числе интимные), посещать общественные мероприятия и магазины (чувствовать себя комфортно в общественных местах) и планировать продолжительность пребывания в обществе (времяпрепровождение и отдых с друзьями).

Проблемы участия и взаимодействия пациентов на работе или в школе отражены в четвертом тематическом блоке инструмента (вопросы с 24-го по 27-й). Эти вопросы направлены на раскрытие проблем, возникающих на рабочем месте или в учебном заведении (школе). Вопросы четвертого тематического блока выявляют степень препятствия болезни повышению на работе (ограничение в достижении определенных успехов в работе и учебе), легкости общения с сотрудниками, эффективному выполнению своей работы, пунктуальности и регулярному посещению.

Последний тематический блок вопросов (с 28-го по 35-й) посвящен определению степени психологической дезадаптации с целью изучения, как кожное заболевание влияет на внутренний мир респондента. Вопросы блока направлены на выяснение, до какой степени поражения кожи вызывают у больных чувство неуверенности в себе, смущения, раздражения и разочарования, причиняют страдания, заставляют беспокоиться о негативном отношении людей. Очень часто у окружающих возникает чувство брезгливости по отношению к больным с кожными заболеваниями, их сторонятся, людей пугает возможность «заразиться». Все это может негативно отражаться на психике пациентов, усугублять течение заболевания. Возможно, что самое значительное влияние заболеваний кожи на качество жизни, с точки зрения пациентов, выражается в самовосприятии.

Для оценки эффективности лечения интервьюирование больных рекомендуют проводить дважды — до лечения и через 1 мес после начала воздействия. Эти сроки укладываются в контрольные, рекомендуемые создателями вопросника DSQL (не позднее 6 мес после начала лечения).

Значение показателя качества жизни по какой-либо шкале вопросника рассчитывают как среднюю арифметическую ответов на вопросы данного тематического блока (шкалы). При этом следует учитывать, что результирующие вопросы каждого блока используют индивидуально и они не принадлежат к многосистемной шкале. Значение показателя качества жизни, рассчитанное в соответствие с указанной методикой, представляет собой параметр, который можно точно соотнести с аналогичными значениями, полученными с помощью других инструментов. Среднее значение каждой шкалы вопросника обычно используют с целью сохранения сравнимости между баллами всей шкалы и между отдельными ее составляющими. Общее значение показателя качества жизни (DSQL) представляет собой сумму средних величин отдельных тематических блоков (шкал) вопросника, что предполагает равное влияние каждой составляющей шкалы на итоговый (суммарный) показатель.

Для предотвращения случайных ошибок не следует определять значение уровня качества жизни по шкале, в которой отсутствуют ответы более чем на 25–30% предложенных вопросов, включая так называемые «нерезультативные» варианты ответов.

Вопросник DSQL предназначен прежде всего для оценки результативности лечения дерматологических заболеваний и различных состояний в клинических исследованиях.

Особенности показателей качества жизни больных атопическим дерматитом

Представленные в настоящем разделе данные получены в ходе проведения стандартизованного интервьюирования больных атопическим дерматитом двух групп (при обострении и в фазу ремиссии) на базе Саратовского государственного медицинского университета.

В результате исследования было установлено, что клинические проявления атопического дерматита оказывают значительное влияние на уменьшение уровня качества жизни больных. Средний показатель качества жизни по шкале физических симптомов при обострении заболевания составляет 2,6±0,04 балла (около 65% от максимально возможного значения шкалы), тогда как в фазу ремиссии данный показатель составляет лишь 1,64±0,03 балла (39,5%).

Влияние физических факторов на уровень качества жизни значительно. В фазу ремиссии проблемы, связанные с физическими проявлениями дерматита, превалируют.

Эти данные свидетельствуют о значительном влиянии проявлений заболевания на общую самооценку респондентов, что согласуется с выводами большинства исследователей о выраженном влиянии «фактора личного дискомфорта (смущения)» на показатели качества жизни пациентов дерматологических клиник.

При обострении атопического дерматита наиболее значимо пациентов беспокоят сухость кожи, зуд кожи, дискомфорт, различные нарушения сна. В фазу ремиссии наиболее значимое влияние на показатели качества жизни оказывают сухость кожи, чувствительность и зуд кожи.

Однако, несмотря на то, что в различных группах больных изученные факторы влияют по-разному, было установлено, что у всех больных атопическим дерматитом проявления заболевания в одинаковой значительной степени доставляют неудобства.

Ограничение повседневной активности вносит существенный вклад в снижение качества жизни больных атопическим дерматитом. По шкале повседневной активности наиболее значимое влияние, как в период обострения, так и при ремиссии, оказывает фактор ограничения в выборе пищи или напитков. На втором месте по значимости — фактор самоограничения больных атопическим дерматитом «в какой-либо физической активности, достаточной, чтобы вспотеть».

Распределение баллов между другими тремя факторами («бритье/косметика», «одежда», «прическа») в обеих группах почти одинаково.

В любой фазе проявления атопического дерматита создают значительные неудобства больным в поддержании своего внешнего вида в соответствии с их желаниями. При этом установлено, что принадлежность больных к женскому полу статистически значимо увеличивает степень ограничения качества жизни при атопическом дерматите.

Влияние социальных факторов на качество жизни больных атопическим дерматитом достаточно сильное и не зависит от фазы течения заболевания. Установлено, что при обострении заболевания пациентов в большей степени беспокоят ограничения в завязывании новых знакомств из-за проявлений атопического дерматита, а при снижении клинических проявлений лидирующее влияние оказывают ограничения в интимной жизни.

Атопический дерматит в фазу обострения значимо влияет на такие стороны социального функционирования, как ощущение комфорта в общественных местах, удовлетворение в личной жизни, знакомства интимного характера. В фазе ремиссии атопический дерматит оказывает значительное влияние на такие составляющие компоненты социальной активности, как ощущение комфорта в общественных местах, планирование пребывания в обществе, способность заводить новые знакомства.

Применение шкалы профессиональной (трудовой) активности позволило обнаружить достаточно сильные влияния атопического дерматита на качество жизни больных, особенно изменяет качество жизни фактор ограничения «на работе/школе». При этом фаза течения заболевания не оказывает значимого влияния на ограничения в профессиональной деятельности больных атопическим дерматитом.

Влияние атопического дерматита на психологическое состояние больных значительное. При обострении атопического дерматита больных в большей степени беспокоят проблемы психологического дискомфорта, обусловленные изменениями на коже. При стихании патологических процессов в коже проблемы самовосприятия уходят на второй план.

Наиболее значимое влияние на данный компонент качества жизни, независимо от фазы течения атопического дерматита, оказывают следующие факторы:

- смущение от внешнего вида собственной кожи;
- раздражение по поводу своей внешности;
- моральные страдания.

Подавляющее большинство исследователей, изучающих качество жизни больных с различными нозологиями, считают социальный статус немаловажной составляющей качества жизни. Социальный статус человека формируется множеством компонентов, важнейшие из которых — возраст, пол, образование, семейное положение.

В клинических исследованиях при сравнении качества жизни пациентов с атопическим дерматитом мужского и женского пола была обнаружена слабая корреляция между уровнем качества жизни и возрастом. С увеличением возраста происходит лишь незначительное увеличение уровня качества жизни (у больных атопическим дерматитом старше 38 лет — независимо от фазы течения болезни).

Возраст не служит самостоятельным фактором, определяющим уровень качества жизни больных атопическим дерматитом как в фазу обострения, так и при разрешении клинических проявлений.

Исследование половой принадлежности респондентов на уровень качества жизни позволило установить, что у женщин, как при обострении атопического дерматита, так и в фазу ремиссии, независимо от возраста, уровень качества жизни достоверно ниже, чем у мужчин. Ни по каким из ранее проанализированных фак-

торов, влияющих на качество жизни, женщины от мужчин статистически значимо не отличались.

Приведенные данные совпадают с публикациями E.F. Juniper et al., согласно которым оценка качества жизни больных бронхиальной астмой зависит от пола: у женщин качество жизни было ниже, чем у мужчин. Эта ситуация может быть обусловлена более существенными психологическими изменениями и большей распространенностью и выраженностью тревожных и депрессивных состояний у женщин, чем у мужчин.

Следовательно, пол служит важным фактором, определяющим уровень качества жизни больных атопическим дерматитом, и принадлежность к женскому полу достоверно снижает его оценку.

Также установлено, что высокий уровень образования статистически значимо снижает показатели качества жизни больных атопическим дерматитом. Возможно, это обусловлено тем, что при увеличении уровня образования значимость внешнего вида увеличивается. Медицинское влияние на данный фактор не может быть оказано, но уровень образования необходимо учитывать при обучении пациентов самоконтролю за состоянием своего здоровья.

Анализ семейного положения пациентов с атопическим дерматитом позволил установить умеренную корреляцию между семейным положением и уровнем качества жизни больных. Замужнее/женатое положение статистически значимо уменьшает уровень качества жизни больных атопическим дерматитом как при обострении заболевания, так и в фазу ремиссии. У мужчин, состоящих в браке, независимо от фазы течения атопического дерматита, качество жизни было незначительно хуже, чем у разведенных мужчин. У замужних женщин прослеживается аналогичная тенденция.

Следовательно, семейное положение также служит самостоятельным фактором, определяющим уровень качества жизни больных атопическим дерматитом. У женатых мужчин и замужних женщин уровень качества жизни достоверно ниже.

Таким образом, качество жизни пациентов с атопическим дерматитом снижено, и тем в большей степени, чем выше тяжесть заболевания; психологический статус, возраст и семейное положение оказывают статистически значимое влияние на величину показателей качества жизни.

Особенности показателей качества жизни больных акне комедональной, папулопустулезной и конглобатной форм

Показатели качества жизни больных акне комедональной, папулопустулезной и конглобатной форм были изучены на базе Центрального научно-исследовательского кожно-венерологического института. В исследовании принимали участие 224 пациента с клинически установленным диагнозом акне комедональной, папулопустулезной и конглобатной формами (115 женщин и 109 мужчин) в возрасте от 16 до 35 лет.

Для интервьюирования пациентов применяли русскоязычную версию специального дерматологического вопросника *Dermatology Specific Quality of Life* (DSQL).

Установлено, что во всех трех группах лидирующими по наиболее низким показателям качества жизни были шкалы, оценивающие социальную активность и самовосприятие пациентов, что подтверждает факт влияния акне на социальную адаптацию больных. При этом показатели указанных шкал у пациентов с акне комедональной формой, несмотря на легкое течение заболевания, были сравнимы, а при детальном разборе значений вышеуказанных шкал — превосходили показатели больных акне папулопустулезной и конглобатной формами.

При анализе шкалы физических симптомов было отмечено, что влияние на суммарный показатель воздействия внешних проявлений акне при комедональной, папулопустулезной и конглобатной формах были различны. Если больных акне

комедональной формой в наибольшей степени беспокоила жирность кожи, то больных акне конглобатной формой и в меньшей степени больных акне папулопустулезной формой — болезненность, повышенная чувствительность при прикосновении и чувство жжения. Это наглядно демонстрирует физические страдания больных акне.

Анализ шкалы повседневной активности позволил установить, что во всех трех группах больных с акне наибольшее влияние оказывает фактор ограничения респондентов в выборе пищи или напитков. Заболевание при одинаковой степени создает неудобства в поддержании больными своей внешности в желаемом виде (в таком случае показатели характеризуют влияние заболевания как «сильное»).

Выявлено также, что во всех трех группах больных акне наиболее низкие показатели качества жизни отмечены по шкале социальной активности и самовосприятия, что свидетельствует о значительном влиянии акне на такие составляющие социального функционирования, как ощущение комфорта в общественных местах, способность заводить новые знакомства, в том числе интимного характера, удовлетворение в личной жизни.

В ходе изучения влияния акне на внутренний мир больных обнаружено значимое влияние на итоговый показатель практически всех компонентов шкалы:

- смущение от внешнего вида своей кожи;
- раздражение по поводу своей внешности;
- чувство неуверенности;
- моральные страдания и беспокойство о мнении окружающих.

Более высокие показатели уровня качества жизни больных акне во всех исследуемых группах были зафиксированы по шкале профессиональной активности специального дерматологического вопросника DSQL. Следовательно, акне в меньшей степени ограничивает больных в достижении успехов в профессиональной сфере, эффективности выполняемой работы или учебы, а также в пунктуальности и регулярности посещения мест профессиональных занятий.

Таким образом, базовые показатели качества жизни больных акне комедональной, папулопустулезной и конглобатной форм значительно снижены по сравнению с максимальными значениями соответствующих шкал вопросника, что обусловлено клинико-морфологической формой акне.

У больных акне тяжелой папулопустулезной и конглобатной форм также диагностируют выраженную тревогу и депрессию, в значительной степени снижающие показатели качества жизни.

Особенности показателей качества жизни больных псориазом

Показатели качества жизни больных псориазом были изучены на базе Центрального научно-исследовательского кожно-венерологического института. В исследовании принимали участие 150 больных с клинически установленным диагнозом псориаза (в том числе псориазом обыкновенным, экссудативным, а также ладонно-подошвенным пустулезом) в возрасте от 18 до 75 лет.

Для интервьюирования пациентов применяли русскоязычную версию специального дерматологического вопросника *Dermatology Specific Quality of Life*.

Результаты, полученные в ходе исследования, наглядно продемонстрировали значительное снижение показателей качества жизни у больных псориазом по отдельным шкалам, независимо от клинической формы заболевания.

Наиболее низкие показатели качества жизни были зарегистрированы по шкалам, оценивающим социальную активность и самовосприятие. Это подтверждает, что псориаз оказывает влияние на социальную адаптацию больных, в том числе на такие составляющие социального функционирования, как ощущение комфорта в общественных местах, способность заводить новые знакомства, в том числе личного характера, удовлетворение в интимной жизни.

В ходе изучения воздействия псориаза на внутренний мир больных выявлено, что практически все компоненты шкалы самовосприятия оказывают значимое влияние на итоговый показатель этой шкалы. К компонентам шкалы относят:

- смущение от внешнего вида своей кожи;
- раздражение по поводу своей внешности;
- чувство неуверенности;
- моральные страдания и беспокойство о мнении окружающих.

При анализе шкалы физических симптомов отмечено, что пациентов с псориазом в наибольшей степени беспокоят зуд и сухость на пораженных участках кожи. Это свидетельствует о физических страданиях пациентов.

Шкала повседневной активности позволила выявить наиболее значимое влияние на больных псориазом фактора ограничения в выборе пищи или напитков, а также установить значительное влияние псориаза на поддержание больными внешности в желаемом состоянии.

Более высокие показатели уровня качества жизни у больных псориазом зафиксированы по шкале профессиональной активности. Это свидетельствует о незначительном ограничении больных псориазом в достижении успехов в профессиональной сфере, в эффективности выполняемой работы или учебы, а также в пунктуальности и регулярности посещения мест профессиональных занятий.

При анализе показателей качества жизни больных разных возрастных групп не было выявлено статистически значимой зависимости между возрастом и уровнем качества жизни.

Одновременно установлено, что у женщин старшей возрастной группы показатели качества жизни статистически значимо выше, чем у лиц женского пола в возрасте 20–29 лет. Среди лиц мужского пола отмечена обратная тенденция: у больных в возрасте 55–75 лет показатели качества жизни были ниже, чем у молодых людей 20–29 лет.

При детальном изучении различных аспектов качества жизни больных псориазом старшей возрастной группы было отмечено, что у пациентов старше 55 лет выше показатели качества жизни по шкале физических симптомов и повседневной активности, чем у пациентов возрастной группы 20–29 лет, у которых значение социальной и профессиональной активности, а также шкалы самовосприятия, значительно ниже.

Среди больных, считающих свою жизнь неполноценной, преобладают женщины молодого возраста (20–29 лет).

Также существует взаимосвязь между основными показателями психологического состояния больных (качеством жизни, самочувствием, активностью, настроением) и тяжестью течения псориаза (PASI). Однако выраженность данной связи незначительная и носит она обратный характер — чем выше у больных псориазом индекс площади и тяжести (PASI), тем хуже показатели их качества жизни.

Также отмечают достоверную зависимость между индексом PASI и такими параметрами качества жизни, как «физические симптомы», «повседневная активность», «социальная активность», «работа/школа», «самовосприятие»: чем выше у больных псориазом PASI, тем хуже перечисленные параметры.

Таким образом, для повышения эффективности лечения и удовлетворенности пациента оказываемой ему помощью, необходимо учитывать медико-социальные факторы, влияющие на качество жизни больных дерматологического профиля. В условиях широкого выбора методов лечения существенным критерием целесообразности выбора медикаментозных средств служит контроль за качеством жизни больных, поддающийся количественному описанию и измерению.

В исследованиях, посвященных поиску оптимальной стратегии лечения, особенно хронических заболеваний, качество жизни широко применяют как надежный индикатор оценки результатов лечения. Даже в случаях, когда используют

радикальные методы лечения и болезнь удается устранить, как, например, при многих инфекционных или паразитарных заболеваниях кожи, важный итог лечения состоит в собственной оценке больным комфортности своего состояния, которая может изменяться в широком диапазоне в зависимости от побочных эффектов вмешательства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Адаскевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. — М.: Медицинская книга, 2004. — 165 с.

Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С. и др. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи). — М.: Ньюдиамед, 2004. — 404 с.

Довжанский С.И. Качество жизни — показатель состояния больных хроническими дерматозами // Вестн. дерматол. и венерол. — 2001. — № 3. — С. 12–13.

Им И.С. Методы оценки качества жизни у больных акне // Аспирант и соискатель. — 2006. — № 2. — С. 206–208.

Им И.С. Методы оценки показателей качества жизни у больных дерматозами // Клин. геронтология. — 2006. — № 8. — С. 68–71.

Ишутина Н.П. Пограничные психические расстройства при псориазе // Актуальные вопросы дерматовенерологии: Сб. науч. тр. Областной научно-практической конференции дерматовенерологов Тюменской области. — Тюмень, 1998. — С. 108–110.

Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. — СПб.: Нева; М.: Олма-Пресс, Звездный мир, 2002. — 320 с.

Орлов В.А., Гиляревский С.Р. Проблемы изучения качества жизни в современной медицине. — М.: Медицина и здравоохранение, 1992. — 65 с.

Раева Т.В., Ишутина Н.П. Психические расстройства при псориазе у подростков // Актуальные вопросы дерматовенерологии: Сб. тез. научно-практической конференции, посвященной 30-летию кафедры дерматовенерологии ТГМА. — Тюмень, 1997. — С. 10.

Раева Т.В., Ишутина Н.П., Матусевич С.Л., Котельникова А.Б. Психологические аспекты качества жизни больных псориазом // Рос. журн. кож. и венер. бол. — 2006. — № 4. — С. 32–35.

Раева Т.В., Уманский С.М. Психологические факторы, влияющие на дезадаптацию и качество жизни больных с хронической кожной патологией // Мед. наука и образование Урала. — 2005. — № 5. — С. 34–35.

Сан Элинор Е. Дерматология. — М.: Бином; СПб.: Невский диалект, 2001. — 271 с.

Смулевич А.Б., Иванов О.Л., Львов А.Н., Дороженок И.Ю. Современная психодерматология: анализ проблемы // Рос. журн. кож. и вен. бол. — 2005. — № 6. — С. 33–40.

Предметный указатель

А

Акрогерия 819
Акродерматит Аллопо 215
Акрокератоз
  Базе 562
  бородавчатый Гопфа 751
  верруциформный Гопфа 748
Акрокератоластоидоз Косты 757
Акроостеолиз семейный 791
Акропатия семейная язвенно-мутилирующая 791
Акропигментация Дохи–Комая 697
Акрохорд 636
Алкаптонурия 846
Ангиодерматит
  Гужеро–Блюма 330
  Фавра–Ше 517
Ангиокератома 671
Ангиолюпоид Брока–Потрие 547
Анемия Фанкони 687
Аплазия кожи 808
Артериолит Рюитера 340
Атаксия-телеангиэктазия 796
Атрофия кожи 808
Атрофодермия
  Пазини–Пьерини 254, 257
  червеобразная 746

Б

Блот-гибридизация по Саузерну 718
Болезнь
  Аддисона 525, 570
  Альцгеймера 831
  Андерсена–Фабри 671, 839
  базедова 525
  Базена 519
  Бенье–Бека–Шауманна 545
  Бехтерева 218
  Бехчета 318
  Бовена 578
  Боткина 352
  Боуэна 400, 645
  Бурневиля–Прингла 480, 774, 782
  Бушке 260
  Варденбурга 685
  Вебера–Крисчена 371
  Гиршпрунга 685
  Гоше 553, 837
  Гужеро–Дюперра 340
  Гужеро–Хейли–Хейли 309
  Дарье 714
  Дарье–Уайта 747
  Дауна 775, 790
  Девержи 740
  Дегоса 518
  Деркума 380
  Дорфмана 556
  Доулинга–Дегоса 698
  Дохи–Комая 697

Дюринга 320
Иценко–Кушинга 525
Кастлемана 591
Кауден 706
Кейра 201, 225
Кимуры 592, 611
Кирле 200,749
Клейна–Варденбурга 685
Комая 697
Костманна 682
Кристчена 558
Крона 574
Лайма 394
Лермита–Дюкло 707
Леттерера–Сиве 557, 559
Линдау 775
Литтла 730
лучевая 460
миеломная 208, 388, 558, 576, 746
Морбигана 504
накопления нейтральных жиров 714
Никольского 451
Ниманна–Пика 553, 835
Оппенгейма 511
Ослера–Рандю 671
острова Меледа 753
Парри–Ромберга 255
Паркинсона 111, 527
Педжета 558, 577, 647, 804
Прингла 480, 774, 782
Пфайфера–Вебера–Крисчена 371
Реклингаузена 775
Рефсума 720, 733
Розаи–Дорфмана 553, 556
сердца ишемическая 804, 851
Сиве 559
Симмондса 526
Стерджа–Вебера 785
Уайта 747
угревая 475
Унферрихта–Хеппа 264
Урбаха–Оппенгейма 511
Фабри 671, 839
Фавра–Ракушо 477
Феллинга 844
Фордайса 444
Хиппеля–Линдау 775
Ходжкина 603, 702
Хэнда–Шюллера–Крисчена 557, 558
Цумбуша 199,255
Шаумана 545
Шульмана 259
язвенная двенадцатиперстной кишки 307
язвенная желудка 498
Бородавка 635
аногенитальная 637
себорейная 623
Бред
дерматозойный 7
зоопатический 7

В

Витилиго 530
Волчанка
Ирганга–Капоши 440
красная системная 234
туберкулезная 244, 628

Г

Галоневус 652, 823
Гемангиома 670
Гемохроматоз 849
Генодерматоз Дегоса 735
Гидраденома сосочковая 630
Гиперкератоз

ладонно-подошвенный 562
стойкий лентикулярный Флегеля 224, 742
Гипермеланоз 525
Гипомеланоз Ито 532, 687
Гипотрихоз врожденный 764
Гомоцистинурия 848
Гранула
Бирбека 552
Одланда 742
Гранулема
пиогенная 673
эозинофильная 557

Д

Дерматит
Берлока 529
Дюринга 315
лучевой 72, 644
Дерматоз
аллергический 173
Брока 526
Гровера 291
ихтиозиформный 758
Рамиреса 393
Дерматофиброма 668
Дерматофибросаркома
Дарье–Феррана 668
Дерматохалазис 800
Дискератоз
вегетирующий фолликулярный 747
врожденный 530, 701
фолликулярный 294
Дисплазия кожи 808

З

Зона Гренза 592

И

Инфильтрация Джесснера–Канофа 608
Ихтиоз
Комеля 734
обычный 715
пластинчатый 725
приобретенный 562
сальный 723
Сименса 728
Х-сцепленный 717

К

Кератоакантома 626
Кератодермия
Брауэра 757
Вернера 754, 755
Грейтера 754, 755
Мишера 735
мутилирующая 755
Сименса 757
Тоста–Унны 754
Фовинкеля 754
Кератоз
Ганса 757
красный фигурный Риля 735
Морроу–Брука 749
себорейный 623
солнечный 643
фолликулярный шиповидный 744

Кератома
старческая 624
фолликулярная 631
Киста
волосяная 621
дермоидная 622
эпидермальная 620
Клетка
Лангерганса 532, 552
Сезари 147, 358, 582, 586
Тутона 381, 555, 834
Кожный рог 625
Кондилома 637
Конус Бенье 740
Ксантоматоз кожи 830
Ксеродерма пигментная 642

Л

Лампа Вуда 113, 410, 416, 442, 524, 531, 783
Лейомиома 669
Лимфангиома 674
Лимфоплазия кожи 594
Лихен амилоидный 207
Лишай
волосяной 739
красный отрубевидный 740
Крокера–Адамсона 739, 744
шиповидный 744

М

Макроглобулинемия Вальденстрема 576
Мелазма 526
Меланодермия
актиническая 528
Гоффманна–Габерманна 527
кахектическая 529
медикаментозная 527
паразитарная 528
Меланоз 523
бронзовый 526
Дюбрея 657
невиформный 794
нейрокожный 789
Рехле 530
Риля 527
Меланома злокачественная 658
Микоз грибовидный 579
Монилетрикс 761

Н

Невобазалиоматоз 787
Невус
Беккера 654, 795
веретеноклеточный 826
голубой 652, 828
диспластический 825
Ито 654
ихтиозиформный 618
Кеннона 443
Кларка 825
комедоновый 619
Оты 653
папилломатозный 654
пигментный внутриэпидермальный 649
пограничный невоклеточный 649
пятнистый 822
Сеттона 525, 531, 648, 652, 823
соединительнотканный 261, 784, 794
Шпитц 578, 651
Ядассона 705, 794

Нейрофиброматоз 775
Некролиз Лайелла 79, 862

О

Ободок Воронова 222
Олигофрения фенилпировиноградная 844
Опухоль
  Коенена 783
  Шпиглера 634
Остеогенез несовершенный 806
Охроноз 846

П

Папиллома 622
Папилломатоз
  Готтрона 628
  пестрый кожный 562
  респираторный 637
Папулез
  бовеноидный 640
  лимфоматоидный 602
Парапсориаз 351
  крупнобляшечный 356
  лихеноидный 360
    Мухи–Хабермана 362
  хронический 365
Пахионихия врожденная 759
Пигментация кожи Бушке–Эйхорна 528
Плод коллодийный 723
Пойкилодермия
  Ротмунда–Томпсона 699
  Якоби 360
Поликератоз Турена 759
Порокератоз 752
  Мибелли 750
Порома эккринная 631
Поседение волос 533
Почесуха Гайда 199
Признак Бенье–Мещерского 237
Прогерия 814
Псевдоакантома эластическая 803
Псевдолимфома кожи истинная 598
Псевдомонилетрикс 763
Псевдопелада Брока 461
Пузырчатка
  Гужеро–Хейли–Хейли 309
  паранеопластическая 562
Пурпура
  Дукаса–Капетанакиса 331, 340
  Шенлейна–Геноха 331, 336
Пустулез Снеддона–Уилкинсона 297
Пятно печеночное 527

Р

Рак базально-клеточный 660
Реакция
  Кумбса 240
Ретикулоид актинический 604
Рубромикоз 224

С

Саркоид Дарье–Руси 378, 547
Симптом
  Бенье–Мещерского 504
  Дарье–Унны 540
  Никольского 727

Синдром
абдоминальный 850
Алеззандрини 532
Ано–Шоффара 849
Ашера 802
Базе 562, 570, 771
Барьере–Томаса 756
Бека 756
Берардинелли 774
Бехчета 433, 575
Блоха–Сульцбергера 532, 693
Блума 387, 530, 700, 797
болевой 542
Брайлсфорда 840
Брахмана–де-Ланге 773
Брина 684
Буре–Барьере–Томаса 756
Бьернстада 771
Бюргера–Грютца 832
Ваарденбурга–Клейна 774
Вахтерса 753
Вебера 504, 775, 785
Вернера 222, 530, 700, 814
Видеманна–Ротенштрауха 817
Вилаполя 189, 196
Вилли–Прадера 679
Гарднера 562, 692, 708
гемофагоцитарный 681
Гетчинсона–Гилфорда 816
Гидиона 767
Гиппеля–Линдау 671, 786
глюкагономный 573
Гольтца–Горлина 618, 664, 787, 811
Готтрона 819
Гренблада–Страндберга 803
Гриншпана–Вилаполя 189, 196, 204
Гришелли 683
Гужеро–Дюперра 331, 340
Гурлер 840
Данлоса 798, 819
Дауна 790
Джексона–Лоулера 760
Джонсона 318, 390, 430
диспластических невусов 711
Дорфмана 732
Дубовица 766
Егерса–Турена 562, 691, 705
Иценко–Кушинга 303, 307
Каккьоне 703
Карни 688, 692
карциноидный 500, 504, 571
Кауден 562, 706
Клайнфельтера 694, 719
Кларка 711
Клейна 774
Клиппеля–Треноне 785
Клустона 810
Коккейна 701, 797, 817
комедонового невуса 794
Конради–Хюнерманна 715, 718
Коула 759
Коянаги–Харады 532
Краббе 785
Криста–Сименса 808, 877, 878
Кронкайта–Канады 709
Кросса–Мак-Кьюсика–Брина 684
Кушинга 529, 696
Лами 840
Лангера–Гидиона 767
Ларссона 714, 729
Лауфорда 671
Левандовского 759
Лезера–Трелата 562, 564
Лефевра 714, 755
Лешке 779
Линдау 671
Литтла–Лассюэра 195, 196, 459, 462
Лоуренса 773
Луи–Бар 705, 775, 796
Лютца 199
Макаи 372
Мак-Кьюна–Олбрайта 689, 693, 696
Мак-Кьюсика 771
Мак-Кьюсика–Брина 684
мальабсорбции 542

Маринеску–Шегрена 772
Марото–Лами 840
Марфана 800, 805, 849
маскулинизации 477
мастоцитоза 542
Менкеса 761, 770
миелопролиферативный 537
Миллеса 671
множественного лентиго 690
множественных эндокринных опухолей 573
Моркио–Брайлсфорда 840
Мюира–Торре 562, 705
Мюнхгаузена 10, 171
накопления нейтральных жиров 732
неврастенический 450
невоидной базально-клеточной эпителиомы 664
Нельсона 529
нерасчесываемых волос 765
Нетертона 446, 715, 733, 761
Нунан 691, 771, 779
Олбрайта 696
Олмстеда 756
Ослера–Вебера 504
Папийона–Лефевра 558, 714, 753, 755
Пейтца–Егерса–Турена 562, 691, 705
Прадера 679
Протея 793
псевдолимфомы 592, 600
Рандю–Ослера–Вебера 504
Рейно 97, 248, 562, 572
Рефсума 720
Рида 712
Рихнера–Ханхарта 756, 845
Ротенштрауха 817
Ротмунда 699
Ротмунда–Томсона 530, 699
Рубинштейна–Тейби 774
Руда 718
Санктиса–Каккьоне 703
Санфилиппо 840
Свита 561, 576
Сезари 147, 580, 585
Сейпа–Лоуренса 773
Секеля–Вирхова 774
Сенира–Ашера 299
Сименса 200, 744, 759
Слая 840
Стерджа–Вебера 785
Суджио–Каджи 767
Сульцбергера 532, 693, 865
Таппейнера 757
Тевенара 791
Тейби 774
Томаса 756
Томсона 530
Торре 562, 705
Трелата 562
Треноне 785
Триггера–Коллинза 766
трихоринофаланговый 766
Труасье–Ано–Шоффара 849
Турена 562, 691, 705
Фишера 756
Фовинкеля 714, 755
Фогта–Коянаги–Харады 532
фоточувствительный 605
Франсуа 771
фульминантный гемофагоцитарный 553
Халлермана–Штрайфа–Франсуа 771
Хантера 840
Ханарта 845
Харады 532
Хоуэла–Эванса 756
Хюнерманна 718
Цинссера–Энгмана–Коула 701, 759
Чанарина–Дорфмана 732
Чедиака–Хигаси 677, 681
Черногубова–Элерса–Данлоса 765, 768, 798
Шегрена 772
Шегрена–Ларссона 714, 722, 729
Шейе 840

Ширмера 671
Шпанланга–Таппейнера 757
Штрайфа–Франсуа 771
Эванса 756
Эллиса-ван-Кревельда 766
Энгмана 701, 759
Энгмана–Коула 701, 759
Эндрюса 221
эпителиального невуса 793
Эрлеса–Данлоса 768, 798
Юрье 819
Ядассона–Левандовского 759
LEOPARD 690
Сирингома 629
Сирингоцистаденома сосочковая 629
Склероз туберозный 782
Спираденома эккринная 630

Т

Тельце Верокая 780
Тест
Гатри 845
Роршаха 499
Тирозинемия 845
Трещина губы хроническая 420
Трихотиодистрофия 768
Трихоэпителиома 632
Туберкулид Левандовского 503, 504

У

Узелок Лиша 777
Ульэритема надбровная 743

Ф

Фенилкетонурия 844
Феномен
Дарье–Унны 538
Кебнера 189, 220, 748, 750
облатки 199, 365, 604
стероидной кожи 503
Фиброма 667
Флебит Мондора 330

Х

Хейлит 407
актинический 412
артифициальный 13
атопический 415
гландулярный 411
контактный 413, 414
Манганотти 406
метеорологический 72, 411
солнечный 643
экзематозный 414
эксфолиативный 407
Хлоазма 526
Хромомикоз 199

Ц

Цилиндрома 634

Э

Эластолиз генерализованный 800
Эпидермодисплазия Левандовского–Лютца 639
Эпителиома плоскоклеточная 665
Эритема
  Гаммела 570
  дисхромическая 529
Эритродермия
  буллезная ихтиозиформная 727
  небуллезная ихтиозиформная 724
Эритроз Брока 530
Эритрокератодермия
  Дарье–Готтрона 737
  Мендеса да Косты 735
Эритроплазия Кейра 646

Научно-практическое издание

КЛИНИЧЕСКАЯ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ
В ДВУХ ТОМАХ
ТОМ II
Под редакцией
Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова

Подписано в печать 30.12.2008. Формат 70×100 $^{1}/_{16}$. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Объём 58 п.л. Тираж 3000 экз. Заказ № 5996.

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».
119435, Москва, ул. Малая Пироговская, 1а,
тел.: (495) 921-39-07, факс: (499) 246-39-47,
e-mail: info@geotar.ru, http://www.geotar.ru

Отпечатано в ОАО «Можайский полиграфический комбинат».
143200, г. Можайск, ул. Мира, 93.

ISBN 978-5-9704-1100-1



КЛИНИЧЕСКАЯ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Под редакцией
акад. РАМН Ю.К. Скрипкина, проф. Ю.С. Бутова

В двухтомном руководстве изложена полезная информация о нормативно-правовом регулировании в дерматовенерологии, о различных аспектах патологии кожи, принципах диагностики, а также общего и наружного лечения. В первом томе сосредоточены сведения об инфекционных и паразитарных болезнях кожи, о дерматологических аспектах СПИДа, об инфекциях, передаваемых половым путем, включая тропические. Во втором томе описаны заболевания кожи, связанные с патологией нервной, иммунной и эндокринной системы, а также с метаболическими расстройствами, паранеоплазиями, псевдолимфомами, опухолями, генетическими аномалиями и другими состояниями.

Предназначено дерматовенерологам, терапевтам, семейным врачам, педиатрам, онкологам, инфекционистам, генетикам и студентам медицинских вузов.

ISBN 978-5-9704-1100-1