

## ЛИТЕРАТУРА

1. Magina S., Lisboa C., Leal V., Palmares J., Mesquita-Guimaraes J. Dermatological ophthalmological sequels in toxic epidermal necrolysis. *Dermatology*. 2003; 207(1): 33—6.
2. Веселова Л.В., Хамаганова И.В., Савина М.И. Патогенетическая терапия алергодерматозов. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2007; 1: 21—5.
3. Glosber M., Carsin H., Leclerc F. Epidermal necrolysis in association with Mycoplasma pneumonia infection. *J. Invest. Dermatol.* 2006; 126(1): 23.
4. Измерова Н.И., Иванова Л.А., Чикин В.В., Савельева А.А. Новые перспективы в терапии профессиональных алергодерматозов. *Медицина труда и промышленная экология*. 2009; 9: 37—41.
5. Chung W.H., Hung S.I., Yang J.Y., Su S. C., Huang S.P., Wei C.Y., et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens—Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat. Med.* 2008; 14(12): 1343—50. doi: 10.1038/nm.1884.
6. Mockenhaupt M. Severe cutaneous adverse reactions. In: Burgdorf W.H.C., Plewig G., Wolff H.H., Landthaler M., eds. *Braun-Falco's dermatology*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2009: 473—83.
7. Mockenhaupt M. The current understanding of Stevens—Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2011; 7(6): 803—15.

Поступила 19.03.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.5-002.582-036.1-085

## Аннулярный саркоидоз Бека

Е.С. Снарская<sup>1</sup>, К.В. Акопова<sup>2</sup>, О.А. Вакулишина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра кожных и венерических болезней (зав. — проф. В.А. Молочков) ФППОВ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>кафедра дерматологии и дерматоонкологии (зав. — проф. В.А. Молочков) ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

*Описан редкий атипичный вариант саркоидоза (аннулярная форма) у больной 63 лет. Диагноз подтвержден гистологически. Проводили комплексную внутритканевую терапию препаратами пролонгированного действия.*

**Ключевые слова:** аннулярная форма саркоидоза кожи, эпителиоидно-клеточная гранулема, внутритканевая терапия

### BOECK'S ANNULAR SARCOIDOSIS

Е.С. Snarskaya<sup>1</sup>, К.В. Akopova<sup>2</sup>, О.А. Vakulishina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M.Setchenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; <sup>2</sup>M.F.Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

*A rare atypical sarcoidosis variant (annular form) in a 63-year-old female patient is described. The diagnosis was confirmed by histological findings. Combined intralesional therapy with long-acting drugs was carried out.*

**Key words:** annular cutaneous sarcoidosis, epithelioid cell granuloma, intratissue therapy

Многочисленные эпидемиологические исследования последних лет показывают рост заболеваемости саркоидозом в мире. В России, по данным 1995 г., заболеваемость саркоидозом составляла 3 случая на 100 тыс. населения, в Москве — 5,8 на 100 тыс. По статистическим данным на 2004 г., этот показатель вырос в 2 раза и составил в России 5 случаев на 100 тыс. населения, при этом заболеваемость в Москве составляет — 11,2 случая на 100 тыс. населения [1—3].

Саркоидоз — мультисистемное заболевание, протекающее с формированием специфических эпителиоидно-клеточных гранул в различных органах и тканях (лимфатические узлы, органы дыхания, кожа, кости и др.) в виде их моно- и полипоражения [2, 4].

Наиболее часто при саркоидозе поражаются лимфатические узлы (23—90%), органы дыхания (10—57%),

кожа (20—50%), печень (15,8—56%), селезенка (15—25%), сердце (10,6—19,1%), глаза (5—24%), нервная система (3—8,4%), реже — кости (1,1—5%) и другие органы [4, 5].

Термин "саркоиды кожи", или "саркоидные опухоли", впервые ввел венгерский дерматолог М. Капоси в 1893 г. [5], однако группа "саркоидных опухолей" Капоши включала также лейкозы, саркомы и другие опухолевые заболевания, не имеющие отношения к саркоидозу. История истинных саркоидозов связана с именем норвежского дерматолога С. Воеск, который в 1899 г. впервые выделил саркоидоз как самостоятельное заболевание [6].

Этиология заболевания до сих пор не известна, в настоящее время саркоидоз расценивают как полиэтиологическое заболевание, в развитии которого определенная роль принадлежит следующим факторам:

Сведения об авторах:

Снарская Елена Сергеевна — доктор мед. наук, профессор (snarskaya-dok@mail.ru); Акопова Карина Витальевна — кандидат мед. наук (k.v.akopova@gmail.com); Вакулишина Ольга Андреевна — клинический ординатор (ola-la008@mail.ru).

## Клиническая дифференциальная диагностика саркоидоза кожи

Нозология	Клиническая картина
Саркоидоз кожи	Папулы, бляшки гладкие или слегка шелушащиеся, количество их варьирует, красновато-фиолетового или бледно-розового цвета, полушаровидные, плотные, диаметр 2—7 мм, с четкими границами. Высыпания регрессируют, уплощаясь, приобретая желто-коричневую окраску, на месте бывших элементов остается атрофический рубчик. При диаскопии положительный "феномен пылинки"
Туберкулоидный тип лепры	Немногочисленные, различные по форме и величине эритематозные пятна, папулезные элементы, бугорки. Папулы мелкие, плоские, красновато-синюшного цвета, полигональных очертаний, склонны к слиянию в бляшки с резко очерченными валикообразно приподнятыми, округлыми или полициклическими краями, часто фигурных, кольцевидных очертаний. Склонны к периферическому росту. По мере увеличения бляшки в центре отмечаются признаки регресса — атрофия, пигментация, что приводит к образованию больших, кольцевидных, сливающихся бордюрных элементов. Локализация — лицо, шея, сгибательные поверхности конечностей, ягодицы, спина. Характерной особенностью является раннее нарушение температурной, тактильной и болевой чувствительности, выходящее за пределы элементов. Поражение локтевого, радиального, малоберцового нервов, проявляющееся в их утолщении и болезненности
Туберкулезная волчанка	Бугорки, склонные к периферическому росту и слиянию, в основании элементов определяется выраженная инфильтрация, консистенция мягкая, в процессе регресса высыпания разрешаются с образованием рубцов и рубцовой атрофии. При диаскопии определяются положительный симптом "яблочного желе" и западение бугорка при надавливании на него пуговчатым зондом
Красный плоский лишай	Мелкие плоские полигональные папулы розово-сиреневого цвета, с гладкой блестящей поверхностью, пупковидным вдавлением в центральной зоне, на поверхности элементов определяется сетка Уикхема. Высыпания локализуются преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей, располагаются сгруппированно, сопровождаются интенсивным зудом. У 30% больных отмечено поражение слизистых в виде белесоватых папул и бляшек. Положительный феномен Кебнера
Кольцевидная гранулема	Множественные мелкие папулезные элементы розового цвета, локализующиеся на тыльной поверхности кистей, стоп, голени, предплечий, формирующие кольцевидные очаги размером до 5 см, периферический вал которых приподнят и представляет собой сгруппированные папулы, а центральная зона несколько западает. Субъективных ощущений нет

— наследственности, на что указывают случаи развития семейного саркоидоза; ассоциация с антигенами главного комплекса гистосовместимости (HLA) гаплотипами HLA-A2, HLA-B7;

— нарушениям в иммунной системе [7, 8];

— профессиональным вредностям [5, 8].

Провоцирующими факторами в развитии саркоидоза могут быть инфекции, различные аллергены, химические раздражители, эндогенные антигены (в частности, антитела новообразований) [5]. В настоящее время наиболее актуальна иммунологическая концепция развития заболевания, согласно которой гранулематозное воспаление при саркоидозе расценивается как атипичный иммунный ответ, ассоциированный с несостоятельностью фагоцитарного звена и неполной элиминацией этиологического агента: при контакте с неизвестным патогеном антигенпрезентирующие клетки вырабатывают цитокины, которые запускают иммунное воспаление, приводящее к формированию гранул, биологическое значение которых заключается в отграничении персистирующего фактора [5, 8, 9].

Некоторые авторы расценивают саркоидоз как аутоиммунный процесс ввиду выраженных иммунологических нарушений, характерных для заболевания [5]. Иммунологические аспекты заболевания находят свое клиническое подтверждение: известны случаи развития саркоидоза на фоне и после терапии интерфероном- $\alpha$  по поводу гепатита С, лейкоза, меланомы или как паранеопластического процесса. В связи с этим считают, что саркоидоз кожи может быть в ряде случаев маркером опухолевых процессов: лимфомы, миелодиспластического синдрома, что является подтверждением глубокой дисфункции иммунной системы [5, 8, 9].

Воспалительная реакция, лежащая в основе гранулематозного процесса при саркоидозе, представляет собой реакцию гиперчувствительности замедленного типа и харак-

теризуется активацией Т-хелперов 1-го типа (Th1), которые являются медиаторами олигоклонального клеточного иммунного воспаления. В патоморфогенезе саркоидоза ведущую роль играет воспалительная реакция лимфоцитарно-моноцитарного типа, саркоидные гранулемы представляют собой скопления активированных клеток моноцитарно-макрофагального ряда, а также развивающихся в условиях воспаления гигантских многоядерных, эпителиоидных клеток и лимфоцитов. Недостаточно переваренный антигенный раздражитель представляется макрофагом лимфоциту — Th (CD4) с последующей выработкой комплекса цитокинов: интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-15), интерферона- $\gamma$ , факторов некроза опухоли  $\alpha$ , стимулирующих трансформацию моноцитов и макрофагов в эпителиоидные и многоядерные гигантские клетки Лангханса [7].

Точное понятие гранулемы сформулировал А.А. Ярилин [2]: "Фактически гранулема представляет собой новообразованную морфологическую структуру, предназначенную для изоляции возбудителя или чужеродного объекта, разрушение и элиминация которого оказываются невозможными". Саркоидные гранулемы образуют четко очерченные скопления (островки), состоящие из эпителиоидных гистиоцитов с примесью, главным образом по периферии, лимфоцитов. Многоядерные гигантские клетки Лангханса встречаются не постоянно, казеозный некроз отсутствует. Саркоидные гранулемы имеют единое гистогенетическое строение и состоят из двух зон — центральной и периферической, разделенных кольцом фибробластов. Преимущественно в центральной зоне располагаются эпителиоидные и гигантские клетки Лангханса, периферическая зона образована узким лимфоцитарным валом с примесью макрофагов, фибробластов, плазматических клеток [4, 6, 10].

Клинические проявления саркоидоза крайне разнообразны, что в ряде случаев затрудняет своевременную диа-



Рис. 1. Больная Н. Саркоидоз кожи, аннулярная форма.  
а — на коже правой руки; б — на коже левой ноги.

гностику и терапию процесса [4—6]. Кожные саркоиды встречаются в 20—50% случаев и могут быть единственным проявлением саркоидоза [5]. По данным литературы, изолированные кожные саркоиды встречаются в 10—40% случаев, иногда они сочетаются с поражением лимфатических узлов, органов дыхания, глаз и др. Поражения кожи в 15—20% случаев могут предшествовать другим его проявлениям, что подтверждает актуальность проблемы диагностики и лечения саркоидоза в дерматологической практике. Саркоидозом в 5—10 раз чаще болеют женщины наиболее работоспособного возраста с общим пиком заболеваемости в возрастных интервалах 20—30 и 50—60 лет [3, 11]. По данным разных авторов [2, 3, 8], средний возраст пациентов колеблется от 27,3 до 53,7 года, однако известны случаи заболевания детей и пожилых.

Саркоидоз признан "великим имитатором" вследствие сходства с другими заболеваниями [9]. Кожные проявления саркоидоза следует дифференцировать от поражений кожи при туберкулезной волчанке, туберкулоидном типе лепры, красном плоском лишае, кольцевидной гранулеме и др. (см. таблицу). По данным разных авторов [4—6, 11], атипичное течение саркоидоза кожи встречается редко (в 2—4% случаев).

Атипичные формы саркоидоза многочисленны, среди них выделяют остро-изъязвляющуюся, эритродермическую, ангиолопоид Брока—Потрие, лихеноидную, аннулярную; формы, имитирующие красный плоский лишай, ангиомы, базалиому, псориаз; имеются описания редких ихтиозиформной и рубцовой форм [5]. Особое место среди атипичных форм саркоидоза занимает аннулярный саркоидоз.

Клинические проявления аннулярного саркоидоза носят, как правило, диссеминированный характер, элементы локализуются преимущественно на коже конечностей, но иногда в процесс вовлекаются лицо и туловище. Окраска элементов варьирует от розово-коричневой до фиолетово-красной, светлее в центральной зоне, элементы имеют четкую кольцевидную форму, в центре которых — легкое западение, а по периферии — приподнятый валик, состоящий из мелких узелков диаметром 1—2 мм. На поверхности некоторых элементов определяются белесоватые мелкие чешуйки, в небольшом количестве легко отделяющиеся при поскабливании. Симптом "яблочного желе" положительный. При пальпации элементы обычно плотноэластической консистенции с тяжистостью по периферии очагов.

Аннулярная форма саркоидоза кожи может сочетаться с проявлениями диффузно-инfiltrативного варианта [5].

Представляем клиническое наблюдение аннулярной формы саркоидоза кожи.

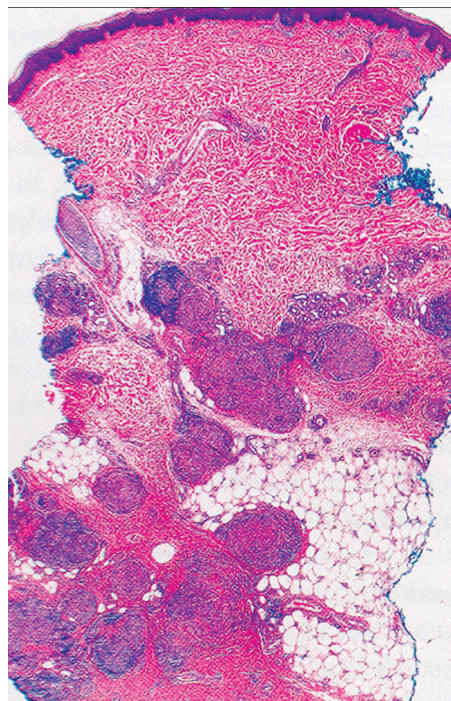


Рис. 2. Гистологическая картина саркоидной гранулемы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

Больная Н., 63 лет, поступила в отделение дерматологии и дерматоонкологии МОНИКИ им.М.Ф. Владимирского с жалобами на множественные высыпания на коже верхних и нижних конечностей.

Первые высыпания появились на коже левой ноги в 2002 г. В течение последних нескольких лет количество высыпаний увеличивалось, постепенно распространяясь на кожу конечностей и грудь. Больная лечилась наружными средствами — без эффекта. Поступила в отделение дерматологии и дерматоонкологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского для обследования и лечения.

Состояние больной при поступлении удовлетворительное. Женщина правильного телосложения. Подкожный жировой слой развит избыточно, особенно в области живота. Рост 170 см, масса тела 87 кг, индекс массы тела (индекс Кетле) 30,1 кг/м<sup>2</sup>. Периферические подмышечные лимфатические узлы увеличены до 2 см. Видимые слизистые без особенностей, язык обложен легким беловатым налетом. Область сердца визуальна без патологии. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс 79 ударов в минуту. Артериальное давление 130/75 мм рт. ст. Перкуторно над легкими ясный легочный звук, дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень по краю реберной дуги, край заострен, ровный. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме.

*Status localis.* Патологический процесс на коже носит хронический, распространенный, подостровоспалительный характер. Преимущественная локализация высыпаний — кожа верхних и нижних конечностей, в том числе единичный элемент имеется на коже левой молочной железы. Процесс представлен множественными кольцевидными очагами от 0,5 до 6 см в диаметре, с четкими границами, периферия которых представлена мелкими сливающимися узелковыми элементами размером 1—2 мм в диаметре. Всего наблюдается 11 очагов фиолетово-синюшного цвета с западающей центральной частью светло-серого цвета (рис. 1, а, б). При пальпации элементы имеют плотноэластическую тяжистую консистенцию, более выраженную по периферии очагов. На коже левой молочной железы — единичный узел



желтовато-розового цвета размером 3 x 1 см, неправильных очертаний, с нечеткими границами, гладкой поверхностью, при пальпации имеет плотноэластическую консистенцию. Чувствительность в зоне всех элементов сохранена. На нескольких очагах, локализующихся в области нижней трети обеих голени, отмечается наличие небольших серозно-геморрагических слоистых корок, располагающихся ближе к центральной зоне. В области старого рубца на коже левой голени имеются аналогичные небольшие очаги с четкими краями и индуративным центром — симптом "оживших рубцов". Видимые слизистые, волосы и ногти интактны.

При диаскопии отмечается положительный "феномен пылинки".

На основании анамнестических и клинических данных поставлен предварительный диагноз саркоидоза кожи, аннулярная форма. Для уточнения диагноза произведена биопсия пораженной кожи.

**Результаты гистологического исследования.** В дерме выраженные периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты, эпителиоидно-клеточные гранулемы саркоидного типа, очаги дегенерации коллагена. Заключение: морфологически картина саркоидоза кожи (**рис. 2**).

**Данные лабораторного исследования.** Общий анализ крови: средний объем эритроцита 79 фл, средний объем тромбоцита 7 фл, тромбоцит 0,14%. Общий анализ мочи: показатели в пределах нормы. Биохимический анализ крови: холестерин общий 6,7 ммоль/л, общий белок 85 г/л, аспаратаминотрансфераза 59 ЕД/л,  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза 57 ЕД/л. Белок Бенс-Джонса не обнаружен. Суточная протеинурия 0,057 г/л.

На ЭКГ эктопический средний правопредсердный ритм с ЧСС 79 в минуту; горизонтальное направление электрической оси сердца; признаки неполной блокады правой ножки пучка Гиса; не исключается гипертрофия миокарда левого желудочка; диффузные изменения миокарда желудочков.

Консультация сосудистого хирурга: варикозная болезнь вен нижних конечностей, состояние после флебэктомии слева (2000, 2009 гг.). Рекомендовано: детралекс 1 таблетка 2 раза в день, эластическая компрессия нижних конечностей, аспирин 100 мг 1 раз в сутки после еды, местно гепариновая мазь.

Консультация терапевта: данных, указывающих на саркоидоз легких и внутригрудных лимфатических узлов, не выявлено.

Электрофорез белков сыворотки крови (2002 г.): альбумины 40,98% (40,57 г/л),  $\alpha_1$ -глобулин 2,91% (2,88 г/л),  $\gamma$ -глобулин 35,89% (35,53 г/л),  $\alpha/\gamma$  0,69, общий белок 99,00 г/л.

Заключительный клинический диагноз: саркоидоз кожи, аннулярная форма.

Больной проводили комплексную внутритканевую терапию препаратами пролонгированного действия: вво-

дили суспензию бетаметазона — дипроспан (интервал между инъекциями 19—21 день, на курс 4 инъекции) [12], в середине интервала между курсами кортикостероида применяли лонгидазу (на курс 5 инъекций) по 3000 МЕ. Положительный эффект отмечен уже на 10-е сутки от начала лечения в виде размягчения элементов, уменьшения инфильтрации в зоне высыпаний. Больная находится под диспансерным наблюдением. В течение 4 мес свежих элементов не отмечено.

Таким образом, из-за многообразия клинических форм проявления саркоидоза и возможности атипичного течения заболевания дифференциальная диагностика может быть затруднена и окончательный диагноз устанавливают на основании данных гистологического исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов С.Е., Соловьева И.П., Гончарова Е.В., Кунавецва Е.А., Богородская Е.М., Козырева Е.П. Генерализованный саркоидоз: проблемы диагностики и лечения. В кн.: Сборник резюме 12-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2002: 254.
2. Визель А.А. Саркоидоз: от гипотезы к практике. Казань; 2004.
3. Гармаш Ю.Ю., Колосовская В.П. Выявление, заболеваемость, распространенность саркоидоза среди населения Москвы. В кн.: Туберкулез сегодня: Материалы VII Российского съезда фтизиатров. М.: БИНОМ; 2003: 342.
4. Потехаев Н.С., Самцов А.В. Кожные и венерические болезни: руководство для врачей. т. 2. М.: Медицина; 1999.
5. Кряжева С.С., Снарская Е.С., Сурикова Н.С. Саркоидоз кожи. М.: Шико; 2012.
6. Рабен А.С. Саркоидоз: клиника, патологическая анатомия, этиология и лечение. М.: Медицина; 1964.
7. Бурместер Р.Р., Пецуцтро А.А. Наглядная иммунология. М.: БИНОМ; 2007: 226—7.
8. Визель А.А., Гурьева М.Э. Причины саркоидоза: факты, догадки, гипотезы. Атмосфера. 2001; 1: 8—10.
9. Tchernev G. Cutaneous sarcoidosis: the "great imitator": etio-pathogenesis, morphology, differential diagnosis, and clinical management. Am. J. Clin. Dermatol. 2006; 7(6): 375—82.
10. Цветкова Г.М., Мордовцева В.В., Вавилов А.М. Патоморфология болезней кожи: Руководство для врачей. М.: Медицина; 2003.
11. Борисов С.Е. Актуальные проблемы саркоидоза в России. В кн.: Тезисы докладов научно-практической конференции "Диагностика, клиника и лечение саркоидоза". М.; 1995: 3-4.
12. Кряжева С.С., Снарская Е.С., Сурикова Н.С. Способ лечения саркоидоза кожи. Патент на изобретение № 2442588. 2012; Бюл. № 5. www.freepatent.ru/patents/2442588

Поступила 11.03.13