

3. Клиническая дерматовенерология: в 2 т. / под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова. – М.: Геотар-Медиа, 2009. – Т. 2.
4. Суколин Г.И., Хамаганова И.В. // Вестник дерматологии. – 1991. – N 1. – С. 66–68.
5. Хаитов, Р.М. Иммунология / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатьев, И.Г. Сидорович. – М., 2000. – 315 с.
6. Cave, T.A. Feline epitheliotrophic T-cell lymphoma with paraneoplastic eosinophilia-immunotherapy with vinblastine and human recombinant interferon  $\alpha 2b$  / T.A. Cave, E.A. Gault, D.J. Argyle // *Veterinary and Comparative Oncology*. – 2004. – Vol. 2, N 2. – P. 91–97.
7. *Bullous morphea: Clinical, pathological and immunopathologic evaluation of thirteen cases* / M.S. Daoud [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1994. – Vol. 30. – P. 937–943.
8. DeFeo C.P. Bullous lichen sclerosus et atrophicus vs scleroderma / C.P. DeFeo // *Arch. Dermatol.* – 1967. – Vol. 95. – P. 238–239.
9. Jeffrey J.M. Grimwood Lichen Sclerosus / J.M. Jeffrey, M.D. Brian, E. Ronald // *The Amer. J. of Dermatology*. – 1995. – Vol. 32, N 3. – P. 393–416.
10. Generalized morphea with blisters. A case report / T. Kobayashi [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* – 1990. – Vol. 70. – P. 454–456.
11. Leiber B. Die klinischen Syndrome / B. Leiber. – Muenchen, 1990. – Bd. 1,2.
12. Odom R.B. Connective tissue diseases. Andrews' disease of the skin / R.B. Odom, W.D. James, T.G. Berger // *Clinical dermatology*. – 9<sup>th</sup> ed. – Philadelphia: WB Saunders Company, 2000. – P. 191–200.
13. Pautrier L.M. Sclerodermie a evolution rapide, en plaques multiples. Importance des lesions vasculaires initiales et tardives dans l'etude de la sclerodermie / L.M. Pautrier // *Bull. Soc. Fr. Dermatol.* – 1929. – Vol. 36. – P. 928–938.
14. Peters M.S. Eosinophils in lupus panniculitis and morphea profunda / M.S. Peters, W.P. Su // *J. Cutan. Pathol.* – 1991. – Vol. 18. – P. 189–192.
15. Pisters P.W. Paraneoplastic Syndromes in Cancer: Retroperitoneal sarcomas: Combined modality treatment approaches / P.W. Pisters, B. O'Sullivan // *Curr. Opin. Oncol.* – 2002. – Vol. 14. – P. 400–405.

# SKIN MANIFESTATIONS AT TUMOR ASSOCIATED AUTOIMMUNE DISEASES WITH

A.S. DVORNIKOV

*Dermatovenereological Specialized Clinic #1, Moscow*

The article concerns the problem of pathomorphosis of some dermatoses including scleroderma. Apart from negative impact of social factors and inauspicious environmental influence the irrationality conducted therapy contributes to it considerably. Patients suffering from such a disease ought to be thoroughly examined and, if necessary, consulted by relative specialists for the sake of eliminating malignant tumors in internal organs.

**Key words:** scleroderma, bulbous form, paraneoplastic reactions.

УДК 616.5-009.613.7-02:616.1/4-006-079.4

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ КОЖНОГО ЗУДА

А.С. ДВОРНИКОВ, Л.В. ГИЛЬМАНОВА, Л.С. КРУГЛОВА\*

Зуд на сегодняшний день рассматривается как клинический симптом болезни или в качестве самостоятельной нозологической единицы. Зуд, как дерматоз представляет наибольшую трудность в тактике ведения пациентов. Диагностика причин зуда в основном проводится по методу исключения всех возможных органических причин. Диагностические процедуры включают в себя детальное обследование у онколога, эндокринолога, гастроэнтеролога, невропатолога, гематолога. Необходимые лабораторные тесты: рентген грудной клетки, клинический и биохимический анализы крови, молекулярные маркеры для исследования функции щитовидной железы. Особую осторожность для клиницистов представляет зуд с точки зрения его возможной связи с опухолевой прогрессией, так называемые па-

ранеопластический кожный зуд.

**Ключевые слова:** кожный зуд, паранеопластический кожный зуд, патогенез, лечение.

Кожный зуд на сегодняшний день рассматривается как клинический симптом какого-либо заболевания или как самостоятельная нозологическая единица. Именно кожный зуд как дерматоз представляет наибольшую трудность в тактике ведения пациентов. Зуд как симптом и как заболевание упоминается в трудах Гиппократ, Авиценны, Галена [5]. Диагностика кожного зуда основывается, прежде всего, на методе исключения, то есть диагноз ставится только после исключения всех возможных органических причин заболевания. R. Twycross и соавт. предложили выделять 4 разновидности зуда: пруритоцептивный, нейродерматический, нейрогенный, психогенный [12]. Обследование больного включает обязательное детальное исследование у онколога, эндокринолога, гастроэнтеролога, паразитолога, невропатолога, гематолога. Лабораторное обследование включает: рентген грудной клетки, клинический и биохимический анализы крови, определение комплексов молекулярных маркеров для исследования функции щитовидной железы [2,3]. Особую настороженность для клиницистов представляет генерализованный зуд с точки зрения его возможной связи с опухолевыми процессами, так называемый паранеопластический кожный зуд.

В 1976 году Helene Ollendorff Curth предложила следующие оригинальные критерии, по которым может быть оценена причинная связь между дерматозом и злокачественным новообразованием внутреннего органа [7]:

- одновременное начало кожного процесса и злокачественного заболевания.
- параллельное течение кожного и злокачественного процессов. Успешное лечение опухоли приводит к регрессу заболевания кожи, а рецидив опухоли приводит к возвращению кожных признаков и симптомов.
- наличие определенного типа или места развития онкологического заболевания, связанного с определенным дерматозом.
- статистически-достоверное увеличение количества пациентов с кожными проявлениями и злокачественным внутренним процессом по сравнению с соответствующей по полу и возрасту контрольной популяции.
- установлена генетическая связь между синдромом с кожными проявлениями и злокачественным заболеванием внутреннего органа.

Примечание: не все критерии должны быть соблюдены, чтобы предположить связь между болезнью кожи и опухолью. Их присутствие служит важным маркером потенциала, связанного с возможным развитием опухолевого процесса.

Впервые на связь кожного поражения со злокачественным новообразованием обратил внимание Trousseau в 1865 г. На связь кожного зуда со злокачественными опухолями впервые указал еще J. Darier в 1896 г. Паранеопластический кожный зуд может быть симптомом неоперабельной опухоли или предшествовать другим проявлениям новообразования. Rothmann (1925 г.) рассматривал его как неблагоприятный прогностический признак, то есть при рецидивах или метастазировании новообразования зуд возобновляется, как правило, с прежней локализацией, и зачастую является единственным признаком реактивной опухоли, что исключительно важно для диагностики активности опухолевого процесса.

Клиническая картина паранеопластического кожного зуда достаточно гетерогенна. Возникновение беспричинного кожного зуда, плохо поддающегося лечению, у больных старше 50 лет требует тщательного онкологического обследования. Зуд чаще появляется внезапно и бывает различной интенсивности. Он может быть универсальным или локализованным. Частота зуда при онкологических заболеваниях по данным различных авторов составляет 5-29% [1,6]. По данным Braverman кожный зуд является наиболее частой формой кожных паранеоплазий при злокачественных опухолях внутренних органов, при этом выраженность и локализация зуда сильно варьируют [1]. Однако наиболее характерной для паранеопластического зуда является локализация на открытых участках тела, либо нижних конечностях. В то же время ограниченный (локальный) торпидно протекающий кожный зуд, как правило, бывает не связан с опухолью какой-то определенной локализации. Но некоторые авторы указывают на возможность такой топографической связи.

Очень важным для диагностики может быть кожный зуд,

\* Кожно-венерологический клинический диспансер №1 Департамента здравоохранения города Москвы, 119071, Москва, Ленинский пр-т, д.17, тел.: 8-926-237-54-12.

который возникает при опухолях легкого, поджелудочной железы, шейки матки, надгортанника, молочной железы, желудочно-кишечного тракта, простаты, мозга и при саркоме костей, и опережает клинические проявления злокачественных новообразований на срок от 2 до 12 лет.

При проведении дифференциального диагноза кожного зуда как паранеопластического симптома должны включаться грибовидный микоз, лимфосаркома и лейкомия.

Патогенез паранеопластического зуда не достаточно понятен. Не вызывает сомнений, что злокачественные новообразования оказывают комплексное воздействие на организм. Общие механизмы возникновения и прогрессии опухолевого процесса интенсивно исследуются и к настоящему времени накоплен огромный материал по молекулярной и клинической онкологии, который используется в смежных дисциплинах, в том числе, и дерматовенерологии. Вероятно, в механизме развития кожного зуда при злокачественных новообразованиях основная роль отводится аутоиммунному процессу, при котором продукты цитолиза тканей опухоли освобождают или активизируют вещества, вызывающие зуд. Развитию паранеопластических кожных синдромов (за исключением наследственных) в большинстве своем, вероятно, способствует нарушение иммунитета. Опухоль может химически изменять нормальные компоненты окружающей ткани таким образом, что они становятся антигенами. К ним могут вырабатываться антитела, которые перекрестно реагируют с нормальными белками. Такие антигены могут быть схожи по структуре с нормальными белками кожи. В результате развивается воспалительный ответ, направленный на опухоль, но также затрагивающий и молекулы, экспрессирующиеся в эпителии, и вызывающий появление специфических паранеопластических реакций. Существование высокоспецифичных антител позволяет идентифицировать белки как продукты индивидуальных генов в любом образце, например в лизатах клеточных культур или тканей. Вопросы тканевой специфичности и клеточной локализации продуктов индивидуальных генов решаются с применением комплексных иммуногистохимических подходов. Широкий спектр поли- и моноклональных антител к различным антигенным детерминантам позволяет различать патологические белки как в тканевых образцах, так и в биологических жидкостях, что имеет важное диагностическое и прогностическое значение.

Таким образом, паранеопластический зуд может быть результатом: 1. продукции опухолью различных веществ; 2. поглощения опухолью необходимых организму веществ; 3. развития противоопухолевого иммунного ответа, который становится чрезмерным и переходит в синдром.

Специфический характер поражений кожных покровов может указывать на наличие у пациента злокачественного новообразования внутренних органов, в том числе на ранней стадии их развития без четко выраженных клинических проявлений и жалоб, характерных для органной патологии. Мультифакторные механизмы возникновения и прогрессии онкопатологии требуют создания комплексов молекулярных маркеров для верификации риска возникновения, точной диагностики опухолевого процесса и его индивидуального прогноза течения.

В настоящее время для этого эффективно используют сочетания различных вариантов иммунохимических, иммуногистохимических и биохимических исследований. Такой многопрофильный подход увеличивает степень достижения надежности молекулярной онкодиагностики и расширяет её технические возможности. Уже разработаны основные направления молекулярно-биологических методов экспериментального анализа структурных и функциональных изменений генов, которые должны более широко использоваться в целях онкодиагностики и значительно расширяет возможности подбора адекватного лечения.

1. Исследования дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и рибонуклеиновой кислоты (РНК): полимеразная цепная реакция (ПЦР); радиоактивная и флуоресцентная гибридизация гибрида; анализ биочипов; анализ полиморфных аллелей.

2. Исследования белков: иммуногистохимический анализ; иммуноферментный анализ; масспектрометрия.

Сегодня подобные маркерные исследования могут найти свое применение: а) в формировании групп риска развития тех или иных опухолевых заболеваний как в семьях с отягощенной онкологической наследственностью, так и спорадических форм; б) в качестве тестов для доклинической диагностики; в) при дифференциальной диагностике тех или иных гистологических форм;

г) с целью выявления метастазов и рецидивов первичного очага; д) для прогнозирования течения опухолевого процесса (скорости прогрессирования заболевания и уровня выживаемости больных); е) в оценке эффективности и коррекции проводимых лечебных мероприятий, в частности, воздействия химиотерапевтических агентов; ж) в разработке новых подходов к лечению онкологических больных методами гено- и сигналотерапии.

Поскольку кожные паранеоплазии являются следствием злокачественных новообразований внутренних органов и систем, их эффективное лечение приводит к стойкому исчезновению паранеопластического дерматоза. Ошибки же в диагностике паранеопластических дерматозов нередко ведут к неблагоприятным последствиям и даже гибели пациентов от злокачественных новообразований. В то же время следует учитывать, что при паранеопластических дерматозах продолжительность жизни больных может быть весьма ограничена, а злокачественное новообразование внутренних органов так и не удастся обнаружить. Затянувшиеся диагностические исследования могут отрицательно сказаться не только на сроке жизни, но и на ее качестве. Поэтому обследование больного должно быть не столько исчерпывающим, сколько эффективным, основанным на сборе подробного анамнеза, тщательном физикальном обследовании, продуманных лабораторных исследованиях. Итак, распознавание кожных паранеопластических симптомов и синдромов способствует онкологической настороженности клиницистов и при своевременном вмешательстве повышает выживаемость онкологических больных.

Вместе с определенными трудностями в постановке диагноза несомненным фактом остаётся отсутствие достаточно надежных методов лечения этого дерматоза, т.к. пациенты с паранеопластическим кожным зудом могут быть невосприимчивы к стандартному лечению. Учитывая тот факт, что постоянный, порой нестерпимый зуд причиняет значительные неудобства ничуть не меньшие, чем боль, вопрос поиска новых эффективных методов терапии является весьма актуальным.

Единственным средством излечения или уменьшения паранеопластического кожного зуда является радикальное лечение основного заболевания. При рецидиве или метастазировании опухоли зуд возобновляется или усиливается, как правило, в тех же областях, что и ранее. Он может быть единственным признаком реактивации опухоли и поэтому является важным симптомом.

В дополнение к стандартному, неспецифическому снимающему зуд лечению, такому как комплекс растворов, состоящих из химических агентов специально приготовленных для наружного применения, повышающих гидратацию и уменьшающих испарение с чувствительной и раздраженной кожи, можно использовать препараты для местного применения на основе камфоры, ментола, топических анестетиков (с анестезином, новокаином) и препараты на основе оксида цинка (каламин), 3-5% водным раствором уксуса, водно-спиртовыми растворами с однопроцентной салициловой кислотой, уротропино-тальковыми присыпками [4,8,9,10,11,12].

С целью улучшения качества жизни больных с кожным зудом перспективным в этом направлении является разработка новых медицинских, в том числе физиотерапевтических технологий, обладающих противозудным действием.

#### Литература

1. Абдурасулов, Д.М. Паранеопластические синдромы / Д.М. Абдурасулов. – М: Медицина, 1983. – 311 с.
2. Белоусова, Т.А. Современные представления о структуре и функции кожного барьера и терапевтические возможности его нарушений / Т.А. Белоусова, М.В. Горячкина // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 1.
3. Львов, А.Н. Современная диагностика аллергического контактного дерматита: возможности и перспективы / А.Н. Львов, О.Л. Иванов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2007. – № 3. – С. 17–22.
4. Селицкий, Г.Д. Современные защитные средства кожи и технологии инактивации профессиональных аллергенов / Г.Д. Селицкий, Н.И. Изомерова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2008. – № 3. – С. 25–30.
5. Клиническая дерматовенерология: в 2 т. / под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова. – М. : Геотар-Медиа, 2009. – Т. 2.
6. Шадыев, Х.К. Паранеопластические дерматозы (клинико-эпидемиологическое исследование) : дис. ... д-ра мед. наук / Х.К.

Шадыев. – М., 1985. – 229 с.

7. *Curth, H.O.* Skin lesions and internal carcinoma / H.O. Curth // Cancer of the skin: biology, diagnosis, management / ed. R. Andrade. – Philadelphia : Saunders, 1976.

8. *Demierre, M.F.* Mirtazapine and gabapentin for reducing pruritus in cutaneous T-cell lymphoma / M.F. Demierre, J. Taverna // J. Am. Acad. Dermatol. – 2006. – Vol. 55, N 3. – P. 543–544.

9. *Fleischer, A.B.* The clinical management of itching / A.B. Fleischer. – New York : Parthenon, 2000

10. Short-term glucocorticoid treatment compromises both permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity: inhibition of epidermal lipid synthesis accounts for functional abnormalities / J.S. Kao [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2003. – Vol. 120. – P. 456–464.

11. *Rubenstein, M.* Cutaneous manifestations of Hodgkin's disease / M. Rubenstein, M. Duvic // Int. J. Dermatol. – 2006. – Vol. 45, N 3. – P. 251–256.

12. Itch: scratching more than the surface / R. Twycross [et al.] // QJM. – 2003. – Vol. 96, N 1. – P. 7–26.

#### MODERN VIEWS ON PATHOGENESIS AND TREATMENT OF SKIN ITCH

A.S.DVORNIKOV, L.V. GILMANOVA, L.S. KRUGLOVA

*Dermatovenereological Specialized Clinic #1, Moscow*

Itching is considered as a clinical disease symptom or as an independent nosological unit. Itching as a dermatosis is the greatest difficulty in the tactics of diagnostics and treatment. The diagnostics of itch causes is based mainly on the method of exclusion all possible organic causes. Diagnostic procedures include detailed examination by oncologists, endocrinologists, gastroenterologists, neuropathologists and hematologists. Laboratory tests, thorax X-ray, clinical and biochemical blood tests and molecular markers are indispensable for studying the thyroid gland function. A special caution for clinicians is pruritus from the point of view of its possible relation with tumor progression, the so-called paraneoplastic pruritus.

**Key words:** skin itch, paraneoplastic skin itch, pathogenesis, treatment.

УДК 616.1/4-006-07(022)

#### СКЛЕРОДЕРМИЯ КАК БОЛЕЗНЬ, АССОЦИИРОВАННАЯ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

А.С. ДВОРНИКОВ\*

Ассоциация склеродермии и злокачественных опухолей являлась источником противоречий в течение последних лет. Некоторые механизмы взаимосвязи были предложены в более ранних публикациях. Проведенные долгосрочные исследования предполагают увеличенную частоту ассоциаций между склеродермией и онкологическими заболеваниями. Однако основные механизмы остаются не до конца изученными. В этой работе рассматриваются механизмы, описанные в более ранних работах, и обсуждается их возможное патогенетическое значение взаимосвязи склеродермии и злокачественных новообразований.

**Ключевые слова:** склеродермия, злокачественные новообразования, патогенез.

Одной из наиболее частых локализаций проявлений синдромов, ассоциированных со злокачественными заболеваниями, является кожа. Вероятно, это обстоятельство объясняется тем, что кожный покров наиболее полно осуществляет связь организма с внешней и внутренней средой и чутко реагирует на различные внутренние патологические изменения. В связи с этим актуально высказывание А.Г. Полотебнова: «Кожные болезни не есть мох, обрастающий гранит».

Склеродермия – системное прогрессирующее поражение соединительной ткани с преобладанием фиброзно-склеротических и сосудистых нарушений по типу облитерирующего эндартериолита с распространенными васопластическими изменениями, развивающимися преимущественно в коже и подкожной клетчатке [1,2].

Локализованная склеродермия (ЛС) и системная склеродермия (ССД) рассматриваются, как разновидности одного свое-

образного аутоиммунного патологического процесса, что подтверждается односторонностью метаболических нарушений, патогистологическими изменениями кожи при этих формах заболевания.

Хотя вопрос, о возможности трансформации локализованного процесса в системный остается открытым, при определенных обстоятельствах эти два процесса могут сочетаться. Отмечались случаи одновременного течения системной и локализованной склеродермии, а также идиопатического возникновения локализованной склеродермии при системной склеродермии [6].

В настоящее время нет единого мнения о том, что склеродермию следует относить к паранеопластическому синдрому. Некоторые авторы считают, что увеличения риска развития рака у больных с локализованной склеродермией нет [13].

Но при системном процессе, те же авторы, ссылаясь на другие исследования, указывают на наличие связи с различными злокачественными опухолями, наиболее часто сочетающихся с раком легких.

В последние годы проведено большое количество исследований на тему зависимости склеродермии и злокачественных новообразований. Возможно, одним из факторов провоцирующих нетипичное течение склеродермии является неоплазия. Также возможно, что и сама склеродермия может являться паранеопластическим синдромом, или заболеванием, ассоциированным со злокачественным новообразованием.

G. Mittal, P. Maddison и W. Williams описали случай генерализованной ЛС у женщины с ССД, у которой впоследствии диагностирован внутрипротоковый рак молочной железы. Редкий случай сочетания системной и локализованной склеродермии, возможно, был обусловлен именно наличием скрыто-развивающегося рака. На фоне лечения после левосторонней мастэктомии с подмышечной лимфодиссекцией и химиотерапии состояние патологических очагов на коже улучшилось [11].

Шведские исследователи подтвердили, что риск неоплазии выше у пациентов с системной склеродермией, чем у пациентов с локализованной склеродермией [15].

По наблюдениям V. Artinian риск развития неходжкинской лимфомы у пациентов с ССД выше почти в 3 раза, чем в популяции [5].

Другие сообщения о злокачественных новообразованиях у этих пациентов указывают на базальноклеточный или плоскоклеточный рак кожи [15] и злокачественное заболевание языка [7].

Рак легких – спорный случай, так как он может быть поздним осложнением ССД и, как правило, связан с пульмональным фиброзом, при котором происходит много циклов повреждений и репарации в результате воспаления, что и ведет к образованию неоплазии [5].

Существуют исследования, доказывающие наличие зависимости увеличения риска развития рака молочной железы у больных с системной склеродермией на ранних стадиях заболевания, и это может рассматриваться, как редкий паранеопластический синдром у некоторых женщин с раком этой локализации.

В то же время эпидемиологическое исследование, основанное на обследовании 65 женщин и 57 ранее описанных случаях, в котором рассматривались системная и локализованная формы склеродермии подтверждает, что больные со склеродермией обеих форм имеют повышенный риск развития рака молочной железы. В большинстве случаев системная склеродермия выявлялась до диагностики рака молочной железы, локализованная форма склеродермии диагностировалась после обнаружения онкопатологии [8].

Выделяют также два синдрома, при которых у пациентов присутствуют признаки поражения кожи, подобные склеродермии: POEMS-синдром и синдром Вернера. POEMS-синдром представляет собой редко – встречающуюся форму плазмоцитарной дискразии в сочетании с полинейропатией, органомегалией, эндокринопатией, моноклональной гаммапатией и склеродермой. Синдром Вернера относят к редким аутоиммунным рецидивным заболеваниям, проявляющимся ювенильной катарактой, склеродермоподобным поражением кожи, ускоренным старением и частыми случаями неоплазии. Такие синдромы должны наводить врача на мысль о возможности наличия скрытого онкологического процесса [9].

Существующая зависимость между обсуждаемыми заболеваниями стала интересной темой для дискуссий. Сегодня увеличение подобных случаев подтверждается долгосрочными иссле-

\* Кожно-венерологический клинический диспансер №1 Департамента здравоохранения города Москвы, 119071, Москва, Ленинский пр-т, д.17, тел.: 8-926-237-54-12