



Доц. Е.І. Саріан

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Кафедра дерматовенерологии

Паранеопластические дерматозы в практике интерниста

Злокачественные новообразования являются одной из самых частых причин заболеваемости и смертности. Ежегодно в мире регистрируется около 10 млн. новых случаев этих заболеваний, из них более половины пациентов погибают. Слабая онкологическая настороженность и недостаточная осведомленность врачей в отношении ранних симптомов злокачественных новообразований приводят к тому, что 70% больных поступает в онкологические стационары с распространенным опухолевым процессом [1, 2]. Раннее выявление злокачественных опухолей является одной из актуальных задач современной медицины. Неоплазии различной локализации могут проявляться неспецифическими признаками со стороны различных органов и систем иногда задолго до появления местной симптоматики, ошибочно трактуются как самостоятельные заболевания кожи, суставов, почек и проч. С одной стороны, это приводит к неоправданной терапии, с другой — задержке онкологического поиска и несвоевременной (поздней) диагностике опухоли, при этом пациент не получает адекватной терапии, что ухудшает прогноз.

Паранеопластические синдромы (ПНС) — клинические системные проявления злокачественной опухоли, возникающие на расстоянии от первичного очага вследствие биохимических, гормональных, метаболических и других нарушений, индуцированных опухолью и при этом не являющиеся следствием метастазирования или прорастания [1, 3]. Анализ публикаций свидетельствует, что у 15—63% больных злокачественными опухолями обнаруживаются те или иные ПНС, из которых около 70% составляют изменения кожи [4, 5, 6].

Первые публикации французского терапевта А. Труссо (A. Trousseau, 1861), австрийского дерматолога Ф. Гебра (F. Gebra, 1868) о связи неонкологических заболеваний и злокачественных опухолей появились более 150 лет назад. Связь кожного зуда со злокачественными опухолями впервые устано-

вил французский дерматолог Ж. Дарье (J. Darier) в 1896 г. Термин «ПНС» введен в медицинскую практику в 1948 г. Наличие злокачественной опухоли является неперенным условием возникновения ПНС, некоторые синдромы могут быть единственным проявлением опухоли или рецидива заболевания, предполагать метастазирование опухоли или ее распространение. Хронология возникновения ПНС по отношению к появлению локальных симптомов первичной опухоли может быть различной. Около 15% пациентов имеют ПНС при начальной постановке диагноза опухолевого заболевания, более чем у 50% больных этот синдром развивается в течение онкологического процесса, но в большинстве случаев появляется на поздних стадиях болезни. Обычно ПНС ассоциируется с плохим прогнозом, его регресс свидетельствует об «ответе» опухоли на лечение (хирургическое удаление, химиотерапия). Возможно сочетание нескольких ПНС с различными клинико-лабораторными проявлениями, что усложняет диагностику и своевременное распознавание опухоли [2].

В учении о паранеоплазиях остается еще много спорных и неясных вопросов, касающихся не только этиологических факторов и механизмов развития, но и бесспорности самого факта отнесения ряда заболеваний в разряд потенциально паранеопластических заболеваний.

Существует несколько гипотез относительно патогенеза ПНС: 1. Опухолевая ткань представляет собой «ловушку» для метаболитов (азота, глюкозы, липидов, витаминов и т. д.). Длительное ее функционирование изменяет биохимический обмен в организме, истощая ресурсы здоровых тканей, их функциональную активность. Происходит воздействие на организм секретированных опухолью биологически активных белков или полипептидов, факторов роста, цитокинов, простагландинов, эмбриональных (раково-эмбрионального антигена, или фетопротеина α) и других протеинов, таких как иммуноглобули-

ны. 2. Сходство антигенов опухоли и здоровых тканей вызывает реакцию гуморального и клеточного иммунитета, способствует развитию аутоиммунных сдвигов. Энзимы или другие продукты, в норме отсутствующие в кровяном русле, но циркулирующие в условиях патологической васкуляризации опухоли или при разрушении базальных мембран, вызывают развитие антигенных реакций, не соответствующих нормальным физиологическим функциям. 3. Опухолевые клетки вырабатывают биологически активные вещества и гормоны, что ослабляет чувствительность тканей-мишеней к гормональному воздействию и приводит к расстройству эндокринной регуляции. Образуются эктопические рецепторы или конкурентно блокируется действие нормальных гормонов биологически неактивными гормонами, продуцированными опухолью. 4. Известно более 200 наследственных синдромов, предрасполагающих к развитию неопластических процессов [1, 2, 7, 8].

В последние годы выявляется все больше случаев, когда заболевания кожи, считавшиеся ранее самостоятельными, свидетельствуют о наличии опухолевых изменений внутренних органов [9]. Для своевременной диагностики онкологических заболеваний практикующим врачам важно знать дерматологические маркеры злокачественных опухолей, к которым в первую очередь относятся разнообразие по клиническим проявлениям паранеопластические дерматозы (ПНД). Кожные симптомы нередко (в каждом третьем-пятом случае) могут быть первым проявлением опухоли, иногда даже единственными признаками, указывающими на злокачественное новообразование задолго до его клинической манифестации. Поражения кожи и злокачественные новообразования могут следовать друг за другом после некоторого промежутка времени или развиваться одновременно [5, 6]. Развитие ПНД нельзя объяснить прямым влиянием опухоли или метастазов (например, компрессией, вторичными воспалительными изменениями). Знание в полной мере проявлений ПНД поможет в своевременной диагностике злокачественных опухолей.

К настоящему времени известно более 70 заболеваний кожи и ее придатков, наблюдающихся у онкологических больных. Кожа — многофункциональный орган, который осуществляет связь организма человека с внешней средой, чутко реагирует на различные патологические изменения, в том числе процесс опухолевого роста во внутренних органах. В настоящее время не существует единой классификации кожных форм ПНС. ПНД различаются по этиологии, частоте и клиническим проявлениям. Наиболее часто поражения кожи проявляются в виде пигментации, нарушений кератинизации, буллезных высыпаний и доброкачественных новообразований. Напоминая известный дерматоз, они всегда имеют особенности клинической картины, отличаются резистентностью к лечению и нередко имеют распространенный характер [4, 6, 10].

Несмотря на большое количество работ по данной проблеме, описаны немногочисленные случаи соче-

тания дерматозов с опухолями, проведены скрининговые обследования больных с кожными заболеваниями (дерматомиозит, гиперкератоз кожи локтей и коленей, пузырьчатка и др.) [7, 11, 12]. В ряде случаев ПНД может являться первым клиническим проявлением злокачественной опухоли. Иногда его характер позволяет заподозрить локализацию опухоли, так как определенный тип злокачественных опухолей ассоциируется со специфическим поражением кожи, например, аденокарцинома — с черным акантозом или эритемой Гаммела.

В 1976 г. Н. Curth предложены оригинальные критерии, согласно которым может быть оценена причинная связь между дерматозом и злокачественным новообразованием внутреннего органа: 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 возобновлению кожных признаков и симптомов [1, 4].

Большинство авторов выделяют облигатные, факультативные и вероятные ПНД, в зависимости от частоты их выявления при злокачественных новообразованиях внутренних органов [5, 6, 9].

Облигатные поражения кожи (черный акантоз, круговидная эритема Гаммела, акрокератоз Базекса, приобретенный гипертрихоз пушковых волос, приобретенный ихтиоз) всегда или наиболее часто сопутствующие опухолям внутренних органов (45—85% случаев). Факультативные паранеоплазии реже сочетаются с опухолями внутренних органов, но чаще, чем в популяции (20—40%). К ним относятся дерматомиозит, мигрирующий тромбофлебит, кольцевидная эритема Дарье, зуд кожи, паранеопластическая пузырьчатка, герпетиформный дерматоз Дюринга, субкорнеальный пустулезный дерматит, опоясывающий лишай, узелковый панникулит, расстройства пигментации. Вероятные паранеоплазии указывают на возможность рака внутренних органов в отдельных случаях (пруригинозный симптомокомплекс, пузырьные дерматозы, синдром Лезера-Трела, эритродермия, пурпура, острые и подострые эритемы, крапивница, псевдосклеродермия, ладонно-подошвенная кератодермия, гангренозная пиодермия, диффузная пигментация). Вероятные ПНД чаще развиваются у больных пожилого возраста, при атипичном и прогрессивном течении дерматоза с частыми тяжело протекающими рецидивами, отсутствием эффекта от общепринятых методов терапии.

Среди облигатных ПНД наибольшее клиническое значение имеют черный акантоз, синдром Базекса (псориазиформный акрокератоз), мигрирующая гирляндобразная эритема Гаммеля (круговидная эритема), приобретенный ихтиоз.

Классическим ПНД считают **злокачественный акантоз** (*acanthosis nigricans maligna*, пигментно-сосочковая дистрофия кожи, папиллярно-пигментная дистрофия), характеризующийся наличием гиперпигментированных (от серо-кофейного до черного цвета), утолщенных участков кожи бархатистой

текстури. Впервые на связь черного акантоза и рака внутренних органов указал в XIX в. Ж. Дарье.

Точный патофизиологический механизм развития злокачественного акантоза четко не определен. Считается, что цитокины, продуцируемые неопластическими клетками в избыточном количестве — трансформирующий фактор роста (TGF) α , инсулиноподобный фактор роста (IGF)-1, фактор роста фибробластов (FGF) и меланоцитстимулирующий гормон α взаимодействуют с рецепторами на поверхности эпидермальных клеток.

Процесс локализуется преимущественно на задней поверхности шеи, в подкрыльцовых впадинах, локтевых сгибах, бедренно-паховых складках, вокруг пупка, ануса, на наружных половых органах. Кожный рисунок усиливается, поверхность приобретает складчатость или покрывается папилломатозными разрастаниями высотой до 0,5—0,8 см, нередко отмечается зуд. Приблизительно у половины пациентов имеют место сосочковые разрастания на слизистых оболочках полости рта, половых губ. Черный акантоз иногда появляется за несколько лет до других симптомов злокачественного новообразования, почти у 30% пациентов предшествует клиническим признакам злокачественной опухоли. Дерматоз является неблагоприятным прогностическим симптомом, так как в большинстве случаев возникает уже в период метастазирования. По разным данным, после проявления первых кожных изменений 50% пациентов погибают в течение 9 мес., 75% — в течение 1,5 лет и почти 90% — в сроки до 2 лет. Удаление опухоли иногда приводит к исчезновению *acanthosis nigricans*.

Заболевание не имеет четкой органоспецифичности, однако отмечено, что черный акантоз развивается чаще при интраабдоминальных опухолях, в частности при раке желудка (до 55—81%). Описаны также случаи акантоза при раке яичников, кишечника, легких, мочевого пузыря и др. Отмечена корреляция между выраженностью проявлений черного акантоза и распространенностью опухоли [13].

Акрокератоз паранеопластический (синдром Базекса) впервые описан в 1965 г. Характеризуется эритематозно-сквамозными очагами поражения акральной локализации (кисти и стопы), развивается преимущественно у мужчин старше 40 лет.

Патофизиология процесса окончательно не изучена. Сходство антигенов опухоли и компонентов эпидермиса, базальной мембраны вызывают реакции гуморального иммунитета с синтезом антител, направленных против собственной кожи. Кроме этого, опухоль синтезирует факторы роста, приводящие к усиленной дифференцировке эпидермальных клеток. Синдром наследуется по доминантному и ауто-сомно-доминантному типу. Генотип, по-видимому, сцеплен с полом. Генетическая восприимчивость к этому дерматозу определяется наличием в HLA антигенов A3 и B8 [14].

Патогенез заболевания связывают со злоупотреблением алкоголем, курением, эндокринными и метаболическими нарушениями, изменениями симпатической нервной системы и иммунными нарушениями.

Клиническим проявлениям заболевания обычно предшествует (на месяцы или даже годы вперед) рак предстательной железы (с метастазами в лимфатические узлы шеи и средостения), верхних дыхательных путей, верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), полости рта, языка, губ [15].

Кожные изменения при акрокератозе Базекса развиваются постепенно. Первоначально появляется застойная эритема с фиолетовым оттенком и незначительное шелушение на коже носа, по краям ушных раковин, на кончиках кистей (ладони), стоп (подошвы). Сыпь располагается симметрично, постепенно становится генерализованной, возникают дистрофия ногтей, паронихии. Изменения кожи лица могут носить экзематозный характер или напоминать красную волчанку, в то время как высыпания на акральных участках имеют сходство с псориазом [10]. В ряде случаев вначале псориазиформные очаги располагаются на тыле кистей и стоп, а позже — в области ладоней, подошв, коленных и локтевых суставов, спинке носа, завитках ушных раковин. При синдроме Базекса также нередки гипотрихоз, фолликулярная атрофия, невусы, базалиомы, милиумы, мелкие пигментные пятна, изменения ногтевых пластинок.

Эритема мигрирующая гирляндобразная Гаммела (*erythema gyratum repens*, кольцевидная эритема Гаммела) впервые описана J. Gammel в 1952 г. у женщины, страдающей раком молочной железы с метастазами и распространенными, специфичными для дерматоза поражениями кожи, напоминающими рисунок на срезе дерева.

В основе этой разновидности ПНД лежат, вероятно, иммунные механизмы поскольку терапевтическая иммуносупрессия способствует разрешению эритемы. Подтверждением этому является отложение иммунных комплексов и компонента комплемента C₃ на базальной мембране кожи, определяемые прямой иммунофлюоресценцией [16].

Наблюдается чаще за несколько месяцев (иногда за 2—4 года) до клинических проявлений онкологического заболевания, первые элементы появляются обычно на лице, а затем распространяются на кожу туловища, проксимальных отделов конечностей в виде причудливых фигур, колец, гирлянд быстро перемещающихся по коже. Ассоциируется с аденокарциномой желудка, молочной железы, легкого.

Приобретенный пушковый гипертрихоз в три раза чаще развивается у женщин, характеризуется быстрым или внезапным (иногда за одну ночь) ростом (до 2,5 см в неделю) на обширных поверхностях кожи длинных тонких пушковых волос до 10-15 см длиной, которые замещают не только нормальные, но и первичные пушковые волосы на лбу и щеках, а также вторичные пушковые волосы на облысевшей голове. Во всех случаях заболевания волосы любого типа замещаются волосами, имеющими характерные признаки пушковых волос плода.

Степень и распространенность изменений волос по типу пушковых значительно варьируют, в начале заболевания пушковые волосы могут расти только

на лбу и висках. Пушковые волосы появляются за несколько недель, а иногда несколько лет до выявления заболевания. Может развиваться даже у подростков как предвестник злокачественного новообразования желудочно-кишечного тракта, карциноида, рака легкого, молочной железы, желчного пузыря, тела матки, мочевого пузыря.

Полагают, что биохимические или эндокринные факторы не принимают участия в развитии гипертрихоза, в отличие от факторов роста (FGF) и некоторых белков (β -катенин), секретируемых опухолевыми клетками и ускоряющих рост пушковых волос [6].

Среди ихтиозов особое место занимает **приобретенный ихтиоз**, который чаще всего развивается как ПНД, в 70% случаев связанный с лимфогранулематозом (болезнью Ходжкина). Реже приобретенный ихтиоз сопутствует неходжкинским лимфомам, саркоме Капоши, лейомиосаркоме, раку молочной железы, легких, яичников и шейки матки [17]. Патогенез паранеопластического ихтиоза связывают с высвобождением трансформирующего фактора роста α , ответственного за пролиферацию восприимчивых к нему эпителиальных клеток. Заболевание проявляется в более позднем возрасте, чем вульгарный ихтиоз, и имеет сходные с ним клинические и гистологические признаки.

Среди факультативных паранеоплазий в практике чаще встречаются дерматомиозит, мигрирующий тромбофлебит, кольцевидная эритема Дарье, генерализованный зуд кожи, паранеопластическая пузырчатка, герпетиформный дерматоз Дюринга.

Среди больных **дерматомиозитом** в 10-30% случаев дерматоз является паранеопластическим процессом, в возрасте старше 40 лет — до 50%. Дебютирует обычно после 40—50 лет, женщины болеют чаще. Болезнь начинается с мышечной слабости (50% случаев), поражений кожи (25%), болей в суставах и мышцах (15%), общих явлений (8%). Первый признак — снижение силы в пораженных мышцах плечевого пояса и плеча, тазового пояса и бедра, затем — атрофия мышц. На коже появляются эритема (от яркой до пурпурно-лиловой) на лице, передней поверхности шеи к разгибательной поверхности конечностей и отёки восковидной окраски. Параорбитальные отёки напоминают таковые при болезнях почек, отёке Квинке. Также наблюдается гиперпигментация, телеангиэктазии, кровоизлияния, атрофия, воспалительные изменения. Нередко клинически и рентгенологически определяют кальциноз поперечнополосатых мышц, особенно у молодых. Также отмечается дисфагия, дисфония, недостаточная вентиляция легких; сердечные симптомы.

У 2/3 больных с паранеопластическим дерматомиозитом симптомы дерматомиозита предшествуют симптомам злокачественной опухоли и у 1/3 — проявляются вслед за клинической картиной бластоматоза. Удаление опухоли нередко приводит к исчезновению дерматомиозита, но возобновление дерматомиозита после операции указывает на рецидив основного заболевания. Паранеопластический дерматомиозит наблюдается при раке лёгкого, желуд-

ка, яичников, молочной железы, простаты, прямой кишки, шейки матки, щитовидной железы, миеломной болезни, лимфогранулематозе, тимоме, меланоме, саркоме Капоши, остром и хроническом лейкозе, ретикуло- и лимфосаркоме.

Общепринято мнение, что именно профессор парижского университета А. Труссо первым распознал связь между раком и тромботическими осложнениями. В его работе повторяющиеся тромботические эпизоды описаны как первые симптомы скрыто протекающего и не выявленного роста злокачественной опухоли, значительно опережающие клинические проявления новообразования, причем течение тромбофлебита в этих случаях имеет ряд особенностей — процесс склонен к мигрированию, протекает со слабо выраженной воспалительной реакцией, часты эмболии [18].

Центробежная кольцевидная эритема Дарье как паранеопластический процесс встречается у больных после 50 лет, одинаково часто у мужчин и женщин. Заболевание развивается остро, но длится много месяцев и даже лет, начинаясь с появления шелушащихся отечных пятен желтовато-розового или красного цвета. В дальнейшем процесс проявляется множеством эритематозных элементов кольцевидной формы с уртикарным краем и более бледным центром. Нередко отдельные высыпания сливаются, образуя групповые очаги поражения с причудливой формой по краю большого эритематозного пятна.

В большинстве случаев кольцевидная центробежная эритема Дарье ассоциируется с аденокарциномой желудка, молочной железы, раком легкого, с миелолифолиферативными заболеваниями. Успешное лечение злокачественного процесса приводит к разрешению высыпаний.

Особое место в группе факультативных паранеоплазий занимает так называемый **паранеопластический кожный зуд**, клиническая картина которого достаточно гетерогенна. Возникновение беспричинного кожного зуда, плохо поддающегося лечению, у больных старше 50 лет требует тщательного онкологического обследования. Частота зуда при онкологических заболеваниях, по данным различных авторов, составляет 5—29% [19]. Наиболее характерной для паранеопластического зуда является локализация на открытых участках тела, либо нижних конечностях. Зуд чаще появляется внезапно и бывает различной интенсивности, может быть универсальным или локальным. Ограниченный (локальный — перианальный, зуд вульвы, зуд волосистой части головы) торпидно протекающий кожный зуд, как правило, бывает не связан с опухолью какой-то определенной локализации, но некоторые авторы указывают на возможность такой топографической связи. В некоторых случаях при распространенном опухолевом процессе отмечается длительно продолжающийся зуд голеней, внутренней поверхности бедер, верхней половины туловища и разгибательных поверхностей верхних конечностей. При длительном и интенсивном зуде появляются расчесы кожи, ногти приобретают повышенный блеск (симптом «полирован-

ных» ногтей), обусловленный постоянным трением ногтевых пластин. Несмотря на то, что кожный зуд встречается при разнообразных неопухолевых заболеваниях (холестаз, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность и др.), наличие беспричинного кожного зуда, особенно в пожилом и старческом возрасте, требует исключения опухолевого процесса.

Очень важным для диагностики может быть кожный зуд, возникающий при опухолях легкого, поджелудочной железы, шейки матки, надгортанника, молочной железы, желудочно-кишечного тракта, простаты, мозга, саркоме костей и опережает клинические проявления злокачественных новообразований на срок от 2 до 12 лет.

Дополнительными критериями дифференциальной диагностики являются отягощенная наследственность по злокачественным опухолям, регистрируемая у половины больных с паранеопластическими изменениями кожи, клинические проявления синдрома общей интоксикации, стойкие отклонения в картине периферической крови «неясной» этиологии (повышение СОЭ, лейкоцитоз, гиперфибриногенемия, эозинофилия).

Выделяют особую форму пузырчатки — **паранеопластический пемфигус**, при котором могут сочетаться клинические признаки акантолитической пузырчатки и многоформной экссудативной эритемы. Паранеопластическая пузырчатка относится к группе аутоиммунных пузырных дерматозов, составляет 3—5% всех пемфигусов, возникает одинаково часто у мужчин и женщин 45—70 лет, характеризуется поражением слизистых оболочек, полиморфными высыпаниями на коже [20].

Точная этиология заболевания неизвестна. Считается, что иммунологический дерегуляция противоопухолевых антител приводит к синтезу аутоантител, которые связываются с белками эпидермиса (семейство плакинов), присутствующими в десмосомах и гемидесмосомах, ответственных за клеточную адгезию [11]. При паранеопластической пузырчатке вырабатываются аутоантитела Ig G к энвоплакину, десмоглеину 1, десмоглеину 3, BP 230.

Клинические проявления паранеопластического пемфигуса могут возникать на любом этапе развития опухоли, после ее удаления дерматоз, как правило, полностью регрессирует и появляется вновь при метастазировании. Кожные высыпания представлены напряженными пузырями, крупными бляшками с центральными пузырями, лихеноидными папулами. В верхних отделах грудной клетки и спине наблюдается сливная эритема. Единственными проявлениями заболевания, отличающими его от вульгарной пузырчатки, могут быть лихеноидные папулы, возникающие иногда перед появлением пузырей или одновременно с другими признаками пузырчатки. Пузыри и лихеноидные папулы на ладонях и подошвах — характерные признаки этого дерматоза. Вульгарная пузырчатка отличается монотипным характером высыпаний, первичные элементы представлены пузырями, которые никогда не

локализуются на ладонях и подошвах. Паранеопластическая пузырчатка чаще отмечается при лимфо-пролиферативных заболеваниях, но возможна и при других опухолях (карцинома почки, рак легкого, рак молочной железы). Клинические проявления могут возникать на любом этапе развития опухоли.

Герпетиформный дерматит Дюринга относится к группе так называемых пузырных (везикулезно-буллезных) дерматозов. Клинически характеризуется полиморфными высыпаниями на эритематозном фоне в виде узелков, пятен, волдырей, пузырьков, которые группируются в очаги, образуя иногда причудливые фигуры. Высыпания сопровождаются сильным зудом и локализуются преимущественно на симметричных участках сгибательной поверхности конечностей, плечах и туловище. Характерно обострение высыпаний при смазывании кожи йодсодержащими препаратами. Дерматит Дюринга может наблюдаться при многих злокачественных опухолях различной локализации, чаще при лимфомах.

При злокачественных опухолях в отдельных случаях вероятно развитие пузырных дерматозов, эруптивного кератоза, эритродермии, пурпура, острые и подострые эритемы, ладонно-подошвенная кератодермия, гангренозная пиодермия и т.д.

Буллезный пемфигоид ассоциируют с хориокарциномой, встречающаяся в молодом возрасте. Однако буллезный пемфигоид, главным образом, поражает людей пожилого возраста, которые более склонны к возникновению развитию злокачественных опухолей в связи с возрастом. Исследования показывают, что у пациентов с буллезным пемфигоидом обнаруживаются рак гортани, легких, молочной железы, щитовидной железы, кожи, желудка, кишечника, почек, мочевого пузыря, предстательной железы, эндометрия и шейки матки, опухоли мягких тканей, лимфо-пролиферативные заболевания.

Также к факультативным паранеоплазиям относят **синдром Лезера-Трела** (кератоз эруптивный себорейный), характеризующийся внезапным появлением у лиц старше 60 лет себорейных кератом, быстрым увеличением их количества и размера, что в 70% случаев сочетается с онкологической патологией — раком предстательной железы, желудка, бронхов, матки, молочных желез, легкого, а также со злокачественными лимфомами, меланомой [21].

Точная патофизиология синдрома остается неизвестной. Неопластические клетки могут секретировать факторы, подобные эпидермальному фактору роста α , стимулирующие рост кератиноцитов. У больных выявлены более высокие уровни эпидермального фактора роста α и IGF-1 в крови, TGF- α в моче.

Высыпания, клинически и гистологически идентичные сенильному себорейному кератозу, обычно локализуются на спине, груди, конечностях. Клиническая картина может быть пестрой из-за вкрапленный актинического кератоза, лентицинозных пятен, гемангиом [3]. Кожные проявления возникают до 1 года или после обнаружения злокачественного новообразования, которое имеет агрессивное течение.

Продолжительность жизни пациентов с синдромом Лезера-Трела короткая и составляет 10—12 мес.

Гангренозной пиодермией в дерматологии называют хронический, прогрессирующий некроз кожных покровов, имеющий неясную этиологию. Гангренозная пиодермия нередко развивается на фоне сопутствующих хронических заболеваний, в частности, на фоне неспецифического язвенного колита. Это заболевание, особенно поверхностная и буллезная формы, ассоциируется с миелопролиферативными процессами, включая острый и хронический миелолейкоз, острый лимфолейкоз, миелоидную метатлазию, эритремию, миеломную болезнь.

Дерматоз	Наиболее частая локализация опухоли
Акрокератоз Базекса	Дыхательный и пищеварительный тракт (полость рта, гортань, глотка, трахея, пищевод, легкие)
Гангренозная пиодермия	Миелодиспластический синдром, миелома, лейкомия
Дерматомиозит	Яичники, бронхи, легкие
Лезера-Трела синдром	Желудок, кишечник
Приобретенный пушковый гипертрихоз	Кишечник, легкие, молочная железа
Паранеопластический пемфигус	Неходжскинская лимфома, хроническая лимфоцитарная лейкомия, тимома, болезнь Кастельмана
Кератодермия ладонно-подошвенная	Пищевод
Черный акантоз злокачественный	ЖКТ (желудок)
Эритема мигрирующая Гаммела	Легкие, пищевод, молочная железа

Представленные ассоциации ПНД с наиболее частыми системными неоплазмами представлены в таблице 1.

Для изучения кожных ПНС перспективным представляется применение масс-спектроскопических методов анализа белков. Исследование молекулярных изменений при различных патологических состояниях человека позволит определять не только наличие или отсутствие конкретного онкологического заболевания, проводить дифференциальную диагностику, но и в ряде случаев прогнозировать течение болезни [5].

Раннее выявление ПНД будет способствовать диагностике злокачественных опухолей на начальных стадиях, что очень важно в связи с ростом заболеваемости в последние годы. При изменении клинической картины дерматоза у пациента в возрасте 40-70 лет, учащении рецидивов и увеличении площади поражения кожи, отклонениях в клиническом и биохимическом анализах крови целесообразно проведение обследования в течение первых 6 месяцев для выявления этиологических факторов. Особое внимание следует уделять группе онкологического риска, включающей больных среднего и пожилого возраста с дерматозами, торпидными к обычным методам лечения.

Выявление онкологической патологии определяется не только своевременным обращением пациентов, скрининговыми обследованиями, но и онконастороженностью врачей всех специальностей, особенно врачей первичного звена здравоохранения — врачей общей практики, терапевтов, педиатров. Знание клинических проявлений ПНД поможет в ранней диагностике злокачественных опухолей.

Список использованной литературы

1. Александрова, Р. А. Паранеопластические синдромы как манифестация клинических проявлений злокачественной опухоли [Текст] / Р. А. Александрова // Новые Санкт-Петербург. врач. вестн. — 2017. — № 5. — С. 54—61.
2. Черенков, В. Г. Онкология [Текст] : учеб. / В. Г. Черенков. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 512 с.
3. Деревянкин, Ю. С. Паранеопластические синдромы [Текст] : руководство для врачей / Ю. С. Деревянкин, Ю. А. Терещенко. — Красноярск : Кредо, 2003. — 46 с.
4. Болотная, Л. А. Паранеопластические синдромы [Текст] / Л. А. Болотная, И. М. Сербина // Междунар. мед. журн. — 2008. — № 3. — С. 86-90.
5. Головахина, Д. К. Дерматологические маркеры злокачественных опухолей: метастазы в кожу, преинвазивные и паранеоплазии (клинико-диагностические особенности) [Текст] / Д. К. Головахина, К. Н. Головахин, И. В. Загашвили // Воен. мед. — 2015. — № 2. — С. 95—101.
6. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates / J. A. Silva, K. S. Mesquita, A. C. Igreja et al. // An. Bras. Dermatol. — 2013. — Vol. 88, № 1. — P. 9—22.
7. Кератодермии как паранеопластический синдром / О. Ю. Олисова, Н. П. Теплюк, О. В. Грабовская и др. // Рус. мед. журн. — 2016. — № 10. — С. 654—656.
8. Cutaneous manifestations of internal malignancy [Text] / B. D. Ehst, K. Minzer-Conzetti, A. Swerdlin, D. S. Devere // Curr. Probl. Surg. — 2010. — Vol. 47, № 4. — P. 384—395.
9. Винник, Л. Ф. Доброкачественная полинеоплазия и паранеоплазия кожи — важный резерв ранней диагностики злокачественных новообразований внутренних органов [Текст] / Л. Ф. Винник // Амбул. хир. — 2008. — № 2. — С. 16—19.
10. Tüzün, Y. Acrally distributed dermatoses [Text] / Y. Tüzün, R. Wolf // Clinics. Dermatol. — 2017. — Vol. 35, № 3. — P. 1—2.
11. Paraneoplastic pemphigus: insight into the autoimmune pathogenesis, clinical features and therapy [Text] / G. Paolino, D. Didona, G. Magliulo et al. // Int. J. Mol. Sci. — 2017. — Vol. 18. — P. 25-32; doi:10.3390/ijms18122532
12. Tirado-Sánchez, A. Paraneoplastic Pemphigus. A Life-Threatening Autoimmune Blistering Disease [Text] / A. Tirado-Sánchez, A. Bonifaz // Actas. Dermo-Sifiliográficas. — 2017. — Vol. 108, № 10. — P. 902—910.
13. Сарикебян, Э. К. Паранеопластический черный акантоз у больных первично-множественным метастатическим раком [Текст] / Э. К. Сарикебян, А. Г. Зубовская // Рос. журн. кожн. вен. болзн. — 2016. — № 4. — С. 196-199.
14. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) [Text] / M. S. Ljubenovic, D. V. Ljubenovic, I. I. Binic et al. // Indian. J. Dermatol. Venereol. Leprol. — 2009. — Vol. 75. — P. 329-334.

15. Акрокератоз псориазиформний Базекса, асоційований з раком сигмовидної кишки [Текст] / Н. А. Сычева, Л. А. Фаустов, П. С. Осмоловская, Ф. А. Псавок // *Клин. дерматол. венерол.* — 2016. — № 6. — С. 116-119.
16. De La Torre-Lugo, E. M. Erythema gyratum repens [Text] / E. M. De La Torre-Lugo, J. L. Sanchez // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2011. — Vol. 64, № 8. — P. 89-90.
17. Ихтиоз, розвинутий на фоні лимфогранулематоза [Текст] / В. А. Молочков, А. А. Прокофьев, Т. Е. Сухова, М. А. Бобров // *Рос. журн. кожн. вен. болезн.* — 2014. — № 4. — С. 21—23.
18. Синдром Труссо: сучасний погляд на проблему [Текст] / А. В. Воробьев, А. Д. Макацария, А. М. Чабров, А. А. Савченко // *Журн. акуш. женск. болезн.* — 2015. — Т. LXIV, вып. 4. — С. 122—125.
19. Дворников, А. С. Современный взгляд на патогенез и лечение кожного зуда [Текст] / А. С. Дворников, Л. В. Гильманова, Л. С. Круглова // *Вестн. новых мед. техн.* — 2011. — Т. XVIII, № 2. — С. 417—419.
20. Потекаев, Н. С. Аутоиммунные буллезные дерматозы как паранеопластический процесс [Текст] / Н. С. Потекаев, Н. П. Теплюк, Т. А. Белоусов // *Экспер. клин. дерматокосметол.* — 2012. — № 4. — С. 41—45.
21. Синдром Лезера-Трела у больной меланомой [Текст] / Ю. Э. Русак, Е. Н. Ефанова, Е. В. Павлова и др. // *Клин. дерматол. венерол.* — 2017. — № 4. — С. 26—30.

Паранеопластичні дерматози в практиці інтерніста

Доц. О.І. Саріан

Харківська медична академія післядипломної освіти

В статті наведено відомості про механізми розвитку, клінічні різновиди облігатних, факультативних та імовірних паранеопластичних дерматозів як проявів паранеопластичного синдрому, важливості їх ранньої діагностики

Ключові слова: паранеопластичні дерматози, патогенез, клінічні прояви, діагностика.

Paraneoplastic dermatosis in the internist practice

Ass. prof. O.I. Sarian

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

The article presents information on the mechanisms of development, clinical variety of obligatory, facultative and probable paraneoplastic dermatoses as manifestations of paraneoplastic syndrome, the importance of their early diagnosis.

Key Words: paraneoplastic syndromes, paraneoplastic dermatoses, pathogenesis, clinical manifestations, diagnostics.

Контактна інформація: Саріан Олена Ігорівна —
доцент кафедри дерматовенерології ХМАПО,
м. Харків, вул. Амосова, 58. Тел.: +380503253033, e-mail: elensarian@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 22.03.2018 р.