

УДК 616.5-056.7-079.4

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
НАСЛЕДСТВЕННЫХ ДЕРМАТОЗОВ****Золотарева Ю.А., Мокашева Ек.Н., Мокашева Евг.Н.***ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»
Минздрава РФ, Воронеж, e-mail: Ale.corn21@mail.ru*

Кожные заболевания являются одними из наиболее сложных в дифференциальной диагностике из-за многообразия клинических проявлений дерматозов, их полиэтиологичности, сложности патогенеза и тесной взаимосвязи кожи с нервной и эндокринной системами. Многие редкие дерматологические болезни имеют генетическое происхождение. Стоит помнить о том, что несвоевременно диагностируемая патология может дать большое количество осложнений в будущем, снизить качество жизни пациента, а также привести к инвалидизации больного. Подобные неблагоприятные исходы негативно сказываются на качестве жизни пациента, усугубляя его общесоматическое состояние. Нередко наличие эстетического дефекта на коже усугубляет психологическое состояние пациента. Литературные обзоры, в которых содержится анализ дерматологических заболеваний, дают возможность клиницистам ознакомиться с важными дифференциальными признаками каждой из патологии, что повышает профессиональный уровень врачей. В данной статье проведен анализ литературных источников, содержащих информацию о диагностических критериях редких дерматозов, которые могут встретиться на приеме у врача-дерматолога. Знание отличительных особенностей каждой патологии может повысить как скорость постановки, так и процент верных диагнозов, что, в свою очередь, позволит назначить правильное лечение.

Ключевые слова: дерматозы, мастоцитоз, нейрофиброматоз, уртикарный васкулит, диагностика**DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF HEREDITARY DERMATOSES****Zolotareva Yu.A., Mokasheva E.N., Mokasheva Evg.N.***Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Ministry of Health
of the Russian Federation, Voronezh, e-mail: Ale.corn21@mail.ru*

Skin diseases are among the most difficult in differential diagnosis due to the variety of clinical manifestations of dermatoses, their polyetiology, complexity of pathogenesis and the close relationship of the skin with the nervous and endocrine systems. Many rare dermatological diseases have a genetic origin. It is worth remembering that untimely diagnosed pathology can give a large number of complications in the future, reduce the quality of life of the patient, and also lead to disability of the patient. Such adverse outcomes negatively affect the quality of life of the patient, aggravating his general somatic condition. Often, the presence of an aesthetic defect on the skin aggravates the psychological state of the patient. Literature reviews, which contain an analysis of dermatological diseases, enable clinicians to familiarize themselves with important differential signs of each pathology, which increases the professional level of doctors. This article analyzes the literature sources containing information about the diagnostic criteria of rare dermatoses that may occur at a dermatologist's appointment. Knowing the distinctive features of each pathology can increase both the speed of diagnosis and the percentage of correct diagnoses, which in turn will allow you to prescribe the right treatment.

Keywords: dermatoses, mastocytosis, neurofibromatosis, urticar vasculitis, diagnosis

Кожные болезни многообразны по клиническим проявлениям. Они отражают изменения в организме человека и включают в себя преимущественно патологию нервной, эндокринной и иммунной систем. Независимо от тяжести течения дерматозов они снижают качество жизни человека. Это связано с тем, что поражения кожи оказывают выраженное влияние на эстетическое восприятие кожных покровов самим пациентом, что отрицательно действует на его психическое здоровье и нередко приводит к неврозам. Дерматологические заболевания характеризуются различной этиологией и при тяжелой степени течения способны привести к инвалидности или же к летальному исходу. Редкие заболевания часто обусловлены генетическими причинами, но имеется много болезней и синдромов, связанных с развитием аутоим-

мунных, воспалительных и инфекционных процессов в организме. От своевременной диагностики и правильно подобранной симптоматической и поддерживающей терапии зависят качество и продолжительность жизни пациентов [1, 2].

Цель исследования: изучить научную литературу, в которой описана дифференциальная диагностика редких дерматозов.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ литературных источников, содержащих информацию по диагностике редких дерматозов.

**Результаты исследования
и их обсуждение**

Мастоцитоз – гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся чрезмерной пролиферацией тучных клеток (ТК)

и инфильтрацией ими кожи и других органов. Чаще данной патологией страдают дети до 3 лет, но их кожная форма редко прогрессирует в системную. Нижний возрастной диапазон у взрослого населения соответствует 24 годам, но регистрируемый пик заболевания приходится на 40–45 лет. Для системных форм мастоцитоза характерно мультифокальное поражение костного мозга, кожи, печени, селезенки и желудочно-кишечного тракта [3]. Мастоциты развиваются из стволовых кроветворных клеток костного мозга, в последующем мигрируют с помощью специальных рецепторов интегрин и хемокинов в эпителиальные ткани кожи, где дифференцируются в непролиферирующие зрелые клетки, содержащие биологически активные вещества, медиаторы и ферменты. Активация ТК и следующая за этим дегрануляция происходят при взаимодействии IgE с аллергенами или другими стимулирующими агентами. Повышение концентрации специфического фермента триптазы выше 20 нг/мл свидетельствует об активации ТК и мастоцитозе.

На поверхности тучных клеток имеются специфические рецепторы CD117 (с-KIT). В случаях возникновения соматических мутаций в гене с-KIT при мастоцитозе происходит опухолевая трансформация в кодоне 816 с-KIT, а именно замена валина на аспарагиновую кислоту. Такая мутация характерна для взрослых и выявляется у больных мастоцитозом в 90% случаев [1, 2]. Диагноз «системный мастоцитоз» ставят на основе наличия у больного конгломератов ТК в костном мозге или других органах, уровня триптазы выше 20 нг/мл в периферической крови и мутации в кодоне 816 с-KIT [4].

Самым распространенным признаком системного мастоцитоза является поражение кожных покровов. У детей кожная форма редко прогрессирует в системную. Высыпания представлены пятнисто-папулезной сыпью диаметром от 1,0 до 2,5 см, желтовато-коричневого или коричневого цвета. Элементы локализуются чаще в области туловища, не распространяются на лицо, волосистую часть головы, ладони и подошвы. Сыпь может быть как с момента рождения, так и проявляться позже. У взрослых высыпания имеют диаметр до 0,5 см, красно-бурый цвет, не склонны к слиянию и шелушению. Элементы располагаются в области туловища, иногда на лице, ладонях и ступнях.

Патогномоничным для кожного мастоцитоза считается положительный симптом Дарье–Унна: механическое раздражение пятна или папулы около 5 раз через некото-

рое время приводит к набуханию этого элемента, и он приобретает волдыреобразный характер [3].

Диффузный кожный мастоцитоз выявляется у 1–3% больных. Представлен лichenифицированными участками кожи с нечеткими границами, сопровождающимися зудом и имеющими желтовато-коричневый цвет. Локализация различна, участки преимущественно располагаются в подмышечных, паховых и межъягодичных складках кожи. Тест Дарье–Унна следует исключить, так как механическое раздражение очагов может способствовать образованию на них пузырей с серозным или геморрагическим содержимым, которые в дальнейшем приведут к формированию эрозий и корок [3].

К узловой форме мастоцитоза относят три формы высыпаний: ксантелазмоидная, многоузловая, узловато-сливная. Ксантелазмоидные элементы представлены изолированными или сгруппированными плоскими узелками овальной формы с четкими границами и поверхностью по типу апельсиновой корки, от желто-коричневого до насыщенного коричневого цвета, что придает им сходство с ксантелазмами. Для многоузловых элементов характерны полушаровидные розовые узелки диаметром от 0,5 до 1 см и гладкой поверхностью. Узловато-сливная форма отличается слиянием узелков в области складок кожи [5].

Проводить дифференциальный диагноз мастоцитоза стоит с множеством заболеваний, например дерматофибромой, доброкачественной опухолью, состоящей из соединительной ткани, что локализуется чаще на нижних конечностях, но может развиваться и на туловище. Заболевание проявляет себя одиночным или множественным элементом сыпи в виде узелка с гладкой и блестящей поверхностью, цвет варьируется от светло-коричневого до темно-коричневого, диаметром от нескольких миллиметров до 0,5 см с каймой желто-коричневого цвета по периферии. При пальпации папула подвижная и безболезненная. Различие узоров объясняется особенностями фототипов кожи. Отличительным признаком для дерматофибромы является знак Фитцпатрика или ямочки, когда при латеральном сдавлении пальцами узел как бы проваливается внутрь. Также имеется симптом «белой мушки» на вершине узелка – область гипопигментации с неправильным контуром. Такие признаки не характерны для мастоцитоза [6].

Диссеминированная ксантома Монтгомери представляет собой редкую доброкачественную нормолипидную форму ксанто-

матоза, поражающую людей с несхарным диабетом. Появляются желтые папулы, локализующиеся сначала в подмышечных впадинах, а потом в складках кожи на разгибателях, которые постепенно сливаются, образуя мягкие бляшки. Эти ксантомы стоит дифференцировать с помощью анализ крови от узловой формы мастоцитоза из-за схожести клинической картины [7].

К нейрокожным синдромам относится нейрофиброматоз – комплекс однотипных клинических проявлений, вызванных различными генетическими причинами. Нейрофиброматоз 1-го типа, или болезнь Реклингхаузена, встречается в популяции с частотой от 1 : 2000 до 1 : 4000 населения. Данная патология является аутосомно-доминантным заболеванием, при котором происходит мутация, нарушающая регулируемую роль NF1 гена, ответственного за образование белка нейрофибромин. Данный ген находится на длинном плече хромосомы 17q11.2 и экспрессируется с поражением преимущественно кожи, нервной и костной ткани. При мутации в этом гене происходит снижение образования нейрофибромин и развивается опухолевая трансформация тканей. Нейрофибромин содержит домен, который в норме взаимодействует с ГДФ-связанными онкогенами RAS, переводя их в инактивированную форму, тем самым реализуя супрессорный эффект в каскаде онкогенеза. Продуцируется он в клетках нейроглии (Шванновских клетках) и нервных клетках. Клинически эта форма заболевания проявляется образованием нейрофибром по ходу периферических нервов. Узлы локализуются в дерме и подкожно-жировой клетчатке, безболезненные при пальпации, различного размера. При вовлечении в патологический процесс самих нервов будут проявляться боли и гипестезии. На радужке глаза определяются меланоцитарные гамартромы (узелки Лиша). В большинстве случаев после рождения появляются множественные пятна по типу «веснушчатых гроздьев» на коже подмышечной области или паховых складках, а также различной локализации желто-коричневого цвета (пятна цвета «кофе с молоком») диаметром 0,5–1 см. При количестве элементов больше 6 врач уже может заподозрить диагноз «нейрофиброматоз» [8, 9].

Наличие пятен «кофе с молоком» присутствие не только болезни Реклингхаузена, поэтому следует проводить дифференциальную диагностику с наследственными заболеваниями и синдромами, например с нейрофиброматозом II типа. Это заболевание является синдромом множественной неоплазии с ау-

тосомно-доминантным типом наследования и возникает в результате мутаций в гене NF2 на хромосоме 22q12. Согласно гипотезе Альфреда Кнудсона, образование опухоли происходит в результате двойной мутации. Пациенты в первом случае наследуют зародышевую мутацию одного пораженного аллеля от родителей. Остается еще одно событие в соматических клетках, а именно мутация в неповрежденном аллеле гена, для возникновения злокачественной опухоли. Например, если от одного из родителей ребенок унаследует мутантный аллельный ген, то возникнет шваннома, после же второй мутации разовьется нейрогенная саркома.

При синдроме МакКьюна–Олбрайта (McCune–Albright Syndrome – MAS) на теле появляются асимметрично расположенные элементы гиперпигментации с неровными границами по типу «кофе с молоком», полученные при рождении или вскоре после него. MAS возникает в результате соматических мутаций в локусе GNAS, который расположен на хромосоме 20q13.3. Развивается заболевание, поражающее скелетный аппарат, кожу и эндокринную систему, а клинически представляющее собой триаду следующих признаков: фиброзная дисплазия костей, пятна на коже и преждевременное половое созревание [10].

Синдром LEOPARD – редкое наследственное аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся врожденными аномалиями со стороны кожи, лица и сердечно-сосудистой системы. LEOPARD – это аббревиатура основных признаков этого расстройства: множественные лентиго и пятна типа «кофе с молоком», нарушения электрокардиографической проводимости, глазной гипертелоризм или обструктивная кардиомиопатия, легочный стеноз, аномалии гениталий, задержка роста и глухота. Пятна при этом синдроме темной окраски, рассеяны по всему телу, диаметром до 3 мм [11].

Уртикарный васкулит (УВ) – это редкий тип лейкоцитокластического васкулита, этиология которого до конца не выяснена, но ряд ученых предполагают взаимосвязь данной патологии с приемом лекарственных средств, аутоиммунными заболеваниями или инфекциями. Летальность заболевания низкая, но часто связана с возникновением злокачественных новообразований, таких как миелома, почечная карцинома, неходжкинская лимфома. Патфизиологический уртикарный васкулит опосредован гиперчувствительностью III типа, а именно иммунными комплексами, которые откладываются вместе с факторами комплемента в просвете сосудов. Кожные проявления за-

болевание сложно отличить от хронической идиопатической крапивницы. Пациенты с нормокомплементарным уртикарным васкулитом не имеют кожных высыпаний, однако им присуща минимальная внекожная симптоматика в виде артралгии и лихорадки. При гипокомплементарном уртикарном васкулите кожные проявления присутствуют вместе с системными поражениями. Данная разновидность васкулита отличается не проходящими в течение 24 часов волдырями, склонными к распространению, с локализацией по ходу сосудисто-нервных пучков. Данные элементы не сливаются, имеют диаметр от 0,5 до 5 см, ярко-розовый цвет, неправильную форму. Чаше высыпания не бледнеют и имеют четко очерченные эритематозные края. Для дифференциальной диагностики следуют рассматривать данные лабораторного анализа. В крови будут отмечаться повышение скорости оседания эритроцитов, изменение уровня компонентов С1, С2, С3, С4 [12].

Также проводят дифференциальную диагностику с синдромом Шницлера – редким заболеванием, проявляющимся хронической крапивницей, моноклональной IgM-гаммопатией и множеством других клинических проявлений, среди которых можно встретить перемежающуюся лихорадку, артрит, боли в костях, гепатоспленомегалию, лимфаденопатию, повышение СОЭ, лейкоцитоз, костные аномалии. Однако стоит обратить внимание на важный отличительный признак при синдроме Шницлера, когда сыпь не реагирует на антигистаминные препараты [13, 14].

Пемфигоидные дерматозы, а именно буллезный пемфигоид (БП) – это редкое аутоиммунное заболевание, проявляющееся буллами (пузырями) и поражающее чаще взрослое население. Механизмом заболевания служит образование аутоантител к собственным антигенам. BP230 – белок, являющийся частью комплекса гемидесмосом, помогающих филаментам прикрепиться к цитоскелету. BP180 – трансмембранный гликопротеин, охватывающий пластинку зоны базальной мембраны. Эти антигены участвуют в прикреплении эпидермиса к дерме. Аутоантитела против домена NC16A в BP180 влекут образование субдермальных пузырей. Небуллезная фаза БП клинически проявляется как раз образованием уртикарноподобной сыпи, сильно зудящей, и длится эта фаза от нескольких месяцев до нескольких лет, что позволяет заподозрить по визуальным признакам наличие УВ, однако, помимо сыпи, эта фаза имеет проявления различных видов

дерматита. Определение антител против BP180 и анти-BP230 вместе с клиникой позволит отличить уртикарный васкулит от буллезного пемфигоида [15].

Киндлер-синдром (КС) – редкая форма генодерматоза, наследуемая аутосомно-рецессивно и характеризующаяся появлением с рождения пузырей на коже и слизистых оболочках с последующей фотосенсибилизацией и прогрессирующей пойкилодермией. Примерно в возрасте 10–12 лет исчезает появление пузырей и светочувствительности, вместо них возникают характерные клинические проявления пойкилодермии в более старшем возрасте. В 2005 году признаки КС систематизировали на большие, малые и ассоциированные. К большим признакам относятся акральное образование булл в детстве, фоточувствительность, пойкилодермия, пародонтит. Среди малых признаков выделяют псевдосиндактилию, вовлечение слизистой оболочки мочевого тракта, анальной области, пищевода, гортани. К ассоциированным относят такие симптомы, как дистрофия ногтевых пластин и эктропион нижнего века. Фоточувствительность характеризуется поражением открытых участков тела с образованием эритемы после пребывания на солнце. Кожа становится красной, своим внешним видом напоминает ожог первой степени. Постоянное воздействие ультрафиолетовых лучей приводит к гиперпигментации кожи. Дифференцировать Киндлер-синдром с другими заболеваниями начинают с рождения, с момента появления булл. Врачи часто путают эту патологию с вариантами буллезного эпидермолиза, но при КС присутствует акральная атрофия, а пузыри могут образовываться в разных слоях кожи и возможна тенденция к улучшению [16, 17].

Врожденный дискератоз, или синдром Цинссера–Энгмана–Коула (ДКС) – редкая форма генодерматоза, характеризующаяся клинической триадой: лейкоплакией полости рта, дистрофией ногтей и ретикулярной гиперпигментацией. Этиологически представляет собой нарушение сохранности теломер, защищающих хромосомы от укорочения в результате репликации ДНК. Дистрофия ногтей при врожденном дискератозе проявляется в возрасте от 5 до 13 лет. Вначале на ногтевой пластине образуются продольные гребни, после может развиться дорсальный птеригиум с расширением гипонихия и облитерацией дорсальной борозды. Появляются участки гипо- или гиперпигментации на различных участках тела. Оральные признаки включают в себя лейко-

плакию полости рта, кариес, периодонтит, потерю зубов. Также присутствуют признаки пойкилодермии, а именно атрофия кожи и телеангиоэктазии. Отмечаются патологические изменения в структурах сердца, легких и печени и опухолевые процессы в костном мозге [18, 19, 20].

Заключение

Знание дифференциальной диагностики редких дерматозов способствует постановке правильного диагноза на раннем этапе развития данных заболеваний. В свою очередь, это поможет избежать возможных осложнений и снизит процент летальности и инвалидизации среди данной группы больных.

Список литературы

1. Глиш М.М., Кузнецова Т.Г. Медико-социальные проблемы ведения пациентов с хроническими дерматозами // Лечащий врач. 2019. № 1. С. 77.
2. Каурова Т.В. Микиртичан Г.Л. Опыт изучения качества жизни подростков, страдающих хроническими дерматозами // Медицина и организация здравоохранения. 2019. № 1. С. 10-16.
3. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Шуваев В.А., Морозова Е.В., Лукина К.А., Артемьева С.И., Львов А.Н., Байков В.В., Виноградова О.Ю., Галстян Г.М., Гилязитдинова Е.А., Двирнык В.Н., Жукова О.В., Ковригина А.М., Кохно А.В., Кузьмина Л.А., Ломана Е.Г., Лукина Е.А., Мартынкевич И.С., Митина Т.А., Потеев Н.Н., Судариков А.Б., Шатохина Е.А., Фриго Н.В., Савченко В.Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению мастоцитоза // Гематология и трансфузиология. 2021. № 2. С. 280-311.
4. Мачарадзе Д.Ш. Тучные клетки и триптаза. Современные представления // Медицинская иммунология. 2021. № 6. С. 1271-1284.
5. Рахматуллина Н.М., Гарифуллина Г.З. Клинические случаи мастоцитоза во врачебной практике // Казанский медицинский журнал. 2015. № 4. С. 598-601.
6. Juliandri J., Wang X.Y., Liu Z.J., Zhang J.W., Xu Y. Dermoscopic patterns of dermatofibroma in 72 Chinese patients // Chinese medical journal. 2019. № 17. P. 2121-2122.
7. Панкратов В.Г. Ксантоматозы кожи и слизистых оболочек как проявления дислипидемий // Медицинские новости. 2014. № 6. С. 15-20.
8. Ильина Р.Ю., Уракова Е.В., Нестеров О.В., Лексин Р.В. Клинический случай нейрофиброматоза Реклингхаузена // Практическая медицина. 2019. № 6. С. 64-66.
9. Макашова Е.С., Карандашева К.О., Золотова С.В., Гинзберг М.А., Дорофеева М.Ю., Галкин М.В., Голанов А.В. Нейрофиброматоз: анализ клинических случаев и новые диагностические критерии // Нервно-мышечные болезни. 2022. № 1. С. 39-48.
10. Spencer T., Pan K.S., Collins M.T., Boyce A.M. The Clinical Spectrum of McCune-Albright Syndrome and Its Management // Hormone research in paediatrics. 2019. № 6. С. 347-356.
11. Бордюгова Е.В., Дубовая А.В., Конов В.Г., Катрич Н.В. Семейный случай синдрома LEOPARD // Практическая медицина. 2021. № 5. С. 75-81.
12. Тлиш М.М., Сычева Н.Л., Осмоловская П.С., Псавок Ф.А. Трудности диагностики гипокомплементарного уртикарного васкулита // Клиническая медицина. 2021. № 2. С. 134-140.
13. Chu C.Q. Schnitzler syndrome and Schnitzler-like syndromes // Chin Med J (Engl). 2022. № 10. P. 1190-1202.
14. Колхир П.В., Муравьева Е.А., Олисова О.Ю., Никитин Е.А., Новиков П.И., Моисеев В.С., Плиева Л.Р., Некрасова Т.П., Погорелов Д.С. Синдром Шницлер // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014. № 2. С. 8-13.
15. Hofmann S.C., Juratli H.A., Eming R. Bullous autoimmune dermatoses // J Dtsch Dermatol Ges. 2018. № 11. С. 1339-1358.
16. Коталевская Ю.Ю., Марычева Н.М. Трудности дифференциальной диагностики подтипов пограничного типа буллезного эпидермолиза: описание двух клинических наблюдений // Альманах клинической медицины. 2019. № 1. С. 83-93.
17. Леонова М. А., Мурашкин Н. Н., Дворников А. С., Пронина И.Ю. Физическое и половое развитие родственных пациентов с буллезным эпидермолизом Киндлер: клинические случаи // Вопросы современной педиатрии. 2022. № 5. С. 383-390.
18. Емельянова Т.А., Миненкова Т.А., Яковлева А.В., Хмельевская И.Г., Сычева Г.М., Чаплыгина Н.В., Феоктистова Т.В., Фисюн И.В. Клинический случай врожденного дискератоза // Трудный пациент. 2018. № 5. С. 41-43.
19. Нечаевских В.И., Зинина Е.Е., Попова Н.Б. Врожденный дискератоз: клиническое наблюдение // Здравоохранение Югры: опыт и инновации. 2018. № 4. С. 46-49.
20. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и теломерный комплекс. Основные клинические проявления генетического сбоя // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015. № 1. С. 70-77.