

Случай локализованной буллезной склеродермии

А.Л. Бакулев, Е.М. Галкина, А.В. Каракаева, М.В. Литвиненко

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России
410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Буллезная склеродермия – редкая разновидность локализованной склеродермии с преимущественным поражением кожи, проявляющаяся очагами индурации и склероза, а также субэпидермальными пузырями с прозрачным содержимым. В статье описан клинический случай буллезной склеродермии у взрослой женщины с локализацией эффлоресценций на коже левой молочной железы, которые полностью регрессировали после получения стандартной схемы препаратов, влияющих на синтез коллагена.

Ключевые слова: **буллезная очаговая склеродермия, эрозивно-язвенная склеродермия.**

Контактная информация: kalinina13@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2016; (3): 97—101.

A case of localized bullous scleroderma

A.L. Bakulev, E.M. Galkina, A.V. Karakaeva, M.V. Litvinenko

State budget educational institution of higher professional education “Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky” of Ministry of Health of the Russian Federation
Bolshaya Kazachia str., 112, Saratov, 410012, Russia

Bullous scleroderma is a rare type of the focal form of the disease mainly affecting the skin and characterized by induration and sclerosis foci as well as subepidermal blisters containing a transparent matter. The article describes a case study of bullous scleroderma in an adult woman with localized skin eruptions in the area of the left breast, which were completely regressed after a standard therapy with the use of drugs having an effect on collagen synthesis.

Key words: **bullous localized scleroderma, erosive-ulcerous scleroderma.**

Corresponding author: kalinina13@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2016; 3: 97—101.

■ Термин «склеродермия» в буквальном смысле переводится как отверждение кожи и часто используется в качестве обобщающего термина для группы патологических состояний, отличительным признаком которых является избыточный фиброз кожи.

В целом склеродермию принято разделять на 2 основные группы: очаговая склеродермия и системный склероз. Локализованную (ограниченную) склеродермию традиционно рассматривают в качестве заболевания, поражающего только кожный покров и лишь изредка имеющего системные проявления. Системная склеродермия, наоборот, обычно затрагивает многие системы организма и приводит к тяжелейшим осложнениям и к смерти. Каждая форма локализованной склеродермии (ЛС) имеет различную клиническую картину, однако результаты биопсии часто показывают идентичную гистопатологическую картину.

Этиология заболевания в настоящее время изучена недостаточно. Считается, что склеродермия возникает из-за сложного взаимодействия генетических и средовых факторов.

Как правило, дерматоз дебютирует у лиц в возрасте от 20 до 40 лет. Исключение составляет линейная форма, которая преимущественно возникает в детском возрасте [1]. Ежегодная заболеваемость составляет от 1,3 до 1,9 на 100 000 населения в США и 0,4 на 100 000 населения в Европе [2]. Среди заболевших преобладают женщины; соотношение женщин и мужчин колеблется от 3:1 до 8:1 [3].

Хотя ЛС не наследуется по классическому менделевскому закону, восприимчивость к дерматозу генетически детерминирована. Тем не менее относительный фактор риска для каждого члена семьи остается низким (менее 5%) [4]. Несмотря на то, что есть несколько сообщений о выявленных семьях, в которых прослеживается наследственная передача, по общему мнению, в этом нет четко установленной закономерности. В настоящее время нет исследований, которые определили бы единичные нуклеотидные изменения, связанные с заболеванием.

Ряд инфекционных агентов и факторов внешней среды благоприятствуют развитию ЛС. В некоторых сообщениях обсуждается роль парвовируса В19 и цитомегаловирусной инфекции в генезе дерматоза [5]. Однако эти исследования носят только предварительный характер.

Некоторые исследования в Европе предполагают связь возбудителя *Borrelia burgdorferi* с ЛС. Данные утверждения основаны на ассоциации между иммуноглобулинами G и антителами к *Borrelia burgdorferi* в начале заболевания. Однако последующие исследования не выявили значимости такой ассоциации. Также в проведенных в США эпидемиологических исследованиях не подтвердилась связь между инфекцией *Borrelia* и ЛС. Сообщается о роли ряда провоцирующих факторов в развитии данного дерматоза

(различные органические растворители, масла и радиация) [6]. Однако индуцированная этими агентами склеродермия больше напоминала очаговую форму, чем типичный системный склероз.

При формировании фиброза ткани, который наблюдается у больных склеродермией, важную роль играют дисфункция эндотелиальных клеток, травмы, воспаление и аутоиммунные заболевания, активация фибробластов [7].

Эндотелиальная дисфункция клеток и их повреждение — наиболее ранние патологические изменения кожи у пациентов с ЛС, проявляются в виде синдрома Рейно еще до наступления фиброза ткани. Данные изменения в итоге приводят к облитерации клеточными элементами мелких сосудов, которые могут быть триггерами начала воспалительных и аутоиммунных процессов в коже. Об этом свидетельствуют данные биопсий у пациентов с ЛС, выполненных на ранних этапах дерматоза [8].

В коже происходит активация лейкоцитов (особенно Т-лимфоцитов), что играет важную роль в индукции фиброзного ответа. Новые исследования показывают, что в развитии фиброза ткани определенное значение имеет дисбаланс клеточного фенотипа Т-хелперов, повышение коэффициента Th2 по отношению к Th1 [9]. Основными аутоантителами, обнаруженными у пациентов с системной склеродермией, являются антицентромеры, анти-РНК-полимеразы, анти-SCL-антитела. Антицентромерные антитела (ACA) более часто встречаются у пациентов с признаками системности процесса, а анти-SCL-70 в большей степени коррелируют с диффузной кожной склеродермией [10]. При этом ни один из указанных типов антител в сыворотке крови больных ЛС не был обнаружен.

Недавно в сыворотке крови у лиц с системной склеродермией были также выявлены антитела к тромбоцитарному фактору роста [11]. Было также определено, что они индуцируют экспрессию гена коллагена в фибробластах. Несколько видов аутоантител, которые отличались от обнаруженных у пациентов с признаками системности, были верифицированы у лиц с ЛС, включая антитела к одноцепочечной ДНК (50% пациентов), топоизомеразе 2 α (70%) и гистонам (47%) [12]. Таким образом, несмотря на то, что активация иммунитета играет важную роль в патогенезе системной и ЛС, типы аутоантител при двух заболеваниях существенно различаются. Механизмы этих различий пока не изучены. Также неизвестно, влияют ли эти различия на различие клинических фенотипов.

В основе дисрегуляции фиброзных процессов лежит активация фибробластов. Ключевую роль в данном процессе играет трансформирующий фактор роста β (TGF- β). Блокада этого фактора может предотвратить образование избыточного фиброзного ответа фибробластами у пациентов с системной склеродер-

мией [13]. Возможно, что аналогичные изменения TGF- β происходят также при ЛС [14].

Изучение экспрессии профильных генов — мощный современный инструмент для выявления молекулярных или геномных особенностей различных заболеваний и их разновидностей, которые позволяют их классифицировать более точно. Поскольку возможно значительное совпадение между различными клиническими видами склеродермии, изучение экспрессии генов может стать ценным инструментом в определении взаимоотношений между ЛС и системным поражением. В проведенных исследованиях было выявлено глобальное различие экспрессии генов в нормальных тканях и у пациентов с системной склеродермией [15]. Различия в экспрессии генов у пациентов с системной и ЛС не были определены до сих пор.

ЛС принято разделять на 4 основные формы, основанные на морфологических и клинических проявлениях: бляшечную, буллезную, линейную и глубокую [16]. При этом буллезная разновидность дерматоза встречается весьма редко и представлена субэпидермальными напряженными пузырями в очагах бляшечной склеродермии с последующим изъязвлением. Полостные элементы могут возникать на месте типичных поражений как при индуративно-атрофической форме, так и при поверхностных ограниченных бляшках. Развитие буллезных высыпаний связывают с лимфостазом, возникающим вследствие блокады сосудов плотными коллагеновыми волокнами, а также с трофическими расстройствами.

Представляем описание клинического случая.

Пациентка Н., 61 год, поступила в клинику кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России в январе 2015 г. с жалобами на наличие очагов розового цвета на коже живота, левой молочной железы, чувство стягивания кожи в очагах.

Больна 5 лет, когда после стресса отметила появление умеренно отечного очага покраснения на коже живота. Лечилась натриевой солью бензилпенициллина; средствами, улучшающими микроциркуляцию (никотиновая кислота); наружно — топическими глюкокортикостероидами — с улучшением процесса на коже.

В декабре 2014 г. после психоэмоционального перенапряжения отметила появление нового очага на коже в области левой молочной железы.

Сопутствующая патология: артериальная гипертензия II стадии, III степени риска; ожирение II степени, абдоминальный тип; бронхиальная астма, гормоннезависимая, легкое персистирующее течение; холецистэктомия в 1997 г., аппендэктомия в 1963 г.; перелом правой малоберцовой кости в 2005 г.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Характер поражения кожи распространенный, представлен очагами эритемы сиреневато-розового

цвета на коже живота, более яркими на коже левой молочной железы без четких границ, плотноватой консистенции, размером от 5 до 10 см в диаметре. В центральной части высыпаний визуализируется атрофия цвета слоновой кости. Кожа в очагах гладкая, блестящая, в складку не собирается, пушковые волосы отсутствуют.

На поверхности очага, расположенного на коже молочной железы, имеется буллезный элемент размером до 7,5 см в диаметре с тонкой напряженной крышкой и прозрачным содержимым. По периферии виден венчик роста сиреневого цвета шириной до 1 см.

Также на коже живота видны участки атрофии размером от 3 до 5 см в диаметре.

Результаты проведенного обследования. Исследование крови на сифилис: РМП — отр., ИФА — отр.

Общий анализ крови: Hb 125 г/л, эр. $3,28 \cdot 10^{12}$ /л, тр. $189 \cdot 10^9$ /л, л. $5,38 \cdot 10^9$ /л, с. 63%, эр. 0%, лимф. 28%, мон. 8%; СОЭ 20 мм/ч.

Биохимическое исследование крови: общий белок — 62 г/л, альбумины — 34 г/л, креатинин — 99,3 мкмоль/л, мочевины — 6,7 мкмоль/л, холестерин — 3,7 мкмоль/л, глюкоза крови — 4,8 ммоль/л, гаммаглутамилтранспептидаза — 61,8 ЕД/л, билирубин общий — 13,7 мкмоль/л, билирубин прямой — 4,5 мкмоль/л, С-реактивный протеин — отр., ревмофактор — отр., аланинаминотрансфераза — 13,0 ЕД/л, аспаратаминотрансфераза — 19,0 ЕД/л, щелочная фосфатаза — 332 ЕД/л, кислая фосфатаза — 7,2 ЕД/л.

Исследование мазков-отпечатков: акантолитические клетки найдены.

Антитела к нативной ДНК: положительный результат.

LE-клетки: найдены.

Общий анализ мочи: прозрачная, соломенно-желтого цвета, относительная плотность — 1,018 г/л, белок, сахар — нет, лейкоциты 1—2 в поле зрения, эпителий — единичный в поле зрения.

При дерматоскопии очага поражения отмечается изменение рельефа полей, наличие участков линейной депигментации, при надавливании — исчезновение рисунка ромбических полей (рис. 1).

На основании жалоб, анамнеза заболевания, клинической картины, результатов обследования поставлен диагноз: склеродермия локализованная, многоочаговая, фаза эритемы, индурации, атрофии, буллезная форма, стадия прогрессирования.

Проведен стандартный курс раствора бензилпенициллина натриевой соли 250 000 ЕД 4 раза в сутки, курс 20 дней.

После курса лечения констатировали отчетливую положительную динамику (рис. 2—4): очаги эритемы приобрели буроватый оттенок, менее плотные на ощупь, в их центральной части — отчетливая атрофия цвета слоновой кости. По периферии очагов вен-



Рис. 1. Дерматоскопическая картина очага поражения до лечения. Пациентка Н., 61 год



Рис. 2. Очаг поражения на коже левой молочной железы спустя 2 дня от начала лечения



Рис. 3. Очаг поражения на коже левой молочной железы (10-й день терапии)



Рис. 4. Очаг поражения на коже левой молочной железы на момент выписки из стационара



Рис. 5. Очаг атрофии на коже левой молочной железы через 6 мес. после курса терапии



Рис. 6. Дерматоскопическая картина очага поражения спустя полгода после курса стационарного лечения

чик роста не выражен. На коже живота видны участки атрофии размером от 3 до 5 см в диаметре. На поверхности очага поражения кожи левой молочной железы содержимое пузыря сохло, эрозия эпителизируется, на поверхности серозно-геморрагические корки большей частью оторглись.

При контрольном осмотре через 6 мес. — пациентка жалоб не предъявляет, свежих высыпаний не отмечается. На месте старых очагов — участок атрофии цвета слоновой кости (рис. 5). При дерматоскопиче-

ском исследовании выявлены бледные линейные сосуды, свидетельствующие о наличии атрофии кожи (рис. 6).

Данный случай представляет большой интерес для врачей-дерматологов, поскольку является редкой формой проявления склеродермии. Несмотря на своеобразие клинических проявлений, специалистам следует помнить о возможности возникновения буллезных эфлоресценций при локализованной склеродермии. ■

Литература

1. Mayes M.D. Epidemiology of systemic sclerosis and related diseases. *Current Opinion in Rheumatology* 1997; 9 (6): 557—561.
2. Valentini G. & Black C. Systemic sclerosis. *Best Practice and Research. Clinical Rheumatology* 2002; 16 (5): 807—816.
3. Steen V.D., Oddis C.V., Conte C.G. et al. Incidence of systemic sclerosis in Allegheny County, Pennsylvania. A twenty-year study of hospital-diagnosed cases, 1963—1982. *Arthritis and Rheumatism* 1997; 40 (3): 441—445.
4. Feghali-Bostwick C., Medsger Jr. T.A. & Wright T.M. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. *Arthritis and Rheumatism* 2005; 48 (7): 1956—1963.
5. Lunardi C., Bason C., Navone R. et al. Systemic sclerosis immunoglobulin G autoantibodies bind the human cytomegalovirus late protein UL94 and induce apoptosis in human endothelial cells. *Natural Medicines* 2000; 6 (10): 1183—1186.
6. Assassi S. & Tan F. K. Genetics of scleroderma: update on single nucleotide polymorphism analysis and microarrays. *Current Opinion in Rheumatology* 2005; 17 (6): 761—767.
7. Varga J. & Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *The Journal of Clinical Investigation* 2007; 117 (3): 557—567.
8. Helmbold P., Fiedler E., Fischer M. et al. Hyperplasia of dermal microvascular pericytes in scleroderma. *Journal of Cutaneous Pathology* 2004; 31 (6): 431—440.
9. Artlett C.M. Immunology of systemic sclerosis. *Frontiers in Bioscience* 2005; 10: 1707—1719.
10. Takehara K. & Sato S. Localized scleroderma is an autoimmune disorder. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44 (3): 274—279.
11. Baroni S.S., Santillo M., Bevilacqua F. et al. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2006; 354 (25): 2667—2676.
12. Hayakawa I., Hasegawa M., Takehara K. et al. Anti-DNA topoisomerase I alpha autoantibodies in localized scleroderma. *Arthritis and Rheumatism* 2004; 50 (1): 227—232.
13. Pannu J. & Trojanowska M. Recent advances in fibroblast signaling and biology in scleroderma. *Current Opinion in Rheumatology* 2004; 16 (6): 739—745.
14. Asano Y., Ihn H., Jinnin M. et al. Involvement of alpha5beta1 integrin in the establishment of autocrine TGF-beta signaling in dermal fibroblasts derived from localized scleroderma. *The Journal of Investigative Dermatology* 2006; 126 (8): 1761—1769.
15. Tan F.K., Hildebrand B.A., Lester M.S. et al. Classification analysis of the transcriptome of non-lesional cultured dermal fibroblasts from systemic sclerosis patients with early disease. *Arthritis and Rheumatism* 2005; 52 (3): 865—876.
16. Chung L., Lin J., Furst D.E. et al. Systemic and localized scleroderma. *Clinics in Dermatology* 2006; 24 (5): 374—392.

об авторах:

А.Л. Бакулев — д.м.н., профессор ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

Е.М. Галкина — ассистент кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

А.В. Каракаева — ассистент кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

М.В. Литвиненко — ординатор кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье