

<https://doi.org/10.25208/vdv1338>

# Кольцевидная эластолитическая гигантоклеточная гранулема у пациентки с синдромом Элерса–Данлоса

© Гайдина Т.А.<sup>1,2\*</sup>, Пацап О.И.<sup>2</sup>, Таирова Р.Т.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>2</sup> Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства России 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10

В статье представлен клинический случай кольцевидной эластолитической гигантоклеточной гранулемы (КЭГГ) у молодой пациентки с сосудистым типом синдрома Элерса–Данлоса. Первые клинические проявления КЭГГ у пациентки появились на коже в области правой подъягодичной складки около двух лет назад. В последующем появлялись новые высыпания на коже верхних и нижних конечностей в количестве до четырех новых очагов за год. При обращении в поликлинику по месту жительства пациентке проводилась терапия: раствор кальция глюконата 10% 5,0 мл № 10 в/в через день; раствор хлоропирамина гидрохлорид 1,0 мл № 10 в/м через день; наружно на пораженные участки кожи мазь бетаметазон + салициловая кислота наносить 2 раза в сутки 2 недели. На фоне проведенного лечения высыпания не регрессировали. В дальнейшем проводилась наружная терапия такролимусом, 0,1% мазь 2 раза в сутки в виде аппликаций в течение 24 недель без эффекта. Самостоятельно пациентка начала принимать внутрь биологически активную добавку, содержащую в 1 таблетке 400 мг коллагена; 3 типа аминокислот 20 мг; витамины В2 1,1 мг; В6 1,5 мг; кальций пантотенат 5 мг по 2 таблетки в день во время приема пищи. Через месяц после начала применения пациентка отметила незначительное побледнение высыпаний. В настоящий момент пациентка находится под динамическим наблюдением.

**Ключевые слова:** гранулема кольцевидная, кольцевидная эластолитическая гигантоклеточная гранулема, синдром Элерса–Данлоса, дерматоскопия, микроангиопатия, дефект гена *COL3A1*, наследственные заболевания соединительной ткани, клинический случай.

**Конфликт интересов:** авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Источник финансирования:** работа выполнена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

**Согласие пациента:** пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме именно в журнале «Вестник дерматологии и венерологии».

**Для цитирования:** Гайдина Т.А., Пацап О.И., Таирова Р.Т. Кольцевидная эластолитическая гигантоклеточная гранулема у пациентки с синдромом Элерса–Данлоса. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(4):00–00. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1338>



# Annular elastolytic giant cell granuloma in a patient with Ehlers–Danlos syndrome

© Tatiana A. Gaydina<sup>1,2\*</sup>, Olga I. Patsap<sup>2</sup>, Raisa T. Tairova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian Scientific Research Medical University  
Ostrovityanova str., 1, 117997, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of FMBA of Russia  
Ostrovityanova str., 1, bldg 10, 117513, Moscow, Russia

The article presents a clinical case of annular elastolytic giant cell granuloma (AEGCG) in a young patient with a vascular type of Ehlers–Danlos syndrome. The first clinical manifestations of AEGCG appeared on the skin in the right subclavian area about two years ago. Subsequently, new rashes appeared on the skin of the upper and lower extremities up to four new foci per year. The patient underwent ambulatory therapy as a solution of calcium gluconate 10% 5.0 ml No 10 i/v in every other day; a solution of chloropyramine hydrochloride 1.0 ml No 10 i/m every other day; betamethasone + salicylic acid ointment applied to the affected areas of the skin 2 times a day for 2 weeks. The treatment was ineffective, the rashes did not regress. External therapy with tacrolimus was carried out next, 0.1% ointment 2 times a day in the form of applications for 24 weeks but also without effect. The patient by herself started to take a dietary supplement containing 400 mg of collagen in 1 tablet; 3 types of amino acids 20 mg; vitamins B2 1.1 mg; B6 1.5 mg; calcium pantothenate 5 mg 2 tablets a day during meals. A month after the start of the application, she noticed a slight paling of the rashes. At the moment, the patient is under follow up.

**Keywords:** annular granuloma, annular elastolytic giant cell granuloma, Ehlers–Danlos syndrome, dermatoscopy, microangiopathy, COL3A1 gene defect, hereditary connective tissue diseases, clinical case.

**Conflict of interest:** the authors of this article have confirmed that they have no conflict of interest to report.

**Source of funding:** the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

**Patient consent:** the patient voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in an impersonal form in the journal “Vestnik Dermatologii i Venerologii”.

**For citation:** Gaydina TA, Patsap OI, Tairova RT. Annular elastolytic giant cell granuloma in a patient with Ehlers–Danlos syndrome. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(4):00–00. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1338>



### Актуальность

Наблюдение редкого клинического случая развития кольцевидной эластолитической гигантоклеточной гранулемы (КЭГГ) у пациентки с мутацией в гене *COL3A1*, кодирующем коллаген III, показывает сложность дифференциальной диагностики кожных высыпаний на фоне измененной структуры кожи. В отечественной и зарубежной литературе не встречается описания развития КЭГГ на фоне синдрома Элерса–Данлоса (СЭД).

КЭГГ относится к группе эластолитических гранулем, для которых характерны общие патоморфологические характеристики: гранулематозный инфильтрат, отсутствие муцина и очагов некробиоза, эластолиз, эластофагоцитоз [1]. КЭГГ является малоизученным дерматозом, и вопрос нозологической классификации окончательно не определен. В научном сообществе дискутируются влияние инсоляции на развитие КЭГГ [2], роль в патогенезе заболевания хронической инфекции, саркоидоза, эндокринных нарушений, сахарного диабета, длительного приема лекарственных средств [1, 3]. Определенная роль в патогенезе КЭГГ может принадлежать микроангиопатии, приводящей к дегенерации соединительной ткани. Кроме того, возможен первичный дегенеративный процесс в соединительной ткани с ответной гранулематозной реакцией, а также лимфоцитарно-опосредованная иммунная реакция, активизирующая макрофаги [4].

Синдром Элерса–Данлоса (СЭД) (син. «гиперэластичность кожи», “Cutis hyperelastica”, несовершенный десмогенез Русакова, синдром Черногубова–Элерса–Данлоса) — это наследственная мезенхимальная дисплазия, гетерогенная группа наследственных заболеваний с проявлениями со стороны кожи, опорно-двигательного аппарата и других органов [5, 6]. Болезнь развивается в связи с дефектами молекулярной структуры коллагена, поражая соединительную ткань организма. Одним из наиболее распространенных типов СЭД, для которых расшифрован генетический дефект, является сосудистый тип (Vascular) СЭД, вызванный дефектом гена *COL3A1*, участвующего в синтезе коллагена III типа [7]. Люди с сосудистым типом СЭД имеют очень тонкую кожу с просвечивающей кровеносной сетью. Сосудистый тип СЭД считается опасным из-за риска профузных кровотечений из внутренних органов или разрывов кровеносных сосудов.

### Описание случая

В ФБГУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства к дерматовенерологу обратилась пациентка Р. 2003 г. рождения с жалобами на высыпания на коже верхних и нижних конечностей.

**Anamnesis morbi:** высыпания появились два года назад. Обращалась в поликлинику по месту жительства, где был поставлен диагноз псориаз. Назначено лечение: раствор кальция глюконата 10% 5,0 мл № 10 в/в через день; раствор хлоропирамина гидрохлорид 1,0 мл № 10 в/м через день; наружно на пораженные участки кожи мазь бетаметазон + салициловая кислота наносить 2 раза в сутки 2 недели. На фоне назначенного лечения высыпания не регрессировали. Было принято решение взять биопсию с очага на правой руке. Заключение: патогистологические изменения носят характер слабо выраженного поверхностного дерматита с умеренной гиперпролиферацией эпидермиса, наиболее соответ-

ствуют простому лихену Видаля. Признаков псориаза, кольцевидной гранулемы в пределах доставленного материала не обнаружено. Пациентке было назначено: наружно такролимус, 0,1% мазь 2 раза в сутки в виде аппликаций в течение 24 недель. В течение трех месяцев терапия без эффекта. Самостоятельно начала принимать внутрь биологически активную добавку (БАД), содержащую в 1 таблетке 400 мг коллагена; 3 типа аминокислот 20 мг; витамины В2 1,1 мг; В6 1,5 мг; кальция пантотенат 5 мг по 2 таблетки в день во время приема пищи. Через месяц после начала применения отметила побледнение высыпаний. В настоящий момент продолжает принимать БАД (с октября 2020 г.).

**Anamnesis vitae:** родилась в срок от физиологически протекающей беременности. Родила и развивалась по возрасту. В настоящий момент учится в институте. Наличие у родственников кожных заболеваний — отрицает. У родственников по отцу сахарный диабет второго типа. Наличие в анамнезе туберкулеза, вирусного гепатита, венерических заболеваний отрицает. Прививки по возрасту. Травмы, операции отрицает. Избыточную инсоляцию отрицает. В десятилетнем возрасте при проведении диагностической гастроскопии произошло кровоизлияние в глаз. Перенесенные заболевания: ОРВИ, ветряная оспа. Аллергологический анамнез не отягощен.

**Status praesens:** общее состояние больной удовлетворительное. Вес: 46 кг. Рост: 151 см. Кожный покров тонкий, полупрозрачный с выраженным сосудистым рисунком. Акрогерия (рис. 1). В области под-



Рис. 1. Тонкая кожа с просвечивающейся кровеносной сетью, акрогерия. Руки пациентки прижимают марлевые тампоны в местах взятия биопсии

Fig. 1. Thin skin with translucent blood network, acrogeria. The patient's hands pressed the biopsy sites with gauze swabs

мышечных впадин кожа гиперпигментирована и незначительно утолщена. Видимые слизистые оболочки нормальной окраски. На коже пациентки присутствуют распространенные кольцевидные высыпания. Со слов пациентки, вначале на коже появлялись пятна, которые постепенно в течение нескольких месяцев увеличивались до 3–5 см. Затем в центральной части очага кожа постепенно становилась нормальной, а периферическая часть сохранялась в виде колец, приподнятых над кожей. Субъективных ощущений, зуда высыпания не вызывали, пациентка жаловалась только на эстетический дискомфорт.

**Status localis:** патологический кожный процесс носит распространенный характер. Всего на коже пациентки около 10 кольцеобразных очагов поражения размером от 1 до 5 см в диаметре. Высыпания в основном локализованы на коже конечностей, располагаются относительно симметрично. Высыпания представлены мелкими, до 0,3 см в диаметре, соприкасающимися, плотными, полушаровидными, слегка уплощенными блестящими дермальными папулами красного цвета, расположенными кольцевидно на коже предплечий и голени, на коже над суставами, три очага расположены в паховой области. Внутри колец кожа не изменена (рис. 2). Прослеживается динамика изменения очагов поражения в паховой области за 5 месяцев без применения наружной терапии.

Предварительный диагноз: L92.0 — Гранулема кольцевидная.

#### Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

**Результат нейрогенетического обследования:** обнаружена патогенетическая гетерозиготная мутация: *COL3A1*, с. 3500 G > T, р. (G1167V), коллаген типа III альфа 1, интенсивность 62. Данная специфическая мутация присутствует у пациентов с СЭД, тип IV, аутосомно-доминантный.

**Консультация ревматолога:** СЭД, IV тип (сосудистый), аутосомно-доминантный тип наследования (гетерозиготная мутация в гене *COL3A1*). Гипермобильный синдром (9 баллов по шкале Бейтона). Лакунарные очаговые изменения глиозного характера в лобных и теменных областях головного мозга. Симптоматическая фокальная эпилепсия (состоявшийся эпилептический приступ 06.11.2021). Миопия слабой степени, астигматизм. Гиперменорея.

Данных за системные заболевания соединительной ткани в настоящее время нет, иммуноблот на антинуклеарные антитела отрицательный. Поражение ЦНС обусловлено основным заболеванием (СЭД).

**Консультация невролога:** МКБ-10 G40.8. Структурная фокальная эпилепсия с билатеральным тонико-клоническим приступом и фокальным приступом без нарушения осознанности. СЭД, тип IV (аутосомно-доминантный).

МРТ головного мозга от 04.08.2021: картина многочисленных очагов измененного сигнала в перивентрикулярном и глубоком белом веществе лобных и теменных долей глиозного характера (сосудистые проявления СЭД). По данным МРТ от 2012 г. перенесенный инсульт в скорлупе справа неизвестной давности.

Видео-ЭЭГ-мониторирование: 4 часа от 04.08.2021 эпилептиформная активность не зарегистрирована.



Рис. 2. Фотография сделана 04.09.2021. На коже в области правой подъягодичной складки видны кольцевидные высыпания, образованные мелкими, соприкасающимися, плотными, полушаровидными, слегка уплощенными блестящими дермальными папулами красного цвета  
Fig. 2. The photo was taken on 04.09.2021. There are ring-shaped rashes on the skin in right area under the buttocks, formed by small, contiguous, dense, hemispherical, slightly flattened shiny red dermal papules

В настоящее время принимает ламотриджин 100 мг в сутки с конца августа 2021 г., на этом фоне приступов не отмечалось.

**Лабораторные и инструментальные исследования:** УЗИ лимфатических сосудов, эхокардиография, электрокардиография, копрологическое исследование, общий анализ мочи, анализ крови и мочи на медь без патологии. Иммунохемилюминесцентный анализ крови на маркеры аутоиммунных заболеваний: аутоантитела класса IgG к высокоочищенным ядерным антигенам не обнаружены. Лекарственный мониторинг на ламотриджин (ламиктал): нет токсического эффекта. Бактериологическое исследование на патогенные грибы из очагов поражения на коже: роста нет, при микроскопии элементы гриба не обнаружены.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований, выходящие за границы референсных значений, отражены в табл. 1.

**Прижизненное патологоанатомическое исследование биопсийного материала:** для верификации диагноза высыпаний на коже были проведены две панч-биопсии из разных очагов, биоптат брался на границе здоровой и пораженной кожи.

Макроскопическое описание: биоптат № 1 — округлый фрагмент ткани светло-серого цвета, диаметром

Таблица 1. Результаты лабораторных и инструментальных исследований, выходящие за границы референсных значений  
 Table 1. Results of laboratory and instrumental studies that go beyond the limits of reference values

| Лабораторные и инструментальные исследования                | Результаты   |
|---|--|
| УЗИ органов брюшной полости, почек                          | Реактивные изменения паренхимы поджелудочной железы, признаки перенесенного спленита   |
| Исследование на <i>Helicobacter pylori</i>                  | <i>Helicobacter pylori</i> , 13C-уреазный тест: 16,17‰ (считается положительным при >4,5)  |
| Иммунохимические исследования на <i>Helicobacter pylori</i> | АТ к <i>H. Pylori</i> >5,79 U/ml, положительный (референсные значения 0,00–0,89)   |
| Общий (клинический) анализ крови                            | RDW-CV коэф. вариации ширины распредел. эритроцитов <11,4% (норма 11,5–14,5); PLT тромбоциты <132*10 <sup>9</sup> /л (норма 150–450) |
| Биохимический анализ крови                                  | Билирубин общий 67,5 мкмоль/л (норма 3,4–17,1)   |
| Диагностика иммунопатологии                                 | Иммуноглобулин E 274,0 МЕ/мл (норма 0–100 МЕ/мл)   |

0,2 см. Биоптат № 2 — округлый фрагмент ткани светло-серого цвета, диаметром 0,2 см.

Микроскопическое описание: биоптат № 1 (правая нога) — фрагмент кожи с очаговым гиперкератозом, субэпителиально — пролиферация мелких сосудов капиллярного типа, лимфогистиоцитарный инфильтрат с наличием многоядерных гигантских клеток, без видимого некробиоза. При окраске по Маллори субэпителиально в дерме были обнаружены фрагментированные эластические волокна, несколько утолщенные коллагеновые волокна, а также фагоцитирующие гигантские многоядерные клетки. При окраске PAS не было выяв-

лено отложений муцина (рис. 3–5). Биоптат № 2 (левая нога) — фрагмент кожи с очаговым гиперкератозом, субэпителиально — пролиферация мелких сосудов капиллярного типа. При окраске по Маллори субэпителиально в дерме были обнаружены фрагментированные эластические волокна, несколько утолщенные коллагеновые волокна, а также фагоцитирующие гигантские многоядерные клетки. При окраске PAS не было выявлено отложений муцина (рис. 6–9). Заключение прижизненного патологоанатомического исследования: гистоморфологическая картина соответствует кольцевидной эластолитической гигантоклеточной гранулеме.

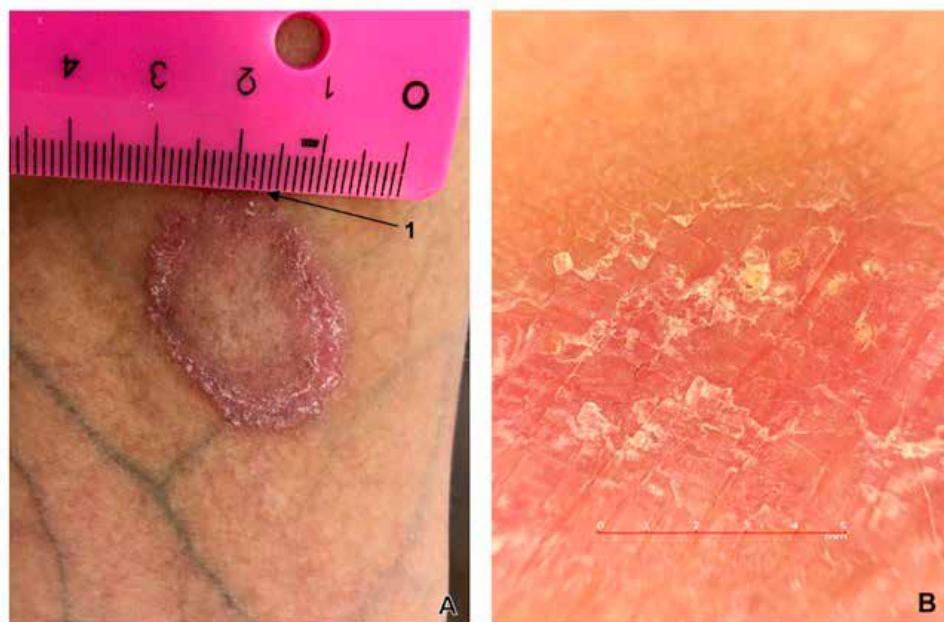


Рис. 3. А — кольцеобразный очаг на правой голени размером 3 см в диаметре, стрелкой 1 указано место взятия биоптата. В — дерматоскопическая картина высыпаний на границе со здоровой кожей  
 Fig. 3. A — an annular focus on the right shin measuring 3 cm in diameter, arrow 1 indicates the location of the biopsy. B — dermoscopic picture of rashes on the border with healthy skin

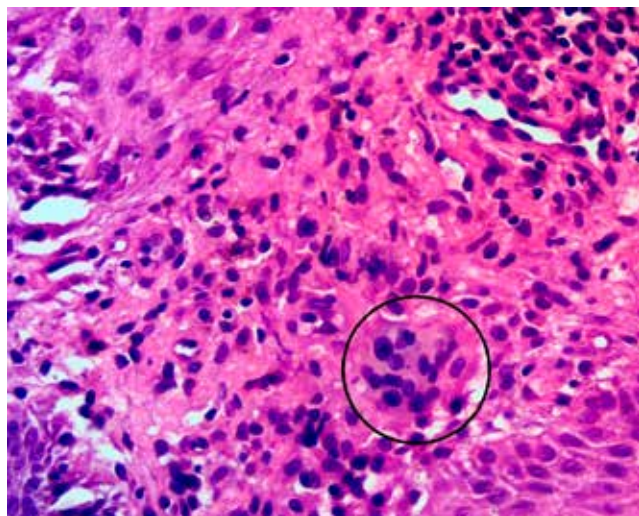


Рис. 4. Фрагмент дермы с наличием рассеянного лимфоцитарного инфильтрата, гигантской многоядерной клетки (внутри черной линии). Отмечается отложение гранул гемосидерина, полнокровные сосуды капиллярного типа, участки акантолиза, деградированные эластические волокна. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

Fig. 4. A fragment of the dermis with the presence of a scattered lymphocytic infiltrate, a giant multinucleated cell (circled with a black line). There is deposition of hemosiderin granules, fullness of capillary vessels, acantholysis sites, degraded elastic fibers. Staining with hematoxylin and eosin,  $\times 400$

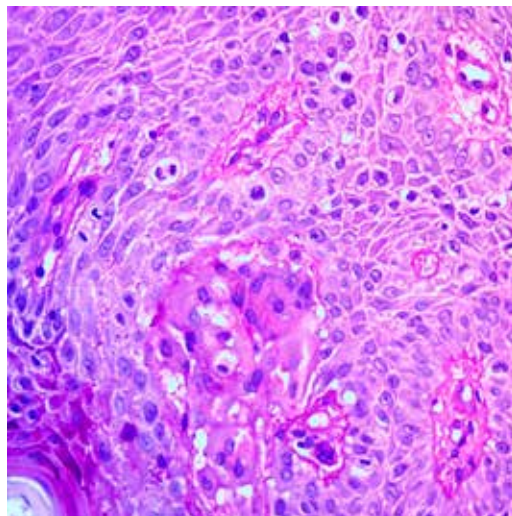


Рис. 5. Дистрофические и реактивные изменения эпидермиса, выраженная митотическая активность. В дерме отсутствует отложение муцина. Окраска PAS,  $\times 400$

Fig. 5. Dystrophic and reactive changes of the epidermis, pronounced mitotic activity. There is no mucin deposition in the dermis. PAS stain,  $\times 400$

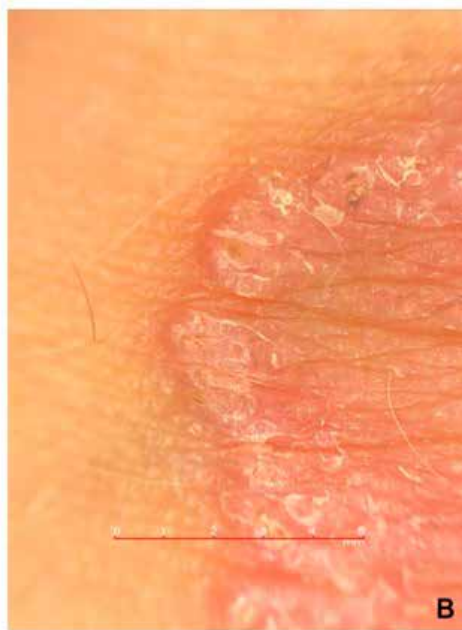


Рис. 6. А — четыре кольцеобразных очага на левой голени, максимальный очаг размером 2,5 см в диаметре, стрелкой 1 указано место взятия биоптата. В — дерматоскопическая картина высыпаний на границе со здоровой кожей

Fig. 6. А — four ring-shaped foci on the left shin, the maximum focus is 2.5 cm in diameter, arrow 1 indicates the location of the biopsy. В — dermatoscopic picture of rashes on the border with healthy skin

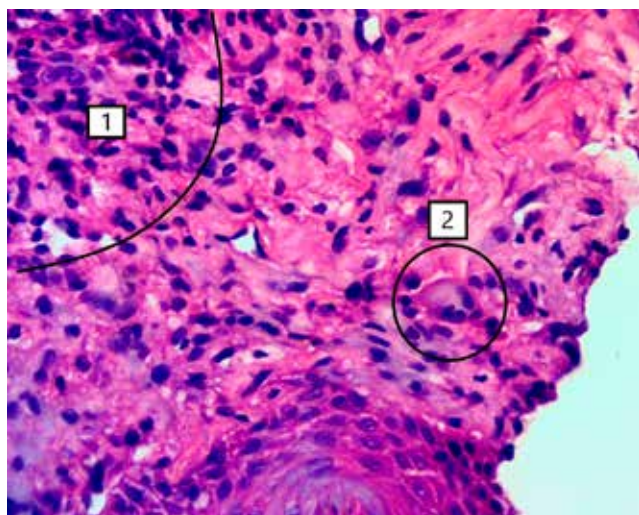


Рис. 7. В дерме фрагменты коллагеновых и эластических волокон с деформацией и фрагментацией, лимфоцитарный инфильтрат (область 1), гигантская многоядерная клетка (область 2). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

Fig. 7. In the dermis, fragments of collagen and elastic fibers with deformation and fragmentation, lymphocytic infiltrate (region 1), giant multinucleated cell (region 2). Staining with hematoxylin and eosin,  $\times 400$

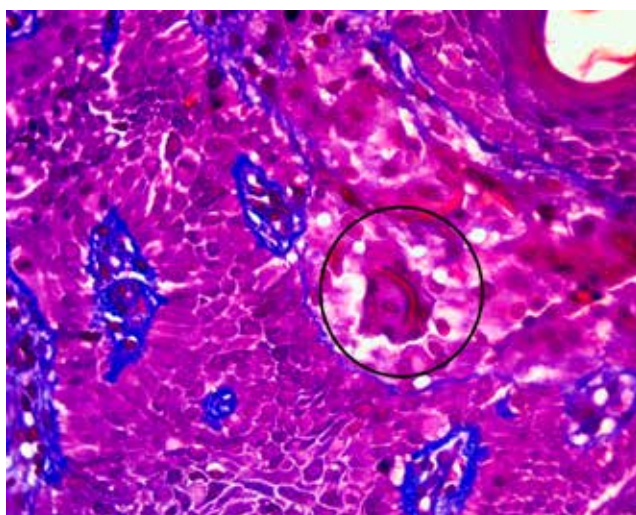


Рис. 8. Эластофагоцитоз. Субэпидермально обнаружена гигантская многоядерная клетка с интрацитоплазматическим включением фрагмента эластического волокна. Окраска по Маллори,  $\times 400$

Fig. 8. Elastophagocytosis. A giant multinucleated cell with intracytoplasmic inclusion of an elastic fiber fragment was found subepidermally. Mallory stain,  $\times 400$

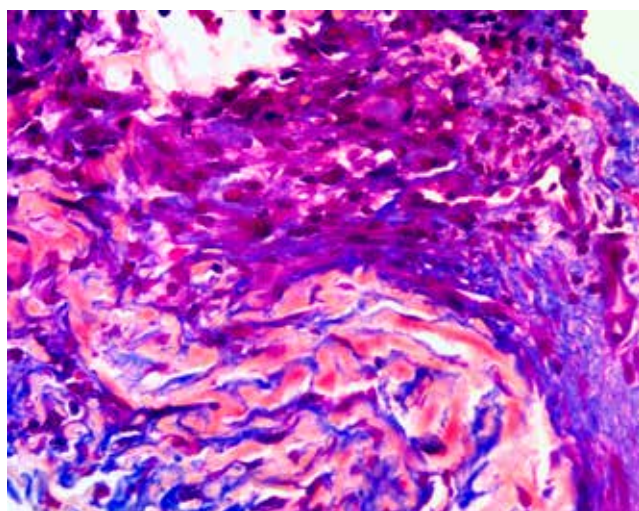


Рис. 9. Эластолиз. Умеренная гипертрофия и деформация коллагеновых волокон, деформационные изменения и дезорганизация эластических волокон в дерме. Окраска по Маллори,  $\times 400$

Fig. 9. Elastolysis. Moderate hypertrophy and deformation of collagen fibers, degenerative changes and disorganization of elastic fibers in the dermis. Mallory stain,  $\times 400$

**Заключительный диагноз**

Синдром Элерса–Данлоса, IV тип (сосудистый), аутосомно-доминантный тип наследования (гетерозиготная мутация в гене *COL3A1*). Гипермобильный синдром. Лакунарные очаговые изменения глиозного характера в лобных и теменных областях головного мозга. Симптоматическая фокальная эпилепсия. Миопия слабой

степени, астигматизм. Гиперменорея. Кольцевидная эластолитическая гигантоклеточная гранулема.

**Обсуждение**

Описанный клинический случай отражает сложность дифференциальной диагностики кожных заболеваний при сосудистом типе СЭД, когда структура кожи у пациентов изменена за счет микроангиопатии, приводящей к деградации соединительной ткани, и проявления кожных заболеваний могут быть нетипичными. До обращения в ФБГУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА пациентке ставились диагнозы: псориаз, простой лишень Видаля, проводилась системная и наружная терапия без положительной динамики. Диагноз КЭГГ был поставлен нами по данным прижизненного патологоанатомического исследования биопсийного материала, при этом при исследовании препаратов, окрашенных рутинными окрасками (гематоксилином и эозином), патоморфологическая картина вызывала сомнения. Морфологическая диагностика проводилась в два этапа:

- 1-й этап. Оценка морфологической картины в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином (выявлены изменения, соответствующие гранулеме кольцевидной);
- 2-й этап. Оценка морфологической картины в препаратах после использования специальных методов окрашивания на соединительную ткань и муцин (выявлены специфические для КЭГГ признаки: наличие лимфогистиоцитарного инфильтрата с многоядерными гигантскими клетками, без видимого некробиоза или отложений муцина, наличие эластических волокон, образовавшихся в результате эластофагоцитоза гигантскими клетками).

Учитывая сложность патоморфологической дифференциальной диагностики КЭГГ и ГК, дополнительные методы окрашивания обязательно использовать с це-

Таблица 2. Основные дифференциальные патоморфологические критерии ГК и КЭГГ (цит. по Mistry A.M. и соавт. 2020 [3])  
 Table 2. The main differential pathomorphological criteria of GA and AEGCG (quoted by Mistry A.M. et al. 2020 [3])

| Патоморфологические признаки   | Кольцевидная эластолитическая гигантоклеточная гранулема  | Гранулема кольцевидная   |
|--------------------------------|---|--|
| Тип гранулемы                  | Непалисадный, интерстициальный, саркоидный  | Палисадный (частокольный)                                      |
| Расположение гранулемы         | Только поверхностная дерма  | Поверхностная и/или глубокая дерма                             |
| Многоядерные гигантские клетки | Гигантские клетки с 12 ядрами   | Гигантские клетки содержат +/- 3 ядра                          |
| Наличие муцина                 | Отсутствует   | Присутствует   |
| Некробиоз                      | Отсутствует   | Присутствует   |
| Локализация поражений          | В основном области, подверженные солнечному облучению   | Различные области  |
| Эластические волокна           | Обильное количество по периферии гранулемы, меньшее количество внутри, ассоциировано с рубцеванием внутри гранулемы | Умеренное количество внутри и вокруг гранулемы, без рубцевания |

лью верификации патологического процесса. Основные дифференциальные патоморфологические критерии ГК и КЭГГ по данным литературы представлены в табл. 2 [3].

При проведении дифференциально-диагностического поиска учитывались также клиническая картина заболевания (мелкие, соприкасающиеся, плотные, дермальные папулы красного цвета, расположенные кольцевидно), отсутствие субъективных жалоб у пациентки, женский пол, молодой возраст, характер и локализация высыпаний. Однако клинически кожные высыпания у пациентки не имели специфичных признаков КЭГГ и наиболее соответствовали ГК.

В настоящий момент этиология и патогенез КЭГГ остаются неизвестными. Существует несколько гипотез развития КЭГГ. Согласно актинической гипотезе солнечное излучение является триггером, который вызывает избирательное повреждение эластиновых волокон в верхней и средней части дермы. В результате дегенерированная ткань становится мишенью для аутоиммунного клеточно-опосредованного ответа (преимущественно CD4+-клеток), который пытается восстановить поврежденную кожу, но приводит к гранулематозному воспалению [8]. T. Muramatsu с соавт. и A. Ishibashi с соавт. описали развитие кожных проявлений КЭГГ в областях, не подвергавшихся солнечному облучению [9, 10]. D. Kiken с соавт. проводили 4-дневный тест на солнечную провокацию пациенту с уже существующей актинической гранулемой, однако новые кожные высыпания не появились [2]. Кожные проявления у представленной нами пациентки локализовались в областях, не подверженных избыточному солнечному облучению, а также в областях, которые всегда закрыты от солнца. Согласно воспалительной гипотезе разрушение эластиновых волокон вызвано непосредственно гранулематозным воспалением [11]. В литературе отмечается возможная связь КЭГГ с эндокринными заболеваниями, инфекционными заболеваниями, различными сосудистыми поражениями [1, 3]. В доступных открытых отечественных и зарубежных источниках не встречается описания КЭГГ на фоне СЭД. Сосудистый тип СЭД обусловлен мутацией в гене *COL3A1*, кодирующем синтез коллагена III, который необходим для нормального формирования кровеносных сосудов и полых органов. Большинство му-

таций, вызывающих изменения в *COL3A1*, представляют собой замены глицина, которые разрушают тройную спиральную обмотку, тем самым изменяя структурную целостность коллагена III из-за неправильно свернутого проколлагена III и нарушая секрецию функционально зрелых молекул [12]. Возможно, микроангиопатия при СЭД спровоцировала развитие КЭГГ.

Поиск эффективного лечения КЭГГ в настоящий момент продолжается. Клинических рекомендаций по терапии КЭГГ, в том числе генерализованной формы, не разработано. КЭГГ, как ГК, считаются заболеваниями, которые могут проходить самопроизвольно [13], поэтому оценка эффективности любого лечения затруднена [14]. Описан опыт применения противомаларийных препаратов и триналаста в комбинации с местными или пероральными стероидами для терапии генерализованной КЭГГ с частичным успехом [15]. Перспективным направлением поиска терапии КЭГГ является комбинированное лечение, которое успешно применяется отечественными дерматовенерологами для лечения ГК: дальняя длинноволновая ультрафиолетовая терапия и низкоинтенсивная лазерная терапия инфракрасного спектра [16].

Отдельного внимания заслуживает развитие у пациентки эпилепсии на фоне СЭД. Патологические механизмы, приводящие к эпилепсии при СЭД, неясны. Некоторые авторы выдвигают гипотезу, что основная причина эпилепсии при СЭД — наличие поражений головного мозга в результате генетической аномалии соединительной ткани [17].

### Заключение

Кожные высыпания на фоне измененной структуры кожи у коморбидных пациентов могут быть нетипичны. С учетом особенностей течения сосудистого типа СЭД необходим мультидисциплинарный подход к пациентам и динамическое наблюдение специалистами, включая терапевтов, ревматологов, кардиологов, дерматологов, генетиков, пульмонологов, педиатров, неврологов. Описанный клинический случай свидетельствует о целесообразности разработки эффективной и безопасной терапии КЭГГ, поскольку проявления СЭД разнообразны и затрагивают многие органы и системы, а продолжительность жизни пациентов может быть снижена. ■



## Литература/References

1. Патрушев А.В., Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Клинико-морфологические особенности эластолитических гранулем. Вестник дерматологии и венерологии. 2014;90(4):58–67. [Patrushev AV, Khairutdinov VR, Belousova IE, Samtsov AV. Clinical and morphological features of elastolytic granulomas. Vestnik dermatologii i venerologii. 2014;90(4):58–67. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2014-90-4-58-67
2. Kiken DA, Shupack JL, Soter NA, Cohen DE. A provocative case: phototesting does not reproduce the lesions of actinic granuloma. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2002;18(6):315–316. doi: 10.1034/j.1600-0781.2002.02773.x
3. Mistry AM, Patel R, Mistry M, Menon V. Annular Elastolytic Giant Cell Granuloma. Cureus. 2020;12(11):e11456. doi: 10.7759/cureus.11456
4. Харчилава М.Г., Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Клинико-патоморфологические изменения кожи при кольцевидной гранулеме. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(2):8–14. [Kharchilava MG, Khayrutdinov VR, Belousova IE, Samtsov AV. Kliniko-patomorfologicheskie izmeneniya kozhi pri kol'tsevidnoy granuleme. Vestnik dermatologii i venerologii. 2019;95(2):8–14. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-2-8-14
5. The Ehlers–Danlos Society. 2022. Available from: <https://www.ehlers-danlos.com>
6. Miller E, Grosel JM. A review of Ehlers–Danlos syndrome. Journal of the American Academy of Physician Assistants. 2020;33(4):23–28. doi: 10.1097/01.JAA.0000657160.48246.91
7. Kuivaniemi H, Tromp G. Type III collagen (COL3A1): Gene and protein structure, tissue distribution, and associated diseases. Gene. 2019;707:151–171. doi: 10.1016/j.gene.2019.05.003
8. O'Brien J.P. Actinic granuloma. An annular connective tissue disorder affecting sun- and heat-damaged (elastotic) skin. Arch Dermatol. 1975;111(4):460–466. doi: 10.1001/archderm.111.4.460
9. Muramatsu T, Shirai T, Yamashina Y, Sakamoto K. Annular elastolytic giant cell granuloma: an unusual case with lesions arising in non-sun-exposed areas. J Dermatol. 1987;14(1):54–58. doi: 10.1111/j.1346-8138.1987.tb02996.x
10. Ishibashi A, Yokoyama A, Hirano K. Annular elastolytic giant cell granuloma occurring in covered areas. Dermatologica. 1987;174(6):293–297. doi: 10.1159/000249202
11. O'Brien J.P. Actinic granuloma: the expanding significance. An analysis of its origin in elastotic (“aging”) skin and a definition of necrobiotic (vascular), histiocytic, and sarcoid variants. Int J Dermatol. 1985;24(8):473–490. doi: 10.1111/j.1365-4362.1985.tb05826.x
12. Chiarelli N, Ritelli M, Zoppi N, Colombi M. Cellular and Molecular Mechanisms in the Pathogenesis of Classical, Vascular, and Hypermobile Ehlers–Danlos Syndromes. Genes. 2019;10(8):609. doi: 10.3390/genes10080609
13. Wolff K, Johnson RA. Fitzpatrick's color atlas and synopsis of clinical dermatology. 6th ed. McGraw-Hill; 2009
14. Patrizi A, Gurioli C, Neri I. Childhood granuloma annulare: A review. Giornale italiano di dermatologia e venereologia: organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia. 2014;149:663–674.
15. Burlando M, Herzum A, Cozzani E, Paudice M, Parodi A. Can Methotrexate be a successful treatment for unresponsive generalized annular elastolytic giant cell granuloma? Case report and review of the literature. Dermatol Ther. 2021;34(1):e14705. doi: 10.1111/dth.14705
16. Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф., Свищенко С.И., Жилова М.Б., Неведова М.А., Пугнер А.С. Комбинированная терапия диссеминированной формы кольцевидной гранулемы. Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(1):34–44. [Karamova AE, Znamenskaya LF, Svishchenko SI, Zhilova MB, Nefedova MA, Pugner AS. Kombinirovannaya terapiya disseminirovannoy formy kol'tsevidnoy granulemy. Vestnik dermatologii i venerologii. 2020;96(1):34–44. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv549-2020-96-1-34-44
17. Cortini F, Villa C. Ehlers–Danlos syndromes and epilepsy: An updated review. Seizure. 2018;57:1–4. doi:10.1016/j.seizure.2018.02.013

**Участие авторов:** все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — Т.А. Гайдина; сбор и обработка материала — Т.А. Гайдина, О.И. Пацап, Р.Т. Таирова; написание текста — Т.А. Гайдина, О.И. Пацап; редактирование — Т.А. Гайдина.

**Authors' participation:** all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Contribution: concept and design of the study — Tatiana A. Gaydina; collection and processing of material — Tatiana A. Gaydina, Olga I. Patsap, Raisa T. Tairova. Text writing — Tatiana A. Gaydina, Olga I. Patsap; editing — Tatiana A. Gaydina.

---

---

**Информация об авторах**

---

**\*Гайдина Татьяна Анатольевна** — к.м.н., доцент; адрес: Россия, 117997, г. Москва, улица Островитянова, д. 1; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8485-3294>; eLibrary SPIN: 5216-2059; e-mail: doc429@yandex.ru

**Пацап Ольга Игоревна** — к.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4620-3922>; eLibrary SPIN: 6460-1758; e-mail: doc429@yandex.ru

**Таирова Раиса Таировна** — к.м.н.; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4174-7114>; e-mail: doc429@yandex.ru

---

**Information about the authors**

---

**\*Tatiana A. Gaydina** — MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor; address: 1 Ostrovityanova street, 117997, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8485-3294>; eLibrary SPIN: 5216-2059; e-mail: doc429@yandex.ru

**Olga I. Patsap** — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4620-3922>; eLibrary SPIN: 6460-1758; e-mail: doc429@yandex.ru

**Raisa T. Tairova** — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4174-7114>; e-mail: doc429@yandex.ru

---

Статья поступила в редакцию: 20.06.2022

Принята к публикации: 13.07.2022

Дата публикации: 15.08.2022

Submitted: 20.06.2022

Accepted: 13.07.2022

Published: 15.08.2022