

2 Паранеопластические дерматозы

Федотов В. П.

Введение

Учение о паранеопластических заболеваниях является сейчас одной из актуальнейших проблем современной медицины. Паранеопластические синдромы охватывают очень большую группу заболеваний различных систем и органов, которые возникают как результат воздействия злокачественной опухоли на метаболические процессы организма человека. К паранеопластическим заболеваниям и синдромам относят неонкологические заболевания, возникающие под влиянием злокачественного процесса. Паранеопластические заболевания развиваются и часто исчезают после удаления злокачественной опухоли, вновь появляясь при ее рецидивах или метастазах. Термин «паранеопластический синдром» охватывает большую группу заболеваний, различных как по клиническим проявлениям, так и по патогенетическим механизмам. Выдающийся французский онколог Depoix писал: «Опухолевое заболевание является обязательным условием для возникновения паранеопластического синдрома, но непосредственное присутствие опухолевых клеток не обязательно».

Кожа является одной из наиболее частых локализаций паранеопластического процесса. Не случайно А. Thambiah назвал кожу зеркалом, отражающим характер поражений внутренних органов.

Патогенез паранеопластических синдромов изучен недостаточно.

Можно выделить следующие возможные варианты взаимоотношений между опухолями внутренних органов и дерматозами.

1. Опухоль индуцирует дерматоз, т. е. дерматоз является прямым следствием опухоли. Подобные дерматозы называют собственно паранеопластические. Патоморфология их неспецифическая. К ним относятся:

- злокачественная папиллярно-пигментная дистрофия;
- паранеопластический акрокератоз Базекса;
- круговидная внезапно возникающая эритема Гаммеля;
- некоторые формы буллезных дерматозов;
- идиопатический зуд;
- приобретенный ихтиоз и др.

2. В результате подавления клеточного иммунитета опухолью или длительной иммуносупрессивной терапией возможна активация инфекционных процессов, находящихся до этого в латентном состоянии:

- кандидоз;
- пиодермия;

- опоясывающий лишай.

3. Между опухолью и дерматозом отсутствует каузальная связь, они могут быть одновременно генетически детерминированы:

- синдром Пейтца–Егерса–Турена;
- синдром Гарднера;
- синдром Хоуэлла–Эванса.

В других случаях синдромы генетически обусловлены, и тогда их стигмами являются дерматозы, дефекты клеточного иммунитета или хромосомных аномалий, которые в свою очередь могут способствовать развитию опухоли:

- синдромы Луи–Бар;
- синдром Вискотта–Олдрича;
- синдром Блума.

4. Развивается аутохтонная неопластическая пролиферация клеток ретикулогистиоцитарной системы кожи или внутренних органов, которая детерминирует образование злокачественных ретикулоцитов (лимфом). Их морфологическая картина может быть специфической или неспецифической:

- злокачественные ретикулезы;
- лимфосаркомы;
- болезнь Ходжкина.

5. Опухоли внутренних органов могут вызвать образование метастазов в коже; их морфологический субстрат является специфическим.

Можно предположить, что паранеопластические синдромы являются по отношению к злокачественной опухоли вторичными заболеваниями, для возникновения которых фоном служат изменения внутренней среды организма. Одной из особенностей злокачественной опухолевой клетки на ранних стадиях канцерогенеза является изменение структуры ее антигена; последнее вызывает ответную реакцию со стороны гуморального и клеточного иммунитета. Относительное родство опухолевого антигена и антигена здоровых тканей способствует развитию аутоиммунных сдвигов. Нарушение биохимических, гормональных, иммунологических и других реакций в организме опухоленосителя в определенной степени истощает жизненные ресурсы здоровых тканей и изменяет их функциональную активность, в чем и проявляется системное действие опухоли на организм. Имеются работы о том, что специфическое системное действие опухоли можно представить как «перепрограммирование» работы генетического аппарата высокодифференцированных тканей, непосредственно не вовлеченных в опухолевый процесс, – перепрограммирование, нарушающее выполнение ими специфических функций. Следует подчеркнуть, что системное действие на организм является отличительной чертой злокачественной опухоли от доброкачественной. Клиническое проявление системного действия опухоли на организм зависит от степени изменений, вызванных ею в биохимическом, гормональном, иммунологическом и других звеньях гомеостаза. В свою очередь, характер нарушений в указанных системах связан не только с биологической активностью опухоли, но и

их генетически детерминированным функциональным потенциалом.

Паранеоплазия, по существу, представляет собой клиническое проявление пораженного опухолью патологического гомеостаза, при котором постоянство внутренней среды поддерживается за счет истощения функциональных ресурсов компенсаторных механизмов.

Многие авторы относят к паранеопластическим синдромам также заболевания, вызванные эктопической гормональной активностью опухоли. Однако, на наш взгляд, эндокринные синдромы, развивающиеся под влиянием секретируемых злокачественной опухолью гормонов или гормоноподобных веществ, не являются паранеопластическими, хотя и стимулируются опухолью. Природа эктопического гормонального синдрома заключена в изменениях, заложенных в самой опухоли, в то время как в основе паранеопластических заболеваний лежат изменения функциональной активности регуляторных и метаболических систем организма.

Термин «паранеопластический синдром» применяют и к генетически обусловленному симптомокомплексу, одним из проявлений которого часто служат злокачественные заболевания. Пожалуй, именно к этой группе заболеваний действительно ближе всего термин «паранеопластические», т. к. развитие отдельных компонентов синдрома, в том числе и опухолевого, действительно сопутствует один другому. Однако, генетические, или врожденные, симптомокомплексы, при которых с определенной частотой встречается та или иная форма злокачественного процесса, не являются паранеопластическими синдромами с позиций подхода к последним как к заболеваниям, детерминированным бластомой, вследствие изменения его эндогенного баланса организма – опухоленосителя. Генетические синдромы – это генетические маркеры групп высокого риска в смысле развития рака. В их основе лежат генетические нарушения. Процесс в этих случаях протекает по схеме:

генетическая недостаточность – генетический синдром + злокачественное заболевание, в то время как при паранеопластических заболеваниях порядок иной:

злокачественное заболевание – паранеопластический синдром.

Тем не менее, врожденные синдромы интересны с точки зрения генеза опухоли, ибо демонстрируют влияние фонового дефекта на предрасположенность к опухоли самого организма или измененных тканей.

Следует помнить и о том, что развивающиеся у онкологических больных после перенесенного лечения синдромы не всегда паранеопластические.

Например, так наз. синдром Стюарта–Тривса, при котором лимфосаркому верхней конечности, развившуюся на месте лимфостаза после радикальной мастэктомии, нельзя рассматривать как паранеопластический синдром, ибо нарушение лимфо- и кровообращения в руке, ведущее к его развитию, обусловлено не системным действием опухоли, а механическим сдавлением сосудов рубцовыми тканями, сформировавшимися после операции или лучевой терапии.

Общеизвестно, что частота опоясывающего лишая при гемобластозах и, в меньшей мере, при солидных злокачественных опухолях значительно превышает таковую у здоровых лиц и больных неонкологическими заболеваниями. Однако, в отличие от ряда авторов,

мы полагаем нецелесообразным относить *herpes zoster* к паранеопластическим заболеваниям, т. к. этот дерматоз, вызываемый установленным инфекционным агентом (вирус), развивается у онкологических больных не в результате действия опухоли, а вследствие старения иммунологических защитных сил организма на внедрение этого вируса.

В настоящее время описано более 70 возможных паранеопластических заболеваний, список которых продолжает увеличиваться. По данным Т. П. Мизоновой, среди больных с различными злокачественными опухолями у 27 % из них кожные изменения имеют паранеопластический характер.

Поток информации о паранеопластических заболеваниях из года в год увеличивается. В отдельных работах предприняты попытки классифицировать эти заболевания как по клиническому и патогенетическому признакам, так и по степени частоты связи синдрома со злокачественными заболеваниями.

Очень интересны и практически важны классификации, построенные на основе онкологической зависимости паранеопластических синдромов. В 1963 г. Козловски с соавт. предложили из всех форм поражений кожи, наблюдаемых у онкологических больных, выделить дерматозы:

- особенно часто сопутствующие раку внутренних органов;
- при которых вероятен рак внутренних органов и, наконец;
- могущие лишь указывать на возможность рака внутренних органов.

Wysocki рассматривает первую группу как облигатные паранеопластические дерматозы, вторую – как факультативные и третью – как паранеопластические дерматозы в широком смысле.

В первую группу (облигатные) все авторы почти однозначно включают:

- *Acanthosis nigricans*;
- эритему Гаммеля;
- акрокератоз Базекса;
- эритему типа «flushing»;
- приобретенный гипертрихоз.

Во вторую группу объединены факультативные дерматозы:

- дерматомиозит;
- круговидная эритема Дарье;
- мигрирующий тромбофлебит;
- системный амилоидоз;
- приобретенный ихтиоз;
- герпетиформный дерматоз Дюринга;
- буллезный пемфигоид;
- опоясывающий лишай;
- узелковый панникулит;
- расстройства пигментации;
- пемфигоидный красный плоский лишай;
- болезнь Боуэна;

- субкорнеальный пустулез;
 - пахидермапериостоз.
- В третью группу предложено внести:
- пруригинозный симптомокомплекс;
 - генерализованный зуд;
 - пузырьчатые дерматозы;
 - эритродермию;
 - приобретенный ихтиоз;
 - острые и подострые эритемы;
 - крапивницу;
 - опоясывающий лишай;
 - экзему;
 - пурпуру;
 - кератодермию;
 - узелковый периартериит;
 - плоские ксантомы;
 - пигментации;
 - гангренозную пиодермию;
 - старческие бородавки.

Поскольку паранеопластические синдромы возникают вследствие нарушения или ослабления какого-то звена гомеостаза и по-существу являются одним из клинических проявлений раковой болезни, деление паранеопластических синдромов по патогенетическому признаку, разумеется, целесообразно. Классификация паранеопластических синдромов по патогенетическому признаку имеет не только академический интерес, ибо, будучи построенной по такому принципу, она может дать и очень важную в клиническом отношении информацию, которая позволит в какой-то степени прогнозировать дальнейшую судьбу больного.

Например, паранеопластические синдромы, вызванные биохимическими нарушениями, возникают вследствие глубоких метаболических изменений, на фоне, как правило, больших опухолей или распространенных злокачественных процессов, когда частично или полностью исчерпаны компенсаторные механизмы и больной находится в состоянии субкомпенсации. Появление таких паранеопластических синдромов даже тогда, когда нет еще клинических симптомов рака, часто указывает на распространенность опухолевого процесса и нередко является плохим прогностическим признаком.

Эндокринные паранеопластические синдромы, обусловленные неэктопической гормональной секрецией, близки по своему клиническому значению паранеопластическим синдромам, возникающим в результате биохимических нарушений. Правда, клинически определить, вызван ли паранеопластический синдром эктопической гормональной активностью или сдвигами в гормональном гомеостазе, не всегда возможно. В то же время, эктопические гормональные синдромы, при идентичности клинической картины, коренным образом отличаются от гормональных паранеоплазий, ибо возникают они не

вследствие метаболических нарушений, а вследствие изменений, происходящих в самой ткани органа. Эктопическая гормональная активность проявляется уже на ранних этапах развития злокачественной опухоли и может представлять собой ранний синдром, но, к сожалению, эктопическая активность присуща чаще малодифференцированным опухолям с высокой потенцией злокачественности.

Особенно большой интерес для клиницистов представляет группа иммунологических паранеопластических синдромов. Заболевания, вызванные аутоантителами против поверхностных клеточных мембран, по-видимому, могут возникнуть уже на ранних этапах канцерогенеза из-за близости опухолевого и тканевого антигена; поэтому они являются ранними предвестниками канцерогенеза. Аутоантитела против внутриклеточных структур, по-видимому, образуются при распаде опухоли, когда высвобождаются внутриклеточные антигены. По данным ряда авторов, у онкологических больных с циркулирующими в крови противоядерными антителами метастазы и рецидивы встречаются чаще, чем у подобных больных при отсутствии противоядерных антител. При этом в случае обнаружения только одного вида аутоантител рецидивы наступают в 2 раза чаще. Если же в крови больных злокачественными опухолями циркулируют более одного типа аутоантител, то рецидивы и метастазы развиваются в 4,5 раза чаще, чем у тех лиц, у которых аутоантитела не были обнаружены.

Необходимо подчеркнуть, что многие синдромы, относящиеся к группе паранеопластических, встречаются как идиопатические заболевания или могут сопутствовать неонкологическим процессам. Таковы, например, синдром Мари–Бамбергера, или синдром «барабанных палочек», при хроническом нагноительном процессе легкого, некоторые медикаментозные кожные сыпи и т. д. Эти синдромы можно охарактеризовать как вторичные заболевания, являющиеся клиническими проявлениями нарушений в одном или нескольких звеньях гомеостаза, которые могут быть вызваны совершенно различными причинами и отражать общие (а порой и однотипные) реакции организма на любой фактор, вызывающий антигомеостатическое состояние. Тем не менее, лица, особенно старше 40-50 лет, впервые обратившиеся по поводу заболевания, которое встречается и как паранеопластический синдром, безусловно, должны подвергнуться тщательному онкологическому обследованию, ибо злокачественная опухоль – самый грозный фактор из тех, которые могут привести к развитию этих «неспецифических маркеров». Только после исключения бластоматозного заболевания можно рассматривать имеющуюся у больного клиническую картину как идиопатическое страдание или как синдром, вызванный другим, неонкологическим, процессом. При этом нужно помнить, что паранеоплазии могут проявляться иногда на очень ранней стадии развития злокачественного процесса, когда диагностика его трудна или невозможна. Поэтому при не поддающихся или плохо поддающихся лечению разбираемых синдромах и при отсутствии в момент обследования указаний на бластоматоз, пациента необходимо включить в группу больных повышенного, онкологического риска и установить за ним строгий онкологический контроль.

2.1 Паранеопластические заболевания кожи, связанные с опухолями поджелудочной железы

2.1.1 Синдром Пфейфера–Вебера–Крисчена (ненагнаивающийся узелковый рецидивирующий лихорадочный панникулит) – это неспецифическое очаговое воспаление подкожно-жировой клетчатки. Синдром Пфейфера–Вебера–Крисчена (СПВК) имеет полиэтиологический характер. В числе причин ряд авторов обнаруживали связь СПВК с заболеваниями поджелудочной железы (хронический панкреатит или рак), что составляет 10-15 %. Возможно, существует особая конституциональная предрасположенность жировой ткани к воспалительным или грануломатозным реакциям. Не исключено, что повышение уровня липазы в сыворотке при раке поджелудочной железы влечет за собой жировой некроз с последующим уплотнением клетчатки.

Клиника. Для клиники СПВК характерна триада симптомов:

- панникулит;
- повышенная температура;
- склонность к рецидивам.

На фоне лихорадки в гиподерме конечностей, а затем и туловища возникают резко ограниченные болезненные узлы диаметром от 1 до 10 см (в зависимости от стадии заболевания). Их количество различно, они спаяны с кожей, которая приобретает вначале багрово-красную окраску, а затем по мере рассасывания узлов кожа западает и становится гиперпигментированной. У некоторых больных узел размягчается и вскрывается с выделением маслянистой жидкости. Язвы рубцуются очень медленно. Иногда СПВК протекает с болями в животе, полиартритом, высокой температурой и эозинофилией.

Гистопатология:

- вначале, в первой стадии – в гиподерме между жировыми клетками появляется обильный воспалительный инфильтрат, состоящий из полиморфоядерных лейкоцитов, лимфоцитов и гистиоцитов;

- во второй стадии – жировая клетчатка густо инфильтрирована гистиоцитами, протоплазма пенистая, число ядер увеличивается; количество пенистых многоядерных макрофагов резко преобладает над всеми другими видами клеток инфильтрата, местами жировая клетчатка полностью замещается ими;

- в третьей стадии идет либо полное замещение пенистых клеток фибробластами с последующим фиброзом, либо превращение пенистоклеточного и эпителиоидного клеточного инфильтрата в аморфную массу, включающую ядра макрофагов и полиморфноядерные лейкоциты.

Дифференциальный диагноз:

- узловатая эритема;
- аллергический узловатый васкулит;
- саркоиды Дарь–Русси;
- уплотненная эритема и др.

В настоящее время предполагают, что СПВК в одних случаях выступает как паранеопластический процесс, в других – как идиопатический синдром. В первом случае СПВК встречается преимущественно у мужчин и наблюдается при раке поджелудочной железы. При втором варианте он возникает у женщин, как правило, при хроническом панкреатите.

Все больные СПВК (и особенно мужчины) подлежат тщательному всестороннему обследованию для исключения патологии со стороны поджелудочной железы.

2.1.2 Синдром Вукетича–Павлика (синдром метастазирующей, образующей липазу аденомы поджелудочной железы; синдром секреторно-активной метастазирующей экзокринной аденомы поджелудочной железы; синдром функционирующей карциномы поджелудочной железы). Заболевание представляет собой панникулит, вызванный воздействием липазы, которая выделяется клетками опухоли поджелудочной железы, образующей метастазы. Этот синдром близок СПВК. Наблюдают некрозы жировой ткани в гиподерме и костном мозге в результате метастазов карциномы хвостовой части поджелудочной железы. Синдром иногда называют секреторно-активной метастазирующей экзокринной аденомой поджелудочной железы.

Основные симптомы – в виде триады:

- полиартрит;
- панникулит;
- эозинофилия крови.

Гистологически: в ткани опухоли выявляют высокую активность липазы, во много раз превышающую нормальную активность липазы в сыворотке.

Синдром встречается обычно у пожилых мужчин. Не исключена возможность патогенетической роли попадания продуктов клеточного распада в виде эмболов в кожно-жировую ткань.

2.1.3 Синдром глюкагономы. Заболевание характеризуется дерматитом, стоматитом, повышением глюкагона сыворотки, ненормальной толерантностью глюкозы, потерей веса и анемией, в сочетании с секреторирующей глюкагон опухолью α -клеток поджелудочной железы.

Вначале появляется генерализованный симметричный экзематозный дерматит в перианальной области, на ягодицах и нижних конечностях. Затем развивается мигрирующая некролитическая эритема с образованием пузырей и эрозий в складках кожи.

Гистологически: поражение эпидермиса с некрозом зернистого слоя и образованием подроговой щели.

Дерматолог обычно первым встречается с такими больными. Ранняя диагностика синдрома и быстрое хирургическое удаление первичного панкреатического образования очень важны.

2.2 Паранеопластические заболевания кожи, связанные с опухолями желудочно-кишечного тракта

2.2.1 Синдром Луи-Бар (атаксо-телеангиэктатический синдром) – прогрессирующее заболевание, наследуемое по рецессивному типу. Возникает в раннем детском воз-

расте и характеризуется:

- неврологическими изменениями:

- 1) мозжечковая атаксия;
- 2) экстрапирамидные расстройства;

- изменениями кожи и глаз:

- 1) телеангиэктазии кожи и конъюнктивита;
- 2) дисхромические пятна на лице и туловище;

- частыми инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей и легких.

Наблюдается также гипоплазия вилочковой железы, лимфатических узлов и лимфоидного аппарата кишечника.

Этиология и патогенез синдрома Луи-Бар (СЛБ) окончательно не выяснены. Его считают врожденной нейроэктодермальной дисплазией и относят к фактоматозам или ангиоматозам. Телеангиэктазии рассматривают как порок развития сосудов. Другие клинические симптомы считают следствием телеангиэктазий. В последние годы появились работы об иммунологических нарушениях функций вилочковой железы и влиянии генетических факторов при СЛБ. У части больных обнаруживают аминокацидурию.

Поражение нервной системы: мозжечковые и экстрапирамидные расстройства в виде неловкости движений, неустойчивости, медленной ходьбы; широко расставленные ноги; с трудом удерживают равновесие, но через 5-7 лет перестают ходить.

Наблюдается:

- снижение интеллекта;
- отставание в росте;
- атаксия;
- скандированная речь;
- гиперкинезы;
- нистагм;
- интенционный тремор;
- гипотония;
- анемия;
- слюнотечение;
- нарушение трофики:

- 1) ногтей (изменение цвета, расслоение);
- 2) кожи (сухость, акроцианоз);
- 3) волос (ломкость, преждевременное поседение);
- 4) зубов (дистрофии, кариес);

- изменение кожи:

1) телеангиэктазии – располагаются крестообразно, имеют форму паучков на коже лица, шеи, ушных раковин, конечностей, иногда туловища и полости рта (нёбо), а также появляются на бульбарной конъюнктиве глаз;

2) появляются пигментированные пятна коричневатого-бурого или светло-коричневого цвета, создавая впечатление пестрой кожи;

3) иногда – легкая атрофия, сухость, фолликулярный кератоз, стрептодермии, импетиго;

- гипогаммаглобулинемия и связанные с этим инфекции.

Прогноз неблагоприятный, часто умирают от туберкулеза и других инфекционных болезней легких.

Дифференциальный диагноз:

- синдром Хиппеля–Линдау;
- синдром Штурге–Вебера–Крабе;
- синдром Ослера–Рандю;
- синдром Блума;
- синдром Вернера;
- болезнь Реклингаузена;
- атаксия Фридрейха.

2.2.2 Синдром Цинссера–Энгмена–Коула (врожденный дискератоз с пигментацией, дистрофией ногтей, апластической анемией, гиперспленией и лейкоплакией полости рта).

Чаще болеют мужчины, иногда – братья. Характер наследования – рецессивный. Основные изменения:

- атрофия и пигментация кожи;
- дистрофия ногтей;
- лейкоплакия ротовой полости.

Вначале поражаются ногти – дистрофия, отторжение, замещение роговыми массами или разрушаются. Отмечается рецидивирующая паронихия. Затем – пигментация кожи (сетчатая, серовато-коричневая) на шее, спине, груди, половом члене и бёдрах. Атрофия кожи и многочисленные телеангиэктазии создают картину пойкилодермии; кожа лица – красная и атрофичная, с пятнистой пигментацией. Кожа тыла кистей и стоп атрофичная, но прозрачная и блестящая. Гиперкератоз ладоней и подошв, гипергидроз, иногда – пузыри.

На слизистых языка и щек – небольшие пузыри и эрозии, а затем бляшки лейкоплакии. На конъюктиве – аналогичные изменения с последующей закупоркой слёзного канала и избыточным слезотечением. Веки могут изъязвляться с образованием рубцов.

Лейкоплакия в области заднего прохода и прямой кишки или в других отделах ЖКТ и мочеполового тракта вызывает явления стеноза.

Гистологически:

- в клетках базального слоя – истончение эпидермиса и увеличение количества меланина;

- в дерме:

- 1) расширение капилляров и меланофаги;
- 2) атрофия;
- 3) сетчатая пигментация;

4) телеангиэктазии.

При биопсии слизистой полости рта обнаруживают лейкоплакию или спиноцеллюлярный рак.

Довольно часто развивается рак на местах атрофии и лейкоплакии, и больные умирают от карциномы довольно нередко.

Также отмечается:

- психическое и физическое отставание в развитии;
- дефекты зубов;
- волосы редкие, сухие; раннее поседение; рубцовое облысение;
- дистрофия ногтей;
- гиперпигментация;
- анемия Фанкони и другие заболевания крови.

2.2.3 Синдром Маффучи – редкий врожденный порок развития, характеризующийся кавернозными изменениями сосудов в сочетании с хондроматозными поражениями костей, чаще всего – дисхондроплазией пальцев. Мужчины составляют $\frac{2}{3}$ заболевших.

Начинается сразу же после рождения. Наблюдается три типа поражений сосудов:

- гемангиоматоз;
- флебэктазия;
- лимфангиэктазия.

Гемангиомы расположены глубоко и появляются одновременно с изменениями в костях. Могут появиться веррукозные изменение типа эпителиального невуса или веррукозной гемангиомы. Иногда имеются отложения кальция; возможна спонтанная инволюция элементов.

Флебэктазия встречается у 24 % больных. Очаг напоминает ожог. Начинается с пузырька на гиперемированном основании с последующей гиперпигментацией.

Иногда гемангиомы поражают слизистую ротовой полости, чаще язык, слизистую щёк, губы, мягкое небо, внутренние органы.

Костные изменения: появление плотных хрящевидных узелков около эпифизарных линий длинных костей, в неравномерном росте последних и медленной консолидации при часто возникающих переломах. Наиболее часто изменения возникают в мелких костях кистей и стоп, но могут иметь любую локализацию на конечностях. Расположены, как правило, на одной стороне.

Гистологически:

- участки гиперкератоза в виде завитков, папилломатоз;
- мальпигиев слой состоит из тонких нитей переплетающегося эпителия с базиллярной пигментацией;
- многочисленные расширенные тонкостенные пространства пересекаются одним рядом эндотелиальных клеток, имеющих в сосочковом слое дермы;
- имеется инфильтрат из лимфоцитов и гистиоцитов.

Диагностика: клиника, рентген.

2.2.4 Синдром Горлика–Гольца (наследственное множественное кожно-нижнечелюстное опухолевое поражение) включает:

- множественные базальноклеточные невусы, кисты челюстей;
 - аномалии позвоночника и рёбер, в основном – бифуркицию рёбер и медуллобластому.
- Очень часто больные умирают от злокачественных новообразований внутренних органов.

Отмечается:

- снижение интеллекта;
- врожденная катаракта;
- глаукома;
- ладонно-подошвенный дискератоз в виде своеобразных углублений;
- фибромы яичников.

Синдром встречается в нескольких поколениях и протекает по типу факоматоза при аутосомно-доминантном наследовании.

Множественные невоидные базальноклеточные карциномы появляются в детстве, чаще – в период полового созревания и локализуется на носу, веках, щёках, туловище, руках и шее. Цвет – от мясо-красного до насыщенно-коричневого.

Морфологически:

- отмечается выраженный полиморфизм: некоторые высыпания поверхностны, другие пигментированы;
- встречаются кисты, иногда – трихоэпителиомы.

Микроскопически: клиника обычной базальноклеточной карциномы, большое значение для диагностики имеет гистохимическое исследование.

Диагностика – необходима рентгенография челюсти, грудной клетки и позвоночника.

2.2.5 Синдром множественных опухолей сальных желез. Характерной чертой синдрома являются эпидермальные опухоли.

Заболевание передается аутосомно-доминантным путем с различной степенью экспрессивности; его сравнивают с другими синдромами, при которых имеются сочетания доброкачественных опухолей кожи с раком кишечника (синдром Торре, Гарднера и др.). Вопрос о том, новые это нозологические единицы или нет, окончательно не решен.

Описывают больных со злокачественными неоплазмами ободочной кишки, гортани и матки в сочетании с опухолями сальных желез.

Опухоли имеют тенденцию к развитию в желудочно-кишечном тракте, особенно в ободочной кишке и имеют малую злокачественность. Множественные аденомы сальных желез наиболее часто локализуется на туловище и обычно развиваются после того, как уже диагностирована висцеральная карцинома.

Описано более 30 случаев синдрома Торре, характерна полисимптомность:

- узелки на носу и щеках;
- на тыле кистей – эритематозные шелушащиеся пятна неправильных очертаний, кератоакантомы и спиноцеллюлярная карцинома;
- гиперплазия сальных желез и эпидермальная киста;
- акантомы.

Часто аналогичные симптомы наблюдаются у родителей и детей заболевших.

2.3 Карциноидные синдромы

Син.: метастазирующий карциноидоз, энтеродерматокардиопатия, синдром Кассиди–Шольте и др.

Синдром Кассиди–Шолте (СКШ) характеризуется карциноидом в нижней части тонкого кишечника в сочетании с изменениями кожного покрова и поражением сердечных клапанов, в основном справа. Иногда злокачественный карциноид локализуется в сигмовидной, слепой или толстой кишке, изредка – в желудке или желчном пузыре. Чаще болеют женщины в возрасте 55–60 лет. В литературе имеется около 180 описаний карциноидного синдрома.

СКШ чаще встречается при множественных метастазах. В сыворотке крови имеется гиперсеротонинемия. При СКШ 60 % алиментарного триптофана, поступающего в организм с пищей, переводится в серотонин. Относительная недостаточность триптофана снижает образование никотинамида и недостаточность витамина *PP*. Появляется извращение секреции и других биогенных аминов (катехоламины, гистамин), нарушается равновесие кининовых соединений крови.

Изменения кожных покровов: в результате приливов появляются пятна на коже лица, а затем верхней части туловища и верхних конечностях, жжение. Пятна пурпурно-красного цвета, отёчные, иногда сливаются. Цвет кожи синеватый или нормальный. Может возникать застойный цианоз лица и покраснение склер. Приливы длятся 5–10 мин., в течение дня может быть 10–12 приливов, особенно после приема пищи. Приливы возникают спонтанно либо после эмоций, физического напряжения, алиментарных и фармакологических факторов, перемены позы больного или психического фактора.

Изменения на коже иногда сопровождаются чувством жара, головокружением, тахикардией, изменениями артериального давления (гипотония или гипертония). Со временем приливы могут стать хроническими. На коже возникают участки стойкого цианоза, телеангиэктазии и ограниченный склероз, а также пеллагроидные изменения в области предплечий и кистей. Довольно часто развиваются полиморфные аллергические дерматозы.

Желудочно-кишечные симптомы: стул частый, водянистый, болезненный, без примесей крови и слизи. Отмечается усиленная перистальтика, кишечные шумы. Развивается гипопроотеинемия и сдвиги в электролитном балансе. Кишечные кровотечения и перфорации наблюдаются очень редко.

Печень увеличена и бугристая. В животе возникают плотные опухолевидные образования. Может развиваться кахексия.

Нарушение кровообращения: фиброзные изменения клапанов сердца, развивается стеноз и недостаточность трехстворчатого клапана, а также стеноз клапанов легочной артерии. Могут поражаться и митральный, и аортальный клапаны.

Патогистологически: утолщение и сморщивание клапанов легочной артерии и трехстворчатого, эндокардит.

На поздних стадиях развивается гипопротеинемия из-за нарушения синтеза ниацина, триптофана и других протеидов, с приступами резкого голода. Повышенное выделение с мочой оксииндолуксусной кислоты. У некоторых больных наблюдается бронхиальная астма или сенная лихорадка.

Продолжительность жизни больных довольно значительная, несмотря на возникновение метастазов. Чаще всего они умирают от изменения в сердечных клапанах.

2.4 Паранеопластические поражения кожи

2.4.1 *Acanthosis nigricans* или сосочково-пигментная дистрофия кожи, которая – уже по данным Дарье – у лиц старше 40 лет в 60-100 % случаев указывает на рак внутренних органов, чаще – ЖКТ. *Acanthosis nigricans*:

- предшествует раку – в 17-31 % случаев;
- обнаруживаются одновременно – в 61 % случаев;
- выявляют после диагностики рака – в 22% случаев.

Это плохой прогностический признак о том, что рак распространяется и появились метастазы.

Клиническая картина *acanthosis nigricans* характеризуется меланиноподобной гиперпигментацией; локализация:

- задняя поверхность шеи;
- в подкрыльцовых областях, локтевых сгибах, субмаммарных и бедренно-паховых складках;
- вокруг пупка, ануса;
- на наружных половых органах;
- иногда – тыл кистей и стоп.

Цвет – от желто-кофейного до цвета черного кофе. Первоначально кожа грубеет, – как бы присыпана песком, затем утолщается, образуя складки с желобоватыми бороздами между ними. Кроме того, на коже часто образуются папилло- и кандиломатозные разрастания грязновато-белого цвета. В складках – мацерация, на ладонях и подошвах – гиперкератоз. Иногда – зуд. У 50 % больных слизистая оболочка полости рта, губы, половые губы поражаются сосочковыми разрастаниями. Язык морщинистый, с грубым сосочковым рисунком. Грануляции, напоминающие красную или черную икру, распространяются до слизистой оболочки нёба, щек, гортани, реже – на надгортанник.

Конъюнктивы, слизистая оболочка пищевода, прямой кишки и влагалища также могут вовлекаться в процесс. Волосной покров в местах поражения отсутствует. Ногти пигментированы, с продольно-полосатой исчерченностью.

Гистопатология:

- гиперакантоз;
- гиперпапилломатоз;
- гиперкератоз;
- гиперпигментация базальных клеток.

Выделяют доброкачественную и злокачественную формы. Первая возникает у мо-

лодых лиц, вторая – у лиц зрелого возраста. Доброкачественная возникает вследствие гормональных нарушений, часто – в детском возрасте. Гормональные нарушения у больных – в виде:

- сахарного диабета;
- аденомы гипофиза и надпочечников;
- акромегалии;
- болезни Иценко–Кушинга;
- аддисоновой болезни и т. д.

Многие авторы рассматривают доброкачественную форму как генодерматоз. Редко – зуд.

Злокачественная форма в 90 % случаев наблюдается в зрелом возрасте при абдоминальном раке и в 60 % – раке желудка; реже – рак гениталий, молочной железы, панкреатодуоденальной зоны, прямой кишки. После удаления опухоли – нередко акантоз регрессирует, а при рецидиве появляется вновь.

2.4.2 Коллагенозы.

2.4.2.1 Дерматомиозит. Среди всех больных дерматомиозитом у 10-30 % он возникает как паранеопластический процесс, а в возрасте старше 40 лет – до 50 %.

Морфология дерматомиозита:

- воспалительные, дегенеративные изменения и некроз волокон мышечной паренхимы;
- обнаруживают противоопухолевые антитела, локализующиеся около мышц и в верхних слоях дермы.

Клиническая картина: дебютирует в возрасте 30-60 лет, а паранеопластический дерматомиозит – после 40-50 лет. Женщины болеют чаще. Болезнь начинается с:

- мышечной слабости – у 50 %;
- поражений кожи – у 25 %;
- болей в суставах и мышцах – у 15 %;
- общих явлений – у 8 %.

Чаще поражаются мышцы плечевого пояса и плеча, тазового пояса и бедра.

Первый признак – снижение силы в пораженных мышцах, затем – атрофия мышц. На коже появляется эритема и отёк. Эритема – от яркой до пурпурно-лиловой. Также наблюдается гиперпигментация, телеангиэктазии, кровоизлияния, атрофия, воспалительные изменения. Эритема чаще наблюдается на лице, передней поверхности шеи к разгибательной поверхности конечностей. Отёк имеет восковидную окраску. Параорбитальные отёки напоминают таковые при болезнях почек, отёке Квинке.

Нередко клинически и рентгенологически определяют кальциноз поперечнополосатых мышц, особенно у молодых. Также отмечается:

- дисфагия;
- дисфония;
- недостаточная вентиляция легких;
- сердечные симптомы.

Дополнительные методы диагностики:

- исследование ферментов крови;
- электрокардиография;
- мышечная биопсия.

У $\frac{2}{3}$ больных с паранеопластическим дерматомиозитом симптомы дерматомиозита предшествуют симптомам злокачественной опухоли и у $\frac{1}{3}$ – проявляются вслед за клинической картиной бластоматоза.

Удаление опухоли нередко приводит к ликвидации дерматомиозита. Возобновление дерматомиозита после операции указывает на рецидив основного заболевания.

Паранеопластический дерматомиозит наблюдается при:

- раке лёгкого, желудка, яичников, молочной железы, простаты, прямой кишки, шейки матки, щитовидной железы;
- миеломной болезни;
- лимфогрануломатозе;
- тимоме;
- меланоме;
- саркоме Капоши;
- остром и хроническом лейкозе;
- ретикуло- и лимфосаркоме.

2.4.2.2 Другие коллагенозы с поражением кожи. В основе патогенеза коллагенозов лежит нарушение аутоиммунного гомеостаза, обусловленное потерей толерантности иммунных клеток и появлению собственного аутоантигена. Однако некоторые коллагенозы могут иметь паранеопластическую природу. Рассматривают и обратную связь. Коллагеноз может вызвать дефект иммунологических механизмов, что способствует развитию опухолевого процесса.

2.4.2.3 Красная волчанка. Различают дискоидную и системную красную волчанку, которые представляют собой единый патологический процесс. Ряд авторов упоминают красную волчанку в качестве возможного паранеопластического процесса.

Паранеопластическая красная волчанка чаще начинается остро или подостро с эритематозных пластинчатых высыпаний, покрывающих кожу лица, груди, коленей, бедер, подкрестцовых и околоногтевых областей, и протекает по типу характерной дискоидной формы. Нередко к этим симптомам присоединяются общие: высокая температура, общая слабость, сильные боли в суставах, почечные симптомы.

Описана красная волчанка при:

- раке молочной железы, желудка, лёгкого;
- мезателиомы плевры;
- дисгерминоме яичника;
- семеноме;
- лимфогрануломатозе;
- остром лейкозе;
- глиобластоме;
- тимоме.

2.4.2.4 Склеродермия. В литературе описывают сочетания склеродермии и рака у 2,5-36 % больных.

Морфологически – дегенеративно-склеротические изменения в коже, синовиальных оболочках и соединительной ткани внутренних органов, а также облитерация мелких и средних сосудов.

Различают ограниченную и системную склеродермию, считая их разными стадиями процесса. У онкологических больных встречаются обе формы склеродермии.

Ограниченная склеродермия – появление одной или нескольких бляшек различной величины, овальной или округлой формы, локализующихся на туловище и конечностях. Кожные изменения проходят последовательно фазы отёка, индурации и атрофии. Вначале пятно синюшно-розового цвета, несколько возвышается над кожей. Затем центральная часть начинает «оседать», кожа атрофируется и приобретает цвет слоновой кости, теряет волосистой покров и нормальные признаки кожи.

Разновидностью ограниченной склеродермии служит полосовидная (линейная) форма, напоминающая след от удара сабли.

Тяжелее протекает склеродактилия. Начинается с кончиков пальцев. Нередко этому предшествует синдром Рейно. Атрофия постепенно переходит на кисть, предплечье, лицо и др. участки.

Кожа утолщается, становится восковидно-белого цвета. Склеротические изменения охватывают подлежащие ткани. Движения в суставах затруднены, пальцы приобретают когтеобразную форму. Рентгенологически – остеопороз и остеолит, главным образом, ногтевых фаланг.

При системной склеродермии, наряду с поражением кожи наступают дегенеративные изменения соединительной ткани и склероз сосудов внутренних органов, что обуславливает полиморфизм проявлений.

Кожные проявления:

- амимичное маскообразное лицо;
 - когтистая кисть;
 - микростомия;
 - обызвествление уздечки и др. частей тела, –
- сочетаются с симптомами поражения других органов. Одним из частых симптомов – синдром Рейно, вплоть до изъязвлений и гангрены. Боли в суставах и полиартрит.

Развитию склеродермии у онкологических больных чаще предшествует диагностика злокачественного процесса, однако хронология развития этих заболеваний может быть и обратной. Иногда – одновременно.

Описана склеродермия при:

- раке легкого, молочной железы, ЖКТ, простаты, яичников;
- гемобластозах.

2.4.2.5 Узелковый периартериит – это относительно редкое заболевание из группы коллагенозов, встречается в возрасте 40-60 лет. Женщины болеют в 2 раза реже мужчин. В основе заболевания могут лежать различные инфекции, прием лекарственных препара-

ратов, переохлаждения, злокачественные опухоли и др. факторы.

Морфология: очаговый некроз средней оболочки сосудов с инфильтрацией адвентиции. Вследствие круглоклеточной инфильтрации, экссудации и некроза нередко образуются аневризмы, которые могут привести к разрыву сосудов или геморрагической экстрavasации. Поражаются все слои сосудов, поэтому некоторые авторы предлагают термин «узелковый панартериит». Воспаление возникает в средних и мелких артериях мышечного типа. Известно 4 стадии воспаления при этом:

- фибриноидная дегенерация;
- острое воспаление;
- грануляции;
- рубцевание.

В конечной стадии часто выявляют фибротическую облитерацию сосудов.

Изменения сосудов проходит во всех органах, особенно в почках, яичках, сердце; реже – в легких, печени, ЖКТ, поджелудочной железе, мышцах и нервной системе.

Клинические проявления зависят от локализации пораженных сосудов и от степени их поражения. Начало заболевания не имеет патогномичных симптомов. В более поздний период – это тяжело больной. На первый план выступают общие симптомы: общая слабость, лихорадка, потеря в весе. Мышечные и суставные боли (артралгии и артрит).

Кожные проявления: мраморность кожи, розово-фиолетовая или бледно-синеватая пятнистость, расположенная в виде сетки. По ходу сосудов прощупываются подкожные и плотные узелки.

Поражение нервной системы. Невриты периферических нервов в виде двигательной слабости, асимметричными парестезиями или парезом глазных мышц. При высоком АД – кровоизлияния в мозг или аневризмы.

Лёгочные симптомы: одышка, кашель, плевральный выпот с эозинофилами.

Сердечные симптомы: тахикардия, миокардиальная недостаточность при нормальном АД. Редки случаи стенокардии. Встречаются инфаркты миокарда, выпотного перикардита, *cor renale*, *cor pulmonale*.

Абдоминальные симптомы: тромбозы и аневризмы артерий при поражении мезентериальных и других абдоминальных сосудов, приводящие к ишемическим инфарктам органов брюшной полости, а при разрыве аневризмы – к кровотечению. Иногда встречаются субсерозные петехии и отёк с клиникой аппендицита, холецистита. Боли в животе, гепатомегалия, желтушность кожных покровов и склер.

Поражение почек: следы белка, протеинурия, гематурия, лейкоцитурия, цилиндрурия, острая почечная недостаточность. На вскрытии: нефросклероз, гломерулонефрит.

Лабораторные исследования: повышенная СОЭ, гипергаммаглобулинемия, изменения мочи.

Биопсия мышц рекомендуется только после миографии и установления очага поражения. Возможна биопсия яичка, увеличенной печени и почек, ангиография. В сыворотке крови находят ревматоидный фактор, цитотоксические и противоядерные антитела.

Как паранеопластический синдром узелковый периартериит встречается редко: при раке легкого, гипернефроме и плазмоцитоме. Чаще всего узелковый периартериит предшествует раку.

2.4.3 Фигурные эритемы и другие эритематозные дерматозы. Фигурных эритем достаточно много, однако с онкологической точки зрения представляют интерес:

- круговидная, внезапно возникающая эритема Гаммеля;
- центробежная кольцевидная эритема Дарье.

В основе возникновения паранеопластических фигурных эритем, по мнению большинства авторов, лежат аутоиммунные изменения.

Развитие эритем чаще всего предшествует клиническим проявлениям опухоли, однако бывает, что они возникают одновременно. Эффект терапии эритем зависит прежде всего от удаления опухоли.

2.4.3.1 Круговидная, внезапно возникающая эритема Гаммеля (*erythema gyratum repens*, болезнь Гаммеля) всегда развивается на фоне опухолевого процесса, особенно рака молочной железы; описана в 1952 г. J. A. Gammel.

Клиническая картина – характеризуется быстро развивающимися распространенными полосовидными, круговидными и гирляндовидными эритематозными высыпаниями с мелкопластинчатым шелушением по периферии. Эритема может поражать всё тело и сопровождаться сильным зудом. В выраженных случаях высыпания образуют причудливые фигуры, напоминающие кожу зебры или картину древесного узора. Отмечается постоянная тенденция расширения фигур к периферии. Рисунок кожи ежедневно меняется. Иногда напоминает розовый лишай. Возникает у больных в возрасте 45-75 лет.

Зачастую эритема Гаммеля развивается при всех формах рака внутренних органов, однако чаще – при раке верхних дыхательных путей, молочной железы, гениталий, простаты, желудка.

2.4.3.2 Центробежная кольцевидная эритема Дарье чаще, как паранеопластический процесс, встречается у больных после 50 лет, одинаково часто и у мужчин, и у женщин. Клинически проявляется в виде красной сыпи, покрывающей туловище, реже – шею и проксимальную часть верхних и нижних конечностей. Пятна имеют валикообразно возвышающийся ободок. Центральная часть уплощена, кожа над ней розовая или желторозовая, поверхность гладкая. Эритема Дарье, обладая склонностью к периферическому росту, прогрессирует радиарно, что и оправдывает ее название. Нередко отдельные высыпания сливаются, образуя групповые очаги поражения с причудливой формой по краю большого эритематозного пятна.

По мере распространения эритемы к периферии первичный очаг бледнеет, приобретая со временем окраску нормальной кожи. Первичный элемент при эритеме Дарье

является пятно желтовато-розового цвета, не шелушащееся, типа уртикарной эритемы, трансформирующееся в возвышающиеся кольцевидные образования неправильных дугообразных и фестончатых очертаний с характерным периодическим ростом. Шелушащиеся формы имеют паранеопластический генез.

2.4.3.3 Серпигинозная мигрирующая эритема Белизарно близка к эритеме Дарье; также является паранеопластическим дерматозом.

2.4.3.4 Узловатая эритема – полиэтиологический дерматоз. У больных старше 50 лет она в ряде случаев, по-видимому, является паранеопластическим синдромом, чаще – у женщин. Возможен паранеопластический характер узловатой эритемы и у молодых больных.

Этот вариант узловатой эритемы характеризуется особой стойкостью, ремиттирующим течением процесса, без тенденции к полному излечению. Постоянно происходит образование новых внутрикожных инфильтратов. Регресс ранее образовавшихся узлов часто бывает неполным, а спустя короткий срок не подвергшийся инволюции инфильтрат вновь уплотняется, становится болезненным; кожа над ним краснеет, усиливается зуд.

Узловатая эритема встречается при запущенных формах рака гениталий, молочной железы, желудочно-кишечного тракта, а также при остром и хроническом лейкозе.

2.4.3.5 Некротическая мигрирующая эритема – редко встречающиеся паранеопластическое поражение кожи при сочетании с раком поджелудочной железы.

2.4.4 Кожный зуд и пруригинозные сыпи.

2.4.4.1 Кожный зуд. Впервые на связь кожного зуда и рака внутренних органов указал еще Дарье. При возникновении беспричинного кожного зуда у больного старше 50 лет необходимо тщательное онкологическое обследование. Кожный зуд у 5-10 % больных носит паранеопластический характер.

Появление кожного зуда может задолго предшествовать первым клиническим симптомам злокачественной опухоли.

В то же время зуд кожи может быть не только первым симптомом рака, но и симптомом иноперабельной опухоли.

Кожный зуд чаще появляется внезапно и бывает различной интенсивности. Это может быть зуд всего тела (универсальный зуд) или определенных областей (локализованный зуд); например:

- зуд носа может наблюдаться при опухолях мозжечка;
- зуд вульвы – при раке матки;
- зуд анальной области – при раке прямой кишки и предстательной железы.

Многие авторы отмечали, что при раке внутренних органов бывает продолжительный зуд преимущественно нижних конечностей и открытых частей тела. Особым симптомом системной карциномы является продолжающийся длительное время упорный зуд голеней, внутренней поверхности бёдер, верхней половины туловища и разгибательных поверхностей верхних конечностей. Часто зуд бывает очень интенсивным и сопровождается длительно сохраняющимися расчесами.

2.4.4.2 Хроническая рецидивирующая крапивница, хроническая почесуха взрослых и узловатое пруриго также, но значительно реже, являются паранеопластическими поражениями кожи.

Универсальный, а также очень интенсивный локальный зуд приводит к ряду общих расстройств. У больных нарушается сон, повышается раздражительность. Часто больные неадекватно реагируют на окружающее. Места расчесов легко инфицируются. Возникает воспалительная реакция, которая усугубляет состояние больного. Противозудные средства не эффективны, зуд исчезает только после удаления опухоли. При рецидиве – зуд возобновляется.

Паранеопластический кожный зуд наблюдается в основном при:

- злокачественных опухолях органов грудной и брюшной полости;
- раке гипофиза;
- саркоме большого синуса;
- лимфогрануломатозе;
- лейкозах;
- ретикуло- и лимфосаркомах.

При раке лёгких, желудка и простаты описаны случаи возникновения генерализованного зуда за несколько лет до первых клинических симптомов опухоли.

У больных раком молочной железы зуд чаще возникает на туловище и верхних конечностях. При проведении лучевой терапии или после ее окончания кожный зуд может значительно усилиться.

2.4.5 Везикуло-буллезные дерматозы. У 13 % больных старше 50 лет с везикуло-буллезными дерматозами одновременно имеются злокачественные опухоли. После удаления опухоли эти дерматозы регрессируют, появляясь вновь при рецидиве рака.

Эти дерматозы рассматривают как инфекционно-вирусное поражение кожи или как следствие нарушения водно-солевого, белкового обмена и нейроэндокринной регуляции. Некоторые авторы относят их к аутоиммунным процессам. Эти дерматозы могут развиваться не только на фоне злокачественных, но и доброкачественных опухолей, а также как медикаментозное осложнение.

Везикуло-буллезные дерматозы у $1/2$ больных предшествуют диагностике злокачественной опухоли. Эти дерматозы могут развиваться на фоне лучевой терапии или в послеоперационном периоде. Иногда рак был выявлен лишь на аутопсии.

2.4.5.1 Эритематозная пузырьчатка или синдром Сенира–Ашера – редкое заболевание неясного генеза. Начинается с эритемы, которая располагается первоначально чаще на лице в виде бабочки или на волосистой части головы; впоследствии может распространяться и на другие участки кожи. Эритема напоминает красную волчанку. Имеются очаги себорейного дерматита и пузырьные высыпания. Иногда в крови находят клетки красной волчанки. В литературе имеются указания о развитии этого синдрома у больных раком легкого, молочной железы и аденомой паразитовидной железы.

2.4.5.2 Буллезный пемфигоид. Основной элемент – пузырь, расположенный субэпи-

дермально. Предшествуют пузырям образование эритематозно-уртикарных элементов, на которых потом развиваются пузыри. Располагаются в основном в подкрыльцовых, пахово-бедренных областях, на сгибах локтевых суставов и в области пупка.

Иногда поражаются слизистые оболочки. Преобладают крупные пузыри. Симптом Никольского очень редко встречается. После вскрытия пузырей эрозия покрывается коркой, под которой проходит медленная эпителизация эрозированных участков.

Напоминает пузырчатку, но протекает более доброкачественно.

Буллезный пемфигоид часто сочетается с раком внутренних органов. Одни авторы подтверждают паранеопластический характер пемфигоида, другие – отрицают.

2.4.5.3 Герпетиформный дерматит Дюринга. Характерен полиморфизм высыпаний. Вначале появляется пятнистая эритема, а потом на этом фоне – сгруппированные герпетиформные пузырьки, расположенные субэпидермально. В базальной мембране накапливается *IgA*. Затем появляются уртикарные, эритематозные и папулезные элементы.

Локализация: симметричные участки сгибательных поверхностей конечностей, плеч и туловища.

Нередки общие расстройства: субфебрильная температура, общая слабость, нарушение сна и раздражительность из-за сильного зуда.

Характерно обострение высыпаний под влиянием приема внутрь или смазывания кожи йодсодержащими препаратами (йодная проба для диагностики дерматита Дюринга).

Этот дерматоз наиболее часто протекает как паранеопластический процесс. Чаще дерматит Дюринга встречается при раке гениталий, яичка, легких, желудочно-кишечного тракта, хорионэпителиоме.

2.4.5.4 Буллезный или пемфигоидный красный плоский лишай – это особая форма паранеопластического дерматозы. Течение заболевания приступообразное. Изменения локализуются на слизистых оболочках, гениталиях и в перианальной зоне. Наблюдается крайнее редко и сопровождается опухоли надпочечника и гипофиза, ретроперитонеальные и ретромедиастенальные опухоли.

2.4.5.5 Подроговой пустулезный дерматит или синдром Снеддона–Уилкинсона описан в 1947 и 1951 гг. Встречается преимущественно у пожилых женщин. После кожного зуда на лице, животе и сгибательных поверхностях конечностей появляется эритема, на которой выступает монотипная субкорнеальная сыпь в виде везикул и пустул.

Располагаются диффузно или в виде отдельных групп, образующих кольца и полукольца, напоминая дерматит Дюринга. Пузырьки вскрываются, эрозии покрываются корками и после их отторжения появляется гиперпигментация. Некоторые дерматологи считают, что этот дерматит является вариантом дерматита Дюринга.

Чаще наблюдается при раке предстательной железы.

2.4.5.6 Приобретенный буллезный эпидермолиз, как паранеопроцесс, встречается крайне редко. Описан при раке легкого. Буллезные высыпания предшествуют раку. В крови обнаруживают антитела, что свидетельствует об аутоиммунном характере процесса.

2.4.5.7 Многоформная экссудативная эритема, как паранеопроцесс, встречается редко, чаще – у мужчин. Заболевание носит токсико-аллергический генез. Есть идиопатическая форма дерматоза.

Развивается внезапно. На коже лица, верхних и нижних конечностей появляются мультиформные эритемы, папулы, везикулярные и буллезные или полиморфные высыпания. Эритема чаще локализуется на слизистой полости рта и половых органов. Общие симптомы выражены слабо (температура, боли в суставах). Паранеопластическая многоформная эритема плохо поддается лечению. После удаления или успешного лечения опухоли, кожные изменения регрессируют.

Заболевание встречается при раке языка, желудка, легких, молочной железы, гениталий; саркоме; лейкозах.

Из других везикуло-буллезных дерматозов описаны паранеопластические проявления при истинной пузырчатке (гемабластозы, рак молочной железы, мочевого пузыря, легких, саркоме Капоши).

2.4.6 Витилиго и другие гипопигментации кожи.

2.4.6.1 Витилиго клинически проявляется развитием беспигментных невоспалительных пятен различной величины и формы на разных участках кожи; нередко связано с опухолями внутренних органов. Однако, это не обязательное сочетание. Тем не менее, имеются в литературе данные о том, что витилиго регрессировало после удаления злокачественной опухоли.

Витилиго чаще предшествует на 3-4 года появлению клинических проявлений опухоли; может быть и одновременно (при раке ЖКТ, гениталий, молочной железы и др.). Витилиго наиболее часто сочетается с меланомой. Считают, что эти два аутоиммунных заболевания могут сочетаться, развиваясь либо одновременно, либо витилиго предшествует раку. Витилиго, как паранеопластический процесс, чаще бывает у пожилых людей. Описаны случаи устранения витилиго после удаления меланомы.

2.4.6.2 Halo-невус (син.: приобретенная центробежная лейкодерма, болезнь Сеттона, периневоидное лентиго) – это сочетание внутридермального приобретенного пигментного невуса (т. е. обыкновенного позднего родимого пятна) и витилиго. Проявляется в виде малопигментированного узелка или пятна красновато-коричневого цвета (иногда клинически напоминающего плоскокавернозную или капиллярную гемангиому), диаметром в среднем 4-5 мм, обычно правильной округлой или овальной формы, окруженного венчиком депигментированной кожи. Этот витилигинозный венчик, как правило, в 2-3 раза превышает размеры самого гиперпигментированного узелка и имеет тенденцию к расширению. Заболевание сочетается нередко с опухолями внутренних органов. Все остальные данные соответствуют материалом, изложенным в разделе «Витилиго» (см. выше).

2.4.6.3 Сосудистая атрофирующая пойкилодермия Якоби нередко сочетается с аденокарциномой печени. Характерна пестрота клинической картины, обусловленная сочетанием:

- сетчато расположенных атрофических изменений;

- нерезко выраженной эритемы;
- телеангиэктазий;
- пурпуры;
- гиперпигментации.

Поражение распространенное, иногда универсальное. Кожа в очагах сухая, шелушится; пушковые волосы выпадают. Иногда – зуд. Заболевание бывает в любом возрасте, даже у детей.

2.4.6.4 Гиперпигментации кожи встречается при раке внутренних органов. Как самостоятельный паранеопластический синдром чаще проявляется в виде *linea fusca*. Проявляется дугообразной пигментацией кожи лба. *Linea fusca* наблюдается чаще при опухолях мозга. После удаления опухоли гиперпигментация исчезает.

2.4.7 Гиперкератоз и дискератозы. К паранеопластическим заболеваниям чаще всего относят ладонно-подошвенный гиперкератоз и так наз. акрокератоз, или синдром Базекса. Так же, но реже описаны гиперкератоз коленей и локтей, особенно при раке молочной железы и гениталий, реже – при раке ЖКТ, щитовидной железы, меланоме.

2.4.7.1 Ладонно-подошвенный гиперкератоз был описан в ряде случаев как паранеопластический процесс. На ладонях и подошвах появляются очаги чрезмерного шелушения. Кожа в этих местах красного цвета, пораженные участки ограничены от неизмененных. Кожа в этих местах под чешуйками истончена, сморщена, легко трескается. Встречается нередко при раке желудка и молочной железы.

Как правило, гиперкератоз предшествует опухоли, но бывает и одновременно.

Также встречается при раке легкого, пищевода, желудка, молочной железы.

2.4.7.2 Чечевичеобразный стойкий гиперкератоз нижних конечностей существует нередко с плоскоклеточным раком кожи, базалиомами.

2.4.7.3 Акрокератоз Базекса. Развитие акрокератоза Базекса наступает одновременно с клиническими симптомами злокачественной опухоли или предшествует им на 1-2 года. Акрокератоз рассматривают как облигатный паранеопластический синдром; он свидетельствует почти на 100 % о раке внутренних органов.

Клиническая картина характеризуется появлением на кончиках пальцев рук и ног, кончике носа, по краю ушных раковин псориазоподобных, пятнисто-чешуйчатых зудящих очагов. Расположение – симметричное. Иногда распространяются на ладони и подошвы. Устранение опухоли приводит к регрессу дерматоза. Заболевание чаще встречается у мужчин. Помимо изменений на коже находили рак гортани, глотки, глоточного кольца, легких, пищевода, миндалин.

2.4.7.4 Приобретенный ихтиоз лишь в 1-2 % случаев сопутствует раку внутренних органов или предшествует ему.

Клиническая картина паранеопластического приобретенного ихтиоза в большинстве случаев напоминает обыкновенный врожденный ихтиоз. Поражается вся кожа и,

что характерно, – сгибательные поверхности суставов, поверхность ладоней и подошв.

Приобретенный ихтиоз характеризуется образованием на поверхности кожи четких ихтиозных пластинок с правильными и хорошо очерченными краями, которые расположены симметрично и рассеяны по всему кожному покрову и проксимальных отделов конечностей. Чешуйки отделены друг от друга бороздами. Размер различный. Встречается отрубевидное шелушение, небольшие папулы до 2-3 см; кожа сухая. Похожи на рыбную чешую. Иногда напоминает экзему голеней. Распространяется на ладони и подошвы; беспокоит зуд. После устранения опухоли проявления на коже исчезают.

Приобретенный ихтиоз наблюдается при гемобластозах, раке легкого, молочной железы, лимфогрануломатозе.

2.4.8 Поражение придатков кожи и видимых слизистых оболочек.

2.4.8.1 Приобретенный гипертрихоз пушковых волос или приобретенная пушковая волосатость часто встречается на почве опухолевого процесса, что позволяет многим авторам считать его паранеопластическим дерматозом.

Клиническая картина: внезапно, в короткий срок, иногда за одну ночь, всё тело или отдельные его участки покрываются длинными пушковыми волосами; волосы вырастают на лице, придавая больному обезьяноподобный вид, на спине, груди, верхних и нижних конечностях. Иногда развивается гирсутизм. Патогенез заболевания не ясен, однако предполагается, что оно возникает вследствие гормонального дисбаланса, связанного с нарушением гормонального обмена, детерминированного злокачественным процессом.

Заболевание наблюдается при раке желчного пузыря, мочевого пузыря, легкого, толстого кишечника с одинаковой частотой у мужчин и женщин.

2.4.8.2 Фолликулярный муциноз как паранеопластический процесс встречается редко. Он нередко предшествует опухолевому процессу, но может развиваться одновременно. Патогенез заболевания не ясен, но многие связывают его с вирусом.

Клиническая картина: на лице, волосистой части головы, туловище и конечностях возникают резко отграниченные красные, плоские, слегка инфильтративные, умеренно шелушащиеся бляшки округлой формы, величиной 4-5 см с поредевшими или совсем отсутствующими на них волосами. Различают фолликулярные папулы, нередко с роговой пробкой и расширением фолликулярного отверстия. Изменения на волосистой части головы напоминают гнездное выпадение волос, а на гладких участках кожи – имеют значительное сходство с фолликулярным кератозом. При поглаживании очагов – ощущение тёрки, в области измененной кожи – незначительное воспаление.

Муциноз паранеопластический чаще встречается при лимфогрануломатозе, ретикуло- и лимфосаркоме. У лиц старше 70 лет муциноз в 15 % случаев свидетельствует о развитии грибковидного микоза или лимфосаркомы. После лечения опухолевого процесса проявления муциноза исчезали.

2.4.8.3 Исчерченность ногтей – может иметь паранеопластический характер.

2.4.8.4 Синдром Пламмера–Винсона особенно часто у женщин сочетается со злокачественными опухолями ротовой полости и верхних дыхательных путей; чаще предшествует опухолевому процессу.

Клиническая картина:

- дисфагия;
- гипохромная железодефицитная анемия;
- сглаженность сосочков языка по типу гунтерова глоссита;
- изменение формы ногтей, которые становятся вогнутыми с блюдцеобразным углублением.

Больше всего больных беспокоит язык, реже – гипоацидный гастрит.

При этом синдроме, как правило, наблюдается рак пищевода, кардии и верхних дыхательных путей – 7-70 %.

2.4.9 Экзема и другие общеизвестные дерматозы.

2.4.9.1 Экзема, как паранеопластическое заболевание, встречается редко – в 1,4 % случаев.

Возраст больных – 52-71 год. Экзема обычно предшествует опухоли, а иногда и развивается одновременно.

По данным литературы, экзема, как паранеопластический дерматоз, чаще наблюдается при раке молочной железы, гениталий, щитовидной железы и различным лимфомах.

2.4.9.2 Чешуйчатый лишай очень редко сочетается с опухолевым процессом, и данные литературы весьма противоречивы. По данным отдельных авторов, у больных псориазом в 13,7 % случаев – сопровождается раком толстой и прямой кишки, желчного пузыря, легкого, простаты и саркомой мягких тканей.

Так, у 3,2 % онкологических больных псориаз, по данным Т. П. Мизоновой (1974), наблюдается при раке гениталий, молочной и щитовидной желез.

2.4.10 Некоторые другие дерматозы и системные заболевания с поражением кожи.

2.4.10.1 Аллергический васкулит, как паранеопластический синдром, встречается редко.

Клиническая картина:

- повышение температуры;
- боли в суставах;
- отёки;
- папуло-некротические и пурпурозные высыпания – преимущественно на нижних конечностях и задней поверхности рук;
- кровоизлияния в ЖКТ;
- гематурия.

Располагаются кольцевидно, выступают над поверхностью кожи.

Заболевание наблюдается при раке поджелудочной железы, желудка, гениталий, легких и меланоме.

2.4.10.2 Сосудистые изменения типа звездчатых гемангиом, капиллярных телеангиэктазий и ладонных эритем, наступающие внезапно у лиц среднего возраста, могут быть первым симптомом рака внутренних органов. Но бывает это очень редко.

2.4.10.3 Хронический атрофический акродерматит или эритромелия Пика, или синдром Пика–Герксхаймера характеризуется появлением атрофической эритемы синюшно-го или красно-фиолетового цвета. Иногда на коже образуются узелки, позднее – тестообразной консистенции инфильтраты, переходящие в хроническую атрофию. Локализация: тыл кистей и стоп, коленные и локтевые суставы. Постепенно эритема расширяется, располагаясь по периферии. Со временем кожа атрофируется, сморщивается и напоминает папиросную бумагу. Кожа теряет эластичность, местами трескается. В местах физиологического давления, над костями могут образовываться изъязвления. Пушковые волосы выпадают. Чувство холода в конечностях.

Наблюдается при раке внутренних органов, но встречается очень редко при таких комбинациях.

2.4.10.4 Пахидермопериостоз сочетается с раком в 5-10 % случаев.

Клиническая картина:

- кожа лба, лица, век и конечностей утолщена и сморщена;
- горизонтальные складки на лбу;
- сальные железы гиперплазированы;
- кожа с блестящим оттенком.

Наблюдается двухсторонний симметрично расположенный гиперостоз и остеофитоз, преимущественно в метакarpальной и метатарсальных областях, а также в области фаланг. Иногда – складчатость кожи волосистой части головы.

Кожа образует крупные, толстые складки.

Рисунок напоминает извилины головного мозга. При сдвигании кожи – множество складок. Кости конечностей удлиняются. Пальцы в виде барабанных палочек. Мышечные сокращения болезненные.

Чаще наблюдается при раке легкого. После удаления опухоли кожные проявления регрессируют.

2.4.10.5 Болезнь или синдром Боуэна (*син.* предраковый дерматит, внутриэпителиальная эпителиома Боуэна) встречается одновременно с раком внутренних органов у 10-30 % больных, по данным разных авторов, и предшествует опухоли на 8,5 лет; но могут возникать и одновременно.

Клиническая картина: резко ограниченная шелушащаяся экземоподобная бляшка диаметром 10-12 см. Бляшки формируются из розовых или красновато-коричневых папул. У 65 % больных бляшка одиночная, у остальных – множественные бляшки. Поражения встречаются как на закрытых, так и открытых участках кожи. Чаще болят мужчины всех возрастов.

Болезнь Боуэна наблюдается одинаково часто при раке лёгких, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, щитовидной железы и глаз.

2.4.10.6 Неспецифические эритродермии также могут быть паранеопластическим проявлением рака внутренних органов, причем генерализованные высыпания на коже предшествуют опухолевому процессу.

Удаление опухоли способствует инволюции эритродермии, а при рецидиве опухоли вновь появляется кожный процесс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов В. Я., Големба П. И. Аллергические васкулиты кожи. – М.: Медицина, 1966. – 178 с.
2. Ашмарин Ю. Я. Поражения кожи и слизистых оболочек при ретикулезях. – М.: Медицина, 1972. – 188 с.
3. Бабаянц Р. С., Константинов А. В. Кожные синдромы в общемедицинской практике – научный обзор. – М., 1978. – 103 с.
4. Ганчев Б. Дерматовенерологическая терминология. – София: Медицина и физкультура, 1968. – 280 с.
5. Данилевский Н. Ф., Урбанович Л. И. Кератозы слизистой оболочки полости рта и губ. – К.: Здоров'я, 1979. – 190 с.
6. Дедкова Е. М., Рабен А. С. Паранеопластические заболевания. – М.: Медицина, 1977. – 136 с.
7. *Дерматологія, венерологія. Підручник* / За ред. В. І. Степаненка / В. І. Степаненко, М. М. Шупенько, П. М. Недобой та ін. – К.: КІМ, 2012. – 904 с.
8. *Дерматовенерология. Учебное пособие* / Под ред. В. П. Федотова, А. Д. Дюдюна, В. И. Степаненко. Изд-е 2. рус.- Днепропетровск-Киев: изд-во «Свидлер А.Л.», 2011. – 652 с.
9. Дильман В. М. Эндокринологическая онкология. – Л., Медицина, 1974. – 185 с.
10. *Дифференциальная диагностика кожных болезней* / Под ред. Б. А. Беренбейна, А. А. Студницина. – М.: Медицина, 1989. – 672 с.
11. Дышко А. С. Зуд. Экспериментально-клинические исследования. – М.: Медгиз, 1962. – 100 с.
12. *Дерматовенерология. Учебное пособие* / За ред. М. О. Дудченко. – Полтава, 2011. – 320 с.
13. Залкинд Е. С. Болезни волос. – Л.: Медицина, 1959. – 179 с.
14. Картамышев А. И. Системные заболевания кожи. – М.: Медицина, 1969. – 167 с.
15. *Кожные и венерические болезни. Атлас* / Под ред. Н. М. Туранова, А. А. Студницина, Н. С. Смелова. – М.: Медицина, 1977. – 412 с.
16. Козловски Я., Шишимор Б., Чарнецин Ю. Дерматозы при раковых поражениях внутренних органов // Вест. дерматол. и венерол. – 1968. – № 2. – С. 24-30.
17. Кулага В. В. Васкулиты кожи. – Барнаул. Алтайское книжное издательство, 1976. – 192 с.
18. Лазовскис И. Р. Клинические симптомы и синдромы, эпонимы. – Рига: Эвайзне, 1974. – 837 с.
19. Лазовскис И. Р. Справочник клинических симптомов и синдромов. – М.: Медицина, 1981. – 512 с.
20. Машкиллейсон Л. Н. Частная дерматология. – М.: Медицина, 1965. – 522 с.
21. Машкиллейсон А. Л. и др. Об изменениях кожи при висцеральном раке // Клин. меди-

- цина. – 1975. – № 6. – С. 42-44.
22. Мизонова Т. П. К вопросу об изменениях кожи у больных злокачественными новообразованиями // Вестн. дерматол. и венерол. – 1974. – № 11. – С. 46-49.
23. Попов Л. Синтетическая дерматология. – София: Медицина и физкультура, 1961. – 309 с.
24. Потоцкий И. И. Заболевания кожи при лейкозах. – К.: Здоровье, 1978. – 159 с.
25. Рабен А. С. Паранеопластические поражения кожи // Вестник дерматол. – 1975. – С. 55-61.
26. Радионов В. Г. Энциклопедический словарь дерматовенеролога. – Луганск: ОАО Луганск. обл. типография, 2009. – 616 с.
27. Рыжко П. П., Федота А. И., Воронцов В. В. Генодерматозы. – Харьков: Фолио, 2004. – 334 с.
28. Соловьева А. П. Дерматомиозит. – М.: Медицина, 1980. – 183 с.
29. Суворова К. Н., Антоньев А. А., Гребенников В. А. Генетически обусловленная патология кожи. – Ростов-на-Дону: Изд-во Ростов. универ., 1990. – 336 с.
30. Суколин Г. И. Клиническая дерматология. – СПб.: Гарт-Курсив, 1997. – 384 с.
31. Гистопатология и клиническая характеристика дерматозов / Г. С. Церадис, В. П. Федотов, А. Д. Дюдюн, В. А. Туманский. – Днепрпетровск, Харьков, Запорожье: изд-во «Свидлер А.Л.», 2004. – 536 с.
32. Шахтмейстер И. Я., Фролова А. И., Потеекаев Н. С. Реактивные изменения кожи у канкрозных больных / Совр. вопр. клиники, патогенеза и терапии дерматозов: Труды I Моск. мед. ин-та. - Т. 58. - М., 1968. – С. 169-175.
33. *Andrews Diseases of the Skin* / R. B. Olom, W. D. James, T. Y. Berger. – N. Y.: Saunders company, 2000. – 1135 p.
34. *Barriere H.* Les dermatosea para-neoplasiques // *Ann. Intern. Med.* – 1975. – Vol. 126. – P. 177-181.
35. *Jung E. Y., Moll I.* *Dermatologie.* – Thieme, 1989. – 505 S.
36. *Wiebaner Y.* Die parancoplastischen Dermatosen // *Wien. med. Wschr.* – 1974. – Bd. 124. – S. 683-688.
37. *Storck H.* Kutane napancoplastische Syndrome // *Med. Klin.* – 1976. – Bd. 71. – S. 365-372.
38. *Thomas C.* Das Parancoplastische Syndrom // *Med. Klin.* – 1975. – Bd. 70. – S. 2053-2065.