

**НЕІНФЕКЦІЙНІ ГРАНУЛЕМАТОЗНІ ДЕРМАТОЗИ:
КІЛЬЦЕПОДІБНА ГРАНУЛЬОМА ТА ЛІПОЇДНИЙ НЕКРОБІОЗ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Добржанська Є.І., Дащук А.А.

Харківський національний медичний університет

Ключові слова: *гранулематозні дерматози, кільцеподібна гранульома, ліпоїдний некробіоз.*

Шкірна гранулематозна реакція є імунною відповіддю, що виявляється наявністю в інфільтраті епітеліоїдних гістіоцитів та інших запальних клітин. Неінфекційні гранулематозні дерматози охоплюють широку групу. Ті з них, які є проявом системних захворювань, включають саркоїдоз, синдром Блау, хворобу Крона та хронічну гранулематозну хворобу. До локалізованих гранулематозних дерматозів відносять синдром Мелкерссона-Розенталя, гранулематозну розацеа, гранулематозний тип періорального дерматиту (ПД), гранулематозний пігментний пурпурозний дерматоз. До реактивних станів, які можуть бути пов'язані із системними захворюваннями, відносять кільцеподібну гранульому (КГ), ревматоїдні вузлики, ліпоїдний некробіоз, некробіотичну ксантогранульому, а також палісадний нейтрофільний і гранулематозний дерматит. Шкірні гранулематозні реакції можуть бути асоційовані з ендокринопатіями, включаючи склеромікседему, претибіальну мікседему, бульозні прояви при діабеті, системний амілоїдоз.

Гранулематозні дерматози включають у себе широкий спектр клінічно та етіологічно різних розладів, які характеризуються подібними гістологічними ознаками. З патоморфологічної точки зору, А.В. Аккерман [1] визначив, що запальне захворювання є "гранулематозним", якщо дермальний запальний інфільтрат (фокальний або мультифокальний) переважно складається з гістіоцитів, що включають макрофаги. Нині вважають, що гістіоцити є тканинними імунними клітинами, до яких належать як макрофаги, так і дендритні клітини. З урахуванням їхньої пластичності та різних змін, залежних від стадії та мікрооточення, розрізнити їх часто не представляється можливим. Це призводить до функціонального, морфологічного та імунофенотипічного збігу [2]. Загальноприйнятого клінічного визначення гранулематозних дерматозів не існує. Гістологічна картина гранулематозних дерматозів представлена вузловим або інтерстиціальним скупченням гістіоцитів (а також багатоядерних гігантських клітин) у запальному інфільтраті. Патогенетично гранулематозні реакції являють собою певний патерн

тканинної реакції на імуногенні субстанції, які організм або взагалі не здатний зруйнувати, або може викликати їхню повільну деградацію. Ключову роль у цьому процесі відіграють антигенпрезентуючі клітини, такі як макрофаги та різні молекули сигнальної трансдукції - фактор некрозу пухлини α (TNF- α) та інтерлейкіни (IL). Однак точні механізми до кінця не вивчені. Традиційно розрізняють інфекційні та неінфекційні гранульоми. Незважаючи на те що ця відмінність обґрунтована, з'являється все більше доказів того, що мікробіологічні аспекти можуть бути залучені навіть до "класичних" гранулематозних дерматозів без первинного виявлення інфекційного патогена [3]. Діагностика гранулематозних дерматозів заснована на типовій клінічній і гістологічній картині. Дерматоскопія при гранулематозних дерматозах часто демонструє безструктурні жовтуваті або помаранчево-жовті (кольору яблучного желе) ділянки, які відповідають дермальнім гранульомам. Виявляються судинні структури (сітчасті або ті, що радіально розходяться). Гістологічна оцінка включає в себе розташування інфільтратів (поверхневі та/або глибокі), їхню структуру (інтерстиціальна і вузлова), вираженість/інтенсивність і клітинний склад [4]. Диференціальну діагностику проводять між саркоїдними, туберкулоїдними та некробіотичними гранульомами. Гістологічне дослідження може дати попередні відомості про етіологію в багатьох випадках, проте змішана гістологічна картина або нетипові особливості ускладнюють діагностику. Ба більше, патогенетично різні захворювання можуть мати подібні гістологічні ознаки. Тому діагноз вимагає докладного анамнезу та клінічного обстеження, а також проведення лабораторних досліджень (імуногістохімічне дослідження, молекулярно-генетичне тестування, культуральні методи, методи секвенування та ін.).

Запальні гранулематозні дерматози

Кільцеподібна гранульома КГ - поширене неінфекційне гранулематозне захворювання. Поширеність КГ у популяції становить 0,1-0,4%. Захворювання вражає переважно жінок будь-якого віку, однак у понад 2/3 пацієнтів воно дебютує у віці 30 років і менше [5]. Вражає дітей і дорослих. Спостерігається відмінність між локалізованим і генералізованим захворюванням, що також важливо з точки зору терапевтичних аспектів. Клінічні підтипи включають підшкірну і перфорууючу КГ. Багато авторів також вважають актинічну гранульому (O'Brien) і кільцеву еластолітичну гігантську клітинну гранульому (Hanke) захворюваннями, у патогенезі яких центральну роль відіграє ушкодження сполучної тканини УФО, частиною спектра захворювань КГ [5]. Етіологія і патогенез КГ не уточнені. Описано низку асоціацій між КГ та ендокринними захворюваннями (цукровий діабет, захворювання щитоподібної залози), проте докази, що підтверджують справжній зв'язок із цукровим діабетом, відсутні.

Виявлено асоціації з травматизацією, дисліпідемією, вакцинацією та інфекціями (вірус Епштейна-Барр, вірус вітряної віспи, туберкульоз, вірус імунодефіциту людини) [4]. Дослідження показують, що у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з більшою ймовірністю розвивається генералізована форма КГ. З'являються також повідомлення про вкрай нетипові прояви КГ у пацієнтів з ВІЛ. Отже, пацієнтам з генералізованим або перфоруєчим типом КГ показаний скринінг на ВІЛ. Крім того, приймання деяких препаратів асоційоване з дебютом КГ, зокрема із застосуванням інгібіторів TNF- α . Відзначено асоціацію КГ зі злоякісними новоутвореннями, і експерти вважають, що онкологічний пошук у пацієнта з КГ має бути проведений за наступних обставин: похилий вік, атипова або поширена форма, а також торпідний перебіг. Однак доказів кореляції між КГ і неоплазіями в даний час недостатньо [5]. Змішані лімфоцитарні та гістіоцитарні інфільтрати, виявлені при КГ, привели до гіпотези про сповільнену реакцію гіперчутливості, а точніше, про Th1-реакцію за участю стимульованих ІФН- γ макрофагів із вивільненням матриксних металопротеїназ, що, зрештою, призводить до деградації сполучної тканини. Деякі дослідження підтверджують цю теорію. Так, у зразках уражень КГ виявлено Th-лімфоцити. Інше дослідження продемонструвало, що значна кількість Т-клітин в ураженнях КГ представлена CD3+ і в них були рецептори для ІФН- γ . Виявлено також, що макрофаги, виявлені в ушкодженнях, були диференційовані в ефекторні клітини, які експресували матриксні металопротеїнази і TNF- α . У пацієнтів із КГ виявлено патологічний хемотаксис нейтрофілів [5]. Локалізована КГ - найпоширеніша форма, являє собою еритематозні, кільцеподібні бляшки, які не злущуються, в основному на дистальних відділах кінцівок. Крім локалізованого варіанта, до клінічних варіантів КГ відносять генералізований, перфоруєчий, плямистий і підшкірний. Останній зустрічається переважно в дітей. Генералізована КГ визначається як поширена форма з більш ніж 10% уражень шкіри і становить 15% усіх випадків, як правило, проявляється поширеними кільцеподібними еритематозними бляшками на тулубі та в менших кількостях на кінцівках [6, 7]. З урахуванням суперечливості та обмеженості наукових даних, отриманих у результаті ретроспективного аналізу, єдиної думки щодо діагностичних процедур під час діагностики локалізованої та генералізованої форм немає [8]. У той час як локалізована КГ зазвичай спонтанно розсмоктується впродовж 2 років, генералізована й атипова форми КГ можуть зберігатися кілька років із тенденцією резистентності до лікування [9]. Діагноз КГ встановлюють на підставі кореляції клінічної картини та гістологічних ознак, виявлених під час біопсії. Гістологічно КГ характеризується вогнищевою дегенерацією колагену, запаленням з інтерстиціальними гістіоцитами та

відкладенням муцину. Спостерігаються 4 різні гістопатологічні закономірності: інтерстиціальна (57,9%), палісадна гранулематозна - палісадний некротизуючий гранулематозний дерматит, відомий як некротизуюча гранульома (26,3%), саркоїдна гранулематозна та змішана. У пацієнта може спостерігатися більше одного з гістопатологічних підтипів [10]. Незважаючи на те, що ураження КГ зазвичай регресують спонтанно, захворювання має тенденцію до рецидивів, що поряд із косметичними дефектами вимагає призначення терапії. Беручи до уваги доброякісний перебіг локалізованої КГ, зокрема зі спонтанними ремісіями приблизно в 50% випадків упродовж 2 років, можна використовувати динамічне спостереження та вичікувальну тактику. Наукових даних, що підтверджують ефективність застосовуваних методів терапії, недостатньо. Крім того, у дослідженні, учасниками якого були 67 пацієнтів, які страждають на КГ, не виявлено істотних відмінностей у тривалості захворювання між пацієнтами, які отримують терапію, і пацієнтами без лікування [4, 9-11]. Незважаючи на відсутність доказів, експерти сходяться на думці, що топічні кортикостероїди високої активності або внутрішньоосередкове введення кортикостероїдів можна розглядати як першу лінію терапії [6]. Однак важкі, торпідні/генералізовані або хронічні випадки можуть вимагати системного лікування. Опубліковано багато робіт про різні терапевтичні підходи, включаючи призначення різних антибіотиків або їх комбінацій. Незважаючи на те, що інгібітори TNF- α , IL-17 і IL-23, за наявними даними, дають до 80% відповідних реакцій при лікуванні КГ, досі не проводилися високоякісні рандомізовані контрольовані дослідження [10, 11]. Інгібітори TNF- α показали ефективність у лікуванні генералізованої та торпідної КГ. Однак повідомляється про те, що інгібітори TNF- α спричиняють або посилюють це захворювання, тому необхідно провести додаткові дослідження з метою визначення ризиків і переваг використання інгібіторів TNF- α для лікування цього дерматозу [12]. Обґрунтована терапія є недостатньою і спирається на повідомлення про випадки, серії випадків і ретроспективні дослідження [9]. Альтернативними варіантами лікування є топічні інгібітори кальциневрину, кріохірургія, лазерна та світлова терапія [13]. Фототерапія показала багатообіцяючі результати в деяких дослідженнях. Повідомляється про ефективність як ексімерного лазера, так і імпульсного лазера на барвниках. Однак рандомізованих контрольованих досліджень, що оцінюють різні терапевтичні схеми, немає [8]. З'являються повідомлення про поліпшення стану після деяких видів травматизації в осередках ураження КГ, таких як біопсія, укол, розріз і кріотерапія. Показано ефективність гідроксихлорохіну в кількох невеликих дослідженнях і звітах. Деякі дослідники вважають, що, хоча для доказів ефективності необхідно більше досліджень,

гідроксихлорохін можна вважати препаратом першої лінії для терапії генералізованої КГ. Використовували також хірургічне висічення, але ураження мали тенденцію до рецидиву. На додаток до терапії, згаданої вище, вітамін Е, ізотретиноїн, тетрацикліни, внутрішньовогнищеві ін'єкції інтерферонів, топічний іміквімод, ніацинамід, пероральний кальцитріол, дапсон, гідроксикарбамід, клофазимін та рифампіцин було випробувано, і, як повідомляється у [9], вони є ефективними в окремих дослідженнях.

Ліпоїдний некробіоз

Ліпоїдний некробіоз (ЛН) - ще один гранулематозний дерматоз, пов'язаний із дегенерацією сполучної тканини шкіри. Ліпоїдний некробіоз (синоніми: necrobiosis lipoidica, шкірний дисліпоїдоз, некробіоз ліпоїдний діабетичний, хвороба Опленгейма-Урбаха) - рідкісне хронічне запальне гранулематозне захворювання шкіри, пов'язане з дегенерацією шкірної сполучної тканини, часто асоційоване з порушенням толерантності до глюкози та цукровим діабетом [14]. ЛН може проявлятися в будь-якому віці, але зазвичай розвивається в молодому та середньому віці. Співвідношення чоловіків і жінок 3:1. Типові ураження розвиваються на передній поверхні гомілок і починаються з утворення тьмяно-червоних папул або бляшок, що радіально розширюються, надалі жовтуватих атрофованих бляшок з еритематозним краєм. Поверхня часто буває блискучою і телеангіектатичною, судини можуть бути видні. Висипання зазвичай безсимптомні. Може відзначатися наявність гіпостезії та/або анестезії, гіпогідрозу. По периферії вогнищ можуть з'являтися комедоноподібні пробки. У більшості випадків вогнища симетричні, можуть бути стійкими, персистуючими, з утворенням виразкових дефектів. Висипання також можуть з'являтися на тулубі, пенісі і рідко мають генералізований характер, а також у місцях травматизації. Число вогнищ і швидкість їх прогресування варіюють. Зазвичай характерні повільне прогресування і тривалі періоди регресу з утворенням атрофії та рубців. Описано нетипову форму ЛН із локалізацією в ділянці верхньої частини обличчя та шкіри голови, а також у ділянці шкіри рук і шиї, переважно у жінок, яка має назву гранульоми Мішера (Miescher's) та актинічної гранульоми (кільцеподібна еластолітична гігантська клітинна гранульома). Гістологічні ознаки включають локальні поверхневі та/або глибокі інтенсивні дермальні інфільтрати (із вмістом лімфоцитів) [15]. Вважається, що більш ніж у 50% пацієнтів з ЛН є супутній діабет. Імовірно, мікроангіопатія відіграє важливу роль у патогенезі цих двох захворювань. Однак ЛН розвивається менш ніж у 3% усіх пацієнтів із діабетом. Останніми роками відзначено тенденцію до підвищення частоти асоціації ЛН із серцево-судинними факторами ризику, такими як артеріальна гіпертензія та ожиріння, - до 58% пацієнтів, із

захворюваннями щитоподібної залози - до 24% [16]. Не існує затвердженої терапії, а також чітких рекомендацій щодо лікування ЛН. Кортикостероїди високої активності локально або внутрішньоосередково недостатньо ефективні. Найбільш повні дані є щодо ефективності ПУВА-терапії, фотодинамічної терапії та ефірів фумарової кислоти. Класичні імунодепресанти та імуномодулювальні агенти, такі як циклоспорин або хлорохін, також показали свою ефективність. Більш сучасні імуномодулюючі препарати включають блокатори TNF, а також анти- IL-12/IL-23 антитіла [17-19]. Однак наявні докази ґрунтуються майже виключно на повідомленнях про окремі випадки та невеликі серії випадків.

Гранулематозні дерматози являють собою різноманітний спектр клінічно й етіологічно різноманітних розладів, які гістологічно характеризуються переважанням гістіоцитів. Патогенез цих захворювань багато в чому до кінця не вивчений. Проте розуміння патогенетичного спектра цих захворювань розширено на основі спостережень за гранулематозними дерматозами в пацієнтів, які отримують імуномодулювальну терапію, і в осіб із первинними імунодефіцитами. Це також призвело до нових терапевтичних підходів, деякі з яких (наприклад, інгібітори TNF- α) дали позитивні результати в лікуванні гранулематозних уражень.

Список використаних джерел:

1. Ackerman AB. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. Williams & Wilkins; 1997.
2. Calonje EJ, Brenn T, Lazar A. Mckee's Pathology of the Skin: With Clinical Correlations. 5th edition, Elsevier; 2019.
3. Celada LJ, Hawkins C, Drake WP. The etiologic role of infectious antigens in sarcoidosis pathogenesis. Clin Chest Med. 2015;36:561-568.
4. Errichetti E, Stinco G. Dermatoscopy of granulomatous disorders. Dermatol Clin. 2018;36:369-375.
5. Rubin CB, Rosenbach M. Granuloma annulare: a retrospective series of 133 patients. Cutis. 2019;103(2):102-106.
6. Piette EW, Rosenbach M. Granuloma annulare: Pathogenesis, disease associations and triggers, and therapeutic options. J Am Acad Dermatol. 2016; 75(3):467-479.
7. Imadojemu S, Rosenbach M. Advances in Inflammatory Granulomatous Skin Diseases. Dermatol Clin. 2019;37(1):49-64. <https://doi.org/10.1016/j.det.2018.08.001>.
8. Nordmann TM, Kim JR, Dummer R, Anzengruber F. A Monocentric, Retrospective Analysis of 61 Patients with Generalized Granuloma Annulare. Dermatology. 2020;1-6.
9. Wang J, Khachemoune A. Granuloma Annulare: A Focused Review of Therapeutic Options. Am J Clin Dermatol. 2018;19(3):333-344.

10. Chen A, Truong AK, Worswick S. The role of biologics in the treatment of chronic granuloma annulare. *Int J Dermatol.* 2019;58(5):622-626.
11. Asai J. What is new in the histogenesis of granulomatous skin diseases? *J Dermatol.* 2017;44(3):297-303.
12. Schmieder SJ, Harper CD, Schmieder GJ In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
13. Verne SH, Kennedy J, Falto-Aizpurua LA, Griffith RD, Nouri K. Laser treatment of granuloma annulare: a review. *Int J Dermatol.* 2016;55(4):376-381.
14. Harb JN, George EV, Walker A, Schoch J Concomitant granuloma annulare and necrobiosis lipoidica: do they have a related pathogenesis? *J.Clin Exp Dermatol.* 2019;44(6):674-676.
15. Schmitt A, Volz A. Non-infectious granulomatous dermatoses. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019;17(5):518-533.
16. Hashemi DA, Zoe O Brown-Joel, Tkachenko E, Nelson CA, Noe MH, Imadojemu S, Vleugels RA, Mostaghimi A, Wanat KA, Rosenbach M. Clinical Features and Comorbidities of Patients With Necrobiosis Lipoidica With or Without Diabetes. *JAMA Dermatol.* 2019;155(4):455-459.
17. Peckruhn M, Tittelbach J, Elsner P. Update: treatment of necrobiosis lipoidica. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15:151-157.
18. Fertitta L, Vignon-Pennamen MD, Frazier A. Necrobiosis lipoidica with bone involvement successfully treated with infliximab. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(9):1702-1703.
19. Hassoun LA, Sivamani RK, Sharon VR. Ustekinumab to target granulomatous dermatitis in recalcitrant ulcerative necrobiosis lipoidica: Case report and proposed mechanism. *Dermatol Online J.* 2017;23(7):13030.

НЕІНФЕКЦІЙНІ ГРАНУЛЕМАТОЗНІ ДЕРМАТОЗИ: КІЛЬЦЕПОДІБНА ГРАНУЛЬОМА ТА ЛІПОЇДНИЙ НЕКРОБІОЗ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Добржанська Є.І., Дашук А.А.

Гранулематозні дерматози складають велику групу етіологічно і клінічно різних шкірних захворювань. Патогенез багатьох з цих захворювань не до кінця вивчений, дослідники вважають, що в основі цього механізму лежить реакція, викликана імуногенним подразником, і ключову роль належить антигенпрезентуючим клітинам та ефектам різних цитокінів.

Серед реактивних станів, які можуть бути пов'язані із системними захворюваннями, є кільцеподібна гранульома та ліпоїдний некробіоз. Загалом гранулематозні дерматози можуть бути частиною клінічного спектра різних системних розладів або можуть бути пов'язані з ними.

**NON-INFECTIOUS GRANULOMATOUS DERMATOSES:
RING-SHAPED GRANULOMA AND LIPOID NECROBIOSIS
(LITERATURE REVIEW)**

Dobrzhanska E.I., Dashchuk A.A.

Granulomatous dermatoses constitute a large group of etiologically and clinically different skin diseases. The pathogenesis of many of these diseases is not fully understood; researchers believe that the mechanism is based on a reaction triggered by an immunogenic stimulus, and the key role belongs to antigen-presenting cells and the effects of various cytokines.

Among the reactive conditions that may be associated with systemic diseases are ring-shaped granuloma and lipoid necrobiosis. In general, granulomatous dermatoses may be part of the clinical spectrum of various systemic disorders or may be associated with them.