

## СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ СВІТА

*Пустова Н.О.*

*Харківський національний медичний університет*

**Ключові слова.** Синдром Світа, висипання, діагностика, нейтрофіли, лікування.

**Вступ.** Гострий фебрильний нейтрофільний дерматоз (синдром Світа) характеризується поєднанням наступних симптомів і ознак: лихоманка, нейтрофілія, еритематозні болючі елементи шкірної висипки, зазвичай обумовлені інфільтрацією верхнього шару дерми зрілими нейтрофілами і швидкий регрес загальних симптомів і висипань після початку системної терапії кортикостероїдами. У даній статті ми хочемо розповісти про сучасні методи діагностики і лікування цього рідкісного захворювання.

**Основна частина. Методи діагностики.** При підозрі на синдром Світа підтвердити діагноз може гістологічне дослідження. Для виключення інших дерматозів слід провести дослідження на культури бактерій, грибів, мікобактерій і вірусів.

**При патогістологічному дослідженні** у верхній частині дерми виявляють дифузну інфільтрацію зі зрілих нейтрофілів і набряк. Така інфільтрація може спостерігатися і в епідермісі, і в підшкірній жировій клітковині. «Гістіоцитарний» синдром Світа - варіант, при якому при фарбуванні гематоксилін-еозином інфільтрат зрілих мієлоїдних клітин нагадує скупчення гістіоцитів і тому може помилково кваліфікуватися як гістіоцитоз. У типових випадках інфільтрат в дермі щільний і дифузний. Однак він також може бути периваскулярним або виявляти «вторинні» зміни по типу лейкоцитокластичного васкуліту, який, по існуючій думці, являє собою епіфеномен і не є «первинним» васкулітом. Нейтрофільні везикули або субкорнеальні пустули є наслідком екзоцитозу нейтрофілів в епідерміс. Якщо нейтрофіли повністю або частково розташовані в підшкірній жировій клітковині, діагностується «підшкірний синдром Світа». Також можуть виявлятися набряк дерми, набухання ендотеліальних клітин, дилатація дрібних кровоносних судин, фрагментація ядер нейтрофілів (як наслідок каріорексису або лейкоцитоклазії). Відкладення фібрину або нейтрофілів в судинних стінках (зміни по типу «первинного» лейкоцитокластичного васкуліту) зазвичай відсутні. В епідермісі, як правило, не спостерігається патологічних змін. Однак спектр порушень, описаних при вивченні шкірних висипань при синдромі Світа, сильно розширився за рахунок супутньої гематодермії, васкуліту, а також за рахунок варіабельності складу та локалізації запального інфільтрату. В осередках ураження при синдромі Світа в

складі запального інфільтрату можуть спостерігатися лімфоцити або гістіоцити. У деяких пацієнтів в осередках ураження як при ідіопатичному, так і при медикаментозному синдромі Світа також спостерігаються еозинофіли. У деяких випадках при синдромі Світа у хворих з гематологічними захворюваннями поряд зі зрілими нейтрофілами інфільтрат в дермі формують патологічно змінені нейтрофіли (гематодермія). Патологічні зміни при синдромі Світа також можуть мати позашкірну локалізацію. Часто вони проявляються у вигляді асептичного нейтрофільного запалення того чи іншого органу. При синдромі Світа вони описані в кістках, кишечнику, печінки, аорті, легенях, м'язах [1,2,3,4,5].

Найбільш постійними лабораторними показниками при синдромі Світа є периферичний лейкоцитоз і нейтрофілія, а також підвищена ШОЕ. Однак, лейкоцитоз у пацієнтів з синдромом Світа спостерігається не завжди. У деяких пацієнтів на тлі онкологічного захворювання може відзначатися анемія, нейтропенія і аномальна кількість тромбоцитів. Тому необхідно провести аналіз крові з підрахунком лейкоцитів і тромбоцитів, визначити такі показники як ШОЕ і С-реактивний білок, провести біохімічне дослідження (оцінка функції печінки і нирок), а також аналіз сечі. Доцільно, провести дослідження функції щитовидної залози, оскільки передбачається зв'язок між її патологією і синдромом Світа [1,2].

**Додаткові дослідження. Оцінка позашикріних проявів.** Позашкірні прояви синдрому Світа можуть привести до зміни рівня лабораторних показників. У пацієнтів з ураженням центральної нервової системи можуть спостерігатися зміни при проведенні емісійної комп'ютерної томографії головного мозку, аксіальної комп'ютерної томографії, електроенцефалографії, магнітно-резонансної томографії, а також при аналізі складу спинномозкової рідини. У пацієнтів з ураженням нирок і печінки виявляються зміни в аналізі сечі (гематурія і протеїнурія), а також підвищений рівень ферментів печінки в сироватці. Крім того, при ураженні легенів можуть відзначатися плевральні випоти, а також чутливі до терапії кортикостероїдами культури-негативні інфільтрати виявляються при рентгенографії органів грудної клітини [2,5,6,7,8].

**Обстеження на злоякісні новоутворення.** Рекомендації по первинній діагностиці злоякісних новоутворень у хворих з вперше виявленим синдромом Світа без онкопатології в анамнезі запропоновані Коеном і Курзроком (Cohen, Kurzrock) в 1993 р. [2,3,5,6,7,8].

Рекомендований діагностичний алгоритм включає такі пункти:

1. Докладний збір анамнезу;

Повне фізикальне обстеження, що включає:

(А) обстеження щитовидної залози, лімфатичних вузлів, ротової порожнини, шкіри;

- (Б) пальцеве дослідження прямої кишки;
- (В) дослідження молочних залоз, яєчників, малого тазу у жінок;
- (Г) дослідження передміхурової залози і мошонки у чоловіків.

Лабораторні тести:

(А) рівень карциноембріонального антигену;

(Б) загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою і визначенням кількості тромбоцитів;

(В) мазок з шийки матки на онкоцитологію у жінок;

(Г) біохімічний аналіз крові;

(Д) гваякова проба калу;

(Е) загальний аналіз сечі;

(Ж) посів сечі.

Інші скринінгові обстеження:

(А) рентгенографія органів грудної клітини;

(Б) гістологічне дослідження ендометрія у жінок в менопаузі або при патологічних маточних кровотечах, терапії естрогенами, ановуляції, безплідді, ожирінні в анамнезі;

(В) сігмоскопія у пацієнтів старше 50 років.

Оскільки повідомляється, що поява висипань при цій патології може на десятки років випереджати розвиток асоційованих із синдромом Світа гемобластозів, вважається за доцільне виконання загального аналізу крові з визначенням лейкоцитарної формули і кількості тромбоцитів кожні 6-12 місяців.

**Диференціальний діагноз.** Висипання на шкірі і слизових при синдромі Світа можуть імітувати висип при інших захворюваннях. Тому при синдромі Світа клінічна диференціальна діагностика проводиться з інфекційними та запальними захворюваннями, неоплазіями, реактивними еритемами, васкулітами і іншими шкірними та системними захворюваннями.

**Диференціальна діагностика синдрому Світа** [1,2,3,5,6,7,8,9].

**Найбільш ймовірні:**

медикаментозні висипання;

панікуліт;

хлорома;

бешиха;

вузлувата еритема;

лейкоз шкіри;

лейкоцитокластичний васкуліт;

гангренозна піодермія.

**Слід врахувати:**

акральна еритема;

еритема стійка, яка підвищується;

багатоформна ексудативна еритема;

галогенодерма;

лімфома;  
нейтрофільний екскрінний гідраденіт;  
вузликовий періартеріт;  
кропив'янка;  
вірусна екзантема;

***Завжди слід виключати:***

червоний вовчак;  
бактеріальний сепсис;  
хворобу Бехчета;  
синдром клубово-тощечішкового анастомозу;  
дерматоміозит;  
сімейну середземноморську лихоманку;  
гранульому обличчя;  
лепру;  
лимфангіт;  
метастази злоякісних новоутворень;  
ревматоїдний нейтрофільний дерматит;  
розацеа (*Rosacea fulminans*);  
синдром Шніцлера;  
сифіліс;  
системний мікоз;  
тромбофлебіт;  
туберкульоз.

Гістологічний диференційний діагноз синдрому Світа включає: нейтрофільний дерматоз і нейтрофільний паннікуліт. Патологічні зміни, викликані синдромом Світа, схожі на зміни, що спостерігаються при абсцесі або паннікуліті, тому для виключення інфекції необхідний бактеріологічний посів на бактерій, гриби і мікобактерії. Лейкоз шкіри не тільки імітує зміни дерми при синдромі Світа, а й може бути присутнім в межах одного і того ж шкірного вогнища. Однак на відміну від зрілих поліморфноядерних нейтрофілів, характерних для синдрому Світа, дермальний інфільтрат при лейкозі шкіри складається з злоякісних незрілих лейкоцитів. Патологічні зміни жирової тканини при підшкірній формі синдрому Світа виявляють або в часточках, або в септах, або і в часточках і в септах одночасно. Тому завжди слід виключати захворювання, для яких характерний нейтрофільний лобулярний паннікуліт.

***Ускладнення.*** Вогнища ураження можуть інфікуватися, в цьому випадку буде потрібна протимікробна терапія. У пацієнтів з синдромом Світа на тлі онкологічного захворювання рецидив дерматозу може вказувати на рецидив не діагностованого раку. При системних проявах, пов'язаних з синдромом Світа, таких як запальні захворювання кишківника, саркоїдоз і захворювання щитовидної залози, може знадобитися специфічна терапія.

**Прогноз і клінічний перебіг.** У частини пацієнтів з класичною формою захворювання висипання регресують без будь-якого лікування. У пацієнтів з синдромом Світа на тлі онкологічного захворювання успішне лікування раку може призводити до регресу дерматозу. Скасування ліків, які були причиною медикаментозної форми синдрому Світа зазвичай призводить до поліпшення і подальшої інволюції дерматозу. Хірургічне лікування призводило до розв'язання синдрому Світа у деяких пацієнтів з супутнім тонзилітом, солідними пухлинами або нирковою недостатністю. Синдром Світа може рецидивувати як після спонтанної ремісії, так і після регресу, досягнутого в результаті проведеної терапії. Тривалість ремісії між рецидивами дерматозу різна. Рецидиви синдрому Світа частіше зустрічаються у онкологічних пацієнтів. У таких хворих повторна поява симптомів і висипань може вказувати на паранеопластичний синдром, який сигналізує про рецидив онкологічного захворювання [10,11,12].

**Лікування.** Терапія системними кортикостероїдами в даний час є основним методом лікування синдрому Світа. Призначення системних кортикостероїдів призводить до швидкого поліпшення і інволюції симптомів цього захворювання. Пацієнтам з резистентною формою захворювання може знадобитися щоденна внутрішньовенна пульс-терапія метилпреднізолоном. Зовнішньо призначають кортикостероїди в вигляді кремів або мазей (наприклад, 0,05% клобетазолу пропіонат) а також внутривогнищеве їх застосування (наприклад, тріамцінолону ацетонід в дозі 3-10 мг/мм). Зовнішня терапія ефективна при лікуванні обмежених вогнищ.

Препаратами першого ряду при синдромі Світа також є йодид калію і колхіцин. Можливими побічними ефектами йодиду калію є васкуліт і гіпотиреоз. Можливими побічними явищами від застосування колхіцину є шлунково-кишкові розлади, такі як діарея, біль в животі, нудота і блювота. Корекція дози може поліпшити стан.

До системних препаратів другої лінії при синдромі Світа відносять індометацин, клофаземін, циклоспорин, дапсон. Системні препарати другої лінії для лікування синдрому Світа можна застосовувати в якості монотерапії на початку лікування пацієнта, після лікування препаратами вибору першої лінії (в разі їх неефективності). Може застосовуватися також комбінована терапія з призначенням кортикостероїдів, циклоспорину та дапсона і інших лікарських засобів.

Деяким пацієнтам показані антибіотики - у випадках вторинного інфікування вогнищ ураження. Хворим з запальними захворюваннями кишківника показаний метронідазол. Пацієнтам із супутньою ійерсініозною або хламідійною інфекцією показано етіотропне лікування (доксидиклін, міноциклін, тетрациклін).

Крім того, в окремих випадках описано ефективне лікування синдрому Світа іншими засобами: цитотоксичною хіміотерапією і антиметаболітами (хлорамбуцилом і циклофосфамідом), імуноглобуліном, інтерфероном-альфа, етретінатом і антагоністами фактору некрозу пухлини (адалімумаб, етанерсептом, інфліксимабом і талідомідом). Анакінра (антагоніст рецептора інтерлейкіну-1) в поєднанні з пероральним преднізоном призводить до швидкої інволюції клінічних проявів синдрому Світа у пацієнтів з персистуючою формою захворювання, резистентною до інших методів лікування. У лікуванні синдрому Світа сприятливий ефект надає пентоксифілін, проте в якості монотерапії він неефективний [5,8,11,12,13].

**Висновки.** У даній статті ми описали методи діагностики такого рідкісного захворювання шкіри як синдром Світа або гострий фебрильний нейтрофільний дерматоз. Це захворювання може нагадувати інші захворювання, які частіше зустрічаються в практиці дерматолога або лікаря загальної практики, що призводить до багатьох діагностичних помилок. Тому в даній статті ми розповіли лікарям про захворювання, з якими треба диференціювати синдром Світа. Акцентували увагу на сучасних підходах до лікування цього захворювання. Сподіваємося, що представлена в статті інформація допоможе лікарям в їх практичній роботі і полегшить діагностику цього захворювання. Правильно поставлений лікарем діагноз буде сприяти своєчасному зверненню пацієнта до лікарів інших спеціальностей (терапевта, інфекціоніста, ревматолога, онколога) для виявлення серйозної соматичної або онкологічної патології. А правильна тактика лікування дозволить досягти гарних результатів для призвести до інволюції цієї хвороби.

#### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:**

1. Cohen PR, Almeida L, Kurzrock R: Acute febrile neutrophilic dermatosis. *Am Fam Physician* 39 (3): 199-204,1989
2. Cohen PR, Kurzrock R: Diagnosing the Sweet syndrome. *Ann Intern Med* 110:573-574,1989
3. Cohen PR, Kurzrock R: Sweet's syndrome and cancer. *Clin Dermatol* 11:149-157,1993
4. Wallach D, Vignon-Pennamen MD: From acute febrile neutrophilic dermatoses to neutrophilic disease: Forty years of clinical research. *J Am Acad Dermatol* 55:1066-1071,2006
5. Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 т./Л.А. Голдсмит, С.И. Кац, Б.А. Джилкрест и др.; пер. с англ.; общ. ред Н.Н. Потекаева, А.Н. Львова. Изд. 2-е, исп., перер., доп. – М.: Издательство Панфилова, 2015, Т. 1. - 2015.1168 с.: ил.

6. Cohen PR, Kurzrock R: Sweet's syndrome: A neutrophilic dermatosis classically associated with acute onset and fever. *Clin Der- matol* 18:265-282,2000

7. Cohen PR, Talpaz M, Kurzrock R: Malignancy-associated Sweet's syndrome: Review of the world literature. / *Clin Oncol* 6:1887- 1897,1988

8. Косарева И. Н., Шабалин А. Р. Епишева Н.Н. Синдром Свита/И. Н. Косарева А. Р. Шабалин Н. Н. Епишева. // Клиническая дерматология и венерология. 2014;12(4): 18-21

9. Cohen PR: Iotaderma #120 (Gomm-Button disease: Sweet's syndrome). *J Am Acad Dermatol* 50:100,274,2004

10. Cohen PR: Neutrophilic dermatoses occurring in oncology patients. *Int J Dermatol* 46:106-111,2007

11. Cohen PR, Kurzrock R: Sweet's syndrome: A review of current treatment options. *Am J Clin Dermatol* 3:117-131,2002

12. Cohen PR: Neutrophilic dermatoses: A review of current treatment options. *Am J Clin Dermatol* 10:301-312,2009

13. Brenner M et al. Treatment of pyoderma gangrenosum in PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne) syndrome with the recombinant human interleukin-1 receptor antagonist anakinra. *Br/Dermatol* 161:1199-1201 2009

## **СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА СВИТА**

*Пустовая Н.А.*

**Ключевые слова.** Синдром Свита, высыпания, диагностика, нейтрофилы, лечение.

**Резюме.** В данной статье мы описали методы диагностики такого редкого заболевания как синдром Свита или острый фебрильный нейтрофильный дерматоз. Эта патология может напоминать другие заболевания, которые чаще встречаются в практике дерматолога или врача общей практики, что приводит ко многим диагностическим ошибкам. Поэтому в данной статье мы обратили внимание на особенностях патогистологических изменений при этом синдроме и их отличиях от других заболеваний. Мы рассказали врачам о патологиях, с которыми надо дифференцировать синдром Свита. Акцентировали внимание на современных подходах к его лечению. Надеемся, что представленная в статье информация поможет врачам в их практической работе и облегчит диагностику этого заболевания.

## **MODERN METHODS OF DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF SWEET SYNDROME**

*Pustova N.O.*

**Keywords.** Sweet syndrome, rashes, diagnosis, neutrophils, treatment.

**Summary.** In this article, we described methods for diagnosing such a rare disease as Sweet Syndrome or acute febrile neutrophilic dermatosis. This pathology may resemble other diseases that are more common in the practice of a dermatologist or general practitioner, which leads to many diagnostic errors. Therefore, in this article, we drew attention to the features of histopathological changes in this syndrome and their differences from other diseases. We told doctors about pathologies with which it is necessary to differentiate Sweet syndrome. We focused on modern approaches to its treatment. We hope that the information presented in the article will help doctors in their practical work and facilitate the diagnosis of this disease.