

114 ЧЕРНЫЙ АКАНТОЗ

Mindy A. Smith, MD, MS

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мать привела к семейному врачу страдающую ожирением 10-летнюю девочку-латиноамериканку с жалобами на наличие «грязи в подмышечных складках и на шее, которую не удастся отмыть» (рис. 114-1). Семейный анамнез отягощен по диабету, но уровень сахара у девочки нормальный. Врач поставил диагноз черный акантоз (ЧА) и продолжил работу с девочкой и ее семьей по проблемам диеты, физических упражнений и снижения веса.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- ЧА — поражение кожи, обычно сопутствующее резистентности к инсулину и которое наблюдается у пациентов с диабетом 2 типа, ожирением и синдромом поликистоза яичников.
- ЧА имеется почти у 90% детей с диабетом 2 типа.
- ЧА иногда сопутствует злокачественным новообразованиям, чаще всего аденокарциномам желудка (60%), толстой кишки, яичников, поджелудочной железы, прямой кишки и матки.¹
- Также существует семейная форма ЧА.
- Состояние, сочетающее гиперандрогенизм (hyperandrogenism — HA), резистентность к инсулину (insulin resistance — IR) и черный акантоз (acanthosis nigricans — AN) называется синдромом HAIR-AN и встречается приблизительно у 1–3% женщин с ЧА.² Этот синдром также может наблюдаться у пациентов с аутоиммунными расстройствами, такими как тиреоидит Хашимото.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

- ЧА является одной из локализованных форм гиперпигментации, сопровождающейся изменениями эпидермиса.
- ЧА развивается вследствие длительного воздействия инсулина на кератиноциты.
- На поверхности кератиноцитов имеются рецепторы к инсулину и инсулиноподобному фактору роста, и патогенез этого состояния может определяться связыванием инсулина на поверхности эпидермиса рецепторами к инсулиноподобному фактору роста.



РИСУНОК 114-1 Черный акантоз левой подмышки у 10-летней девочки-латиноамериканки, страдающей ожирением. Обратите внимание на зоны темной бархатистой пигментации и розовой нитчатой гипертрофии (с разрешения Richard P. Usatine, MD).

ДИАГНОСТИКА

Диагноз ЧА устанавливается клинически у пациентов с резистентностью к инсулину или при наличии риска инсулинорезистентности, на основании наличия характерных патологических изменений.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

- Внешний вид ЧА варьирует от диффузных слоистых утолщенных бархатистых до жестких бородавчатых папилломатозных образований (рис. 114-1–114-4).
- У женщин с синдромом HAIR-AN имеются сопутствующие ЧА проявления маскулинизации (например, изменения волосяного покрова по мужскому типу, увеличение клитора).

ТИПИЧНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ

- Обычно локализуется на шее (рис. 114-3 и 114-4) или в кожных складках (в подмышечной области (рис. 114-1 и 114-2), субмаммарных складках, пахе и промежности).
- Реже ЧА наблюдается на сосках или ореоле.
- У пациентов со злокачественными опухолями начало ЧА внезапное, поражаются более обширные участки кожи, могут поражаться ладони и стопы.³

В АТИПИЧНЫХ СЛУЧАЯХ МОЖЕТ ПОТРЕБОВАТЬСЯ БИОПСИЯ

При гистологическом исследовании выявляется гиперкератоз и сосочковая гипертрофия, хотя эпидермис утолщен лишь немного.⁴

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

С ЧА можно спутать другие гиперпигментированные образования, включая следующие:

- Себорейный кератоз: чаще всего развивается на туловище или лице, изменения больше похожи на бляшки с присохшими сальными чешуйками, которые как бы «прилеплены» к коже.
- Пигментный актинический кератоз: обычно в областях, подвергающихся солнечному облучению, макулярные или папулезные изменения с сухим шершавыми присохшими чешуйками.



РИСУНОК 114-2 Черный акантоз правой подмышки взрослого с диабетом 2 типа. Кожа выглядит бархатистой (с разрешения Richard P. Usatine, MD).



РИСУНОК 114-3 Черный акантоз шеи у женщины-латиноамериканки, страдающей ожирением и диабетом 2 типа. Обратите внимание на наличие множества кожных выростов (с разрешения Richard P. Usatine, MD).

ЛЕЧЕНИЕ

- Снижение массы тела с помощью диеты и физических упражнений способствует регрессии процесса, возможно, посредством снижения резистентности к инсулину и компенсации гиперинсулинемии.
- Применение кератолитических препаратов (например, салициловой кислоты) может оказывать косметический эффект — улучшать внешний вид.
- Также для лечения ЧА применяются другие препараты, например, метформин, октреотид, ретиноиды и местные аналоги холекальциферола (витамин D3)⁵ и терапия лазером на александрите импульсами большой длительности.⁶
- Также есть сообщения об использовании для лечения ЧА омега-3-жирных кислот и рыбьего жира в качестве пищевой добавки.⁷

РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентов, страдающих от лишнего веса, необходимо убедить снизить вес при помощи диеты и физических упражнений, так как снижение веса способствует исчезновению проявлений этого состояния.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rendon MI, Cruz PD, Sontheimer RD, Bergstresser PR. Acanthosis nigricans: A cutaneous marker of tissue resistance to insulin. *J Am Acad Dermatol.* 1989;29 (3 pt 1):461–469.
2. Elmer KB, George RM. HAIR-AN syndrome: A multisystem challenge. *Am Fam Physician.* 2001; 63:2385–2390.
3. Stulberg DL, Clark N. Hyperpigmented disorders in adults: Part II. *Am Fam Physician.* 2003; 68:1963–1968.
4. Sibbald RG, Landolt SJ, Toth D. Skin and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996; 25 (2):463–472.
5. Hermanns-Le T, Scheen A, Pierard GE. Acanthosis nigricans associated with insulin resistance: Pathophysiology and management. *Am J Clin Dermatol.* 2004; 5 (3):199–203.
6. Rosenbach A, Ram R. Treatment of acanthosis nigricans of the axillae using a long-pulsed (5-msec) alexandrite laser. *Dermatol Surg.* 2004; 30 (8):1158–1160.
7. Sheretz EF. Improved acanthosis nigricans with lipodystrophic diabetes during dietary fish oil supplementation. *Arch Dermatol.* 1988; 124:1094–1096.

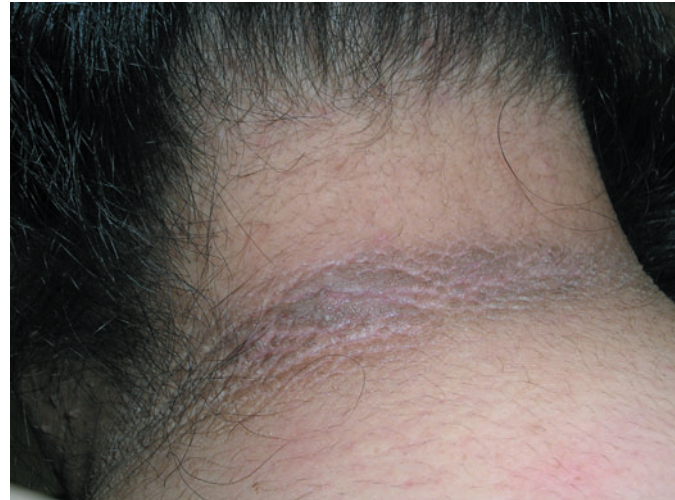


РИСУНОК 114-4 Черный акантоз шеи у женщины, страдающей ожирением и диабетом II типа. Обратите внимание на гипертрофию и утолщение потемневшей кожи (с разрешения Richard P. Usatine, MD).

115 ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ДЕРМОПАТИЯ

Mindy A. Smith, MD, MS

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

60-летняя женщина, страдающая сахарным диабетом в течение 10 лет, стала отмечать появление красноватых изменений кожи на передней поверхности обеих голеней, которые за прошедший год стали коричневыми (рис. 115-1). Она не отмечала болей в зонах гиперпигментации, но у нее болят стопы вследствие нейропатии. Этой пациентке поставлен диагноз диабетической дермопатии, и ее врач попытался улучшить контроль над диабетом.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Диабетическая дермопатия, наиболее часто встречающийся кожный признак сахарного диабета, встречается у 12,5–40% пациентов, чаще всего в старости. У женщин она отмечается реже.¹
- Иногда она наблюдается у пациентов, не страдающих диабетом, особенно у больных с сердечно-сосудистой патологией.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Причина диабетической дермопатии неизвестна.

- Диабетическая дермопатия может быть связана с механической или термической травмой, особенно у пациентов с нейропатией.
- Поражения классифицируются как сосудистые, так как на гистологических препаратах выявляется экстравазация эритроцитов и утолщение базальной мембраны капилляров.
- Существует зависимость между диабетической дермопатией и наличием ретинопатии, нефропатии и нейропатии.²

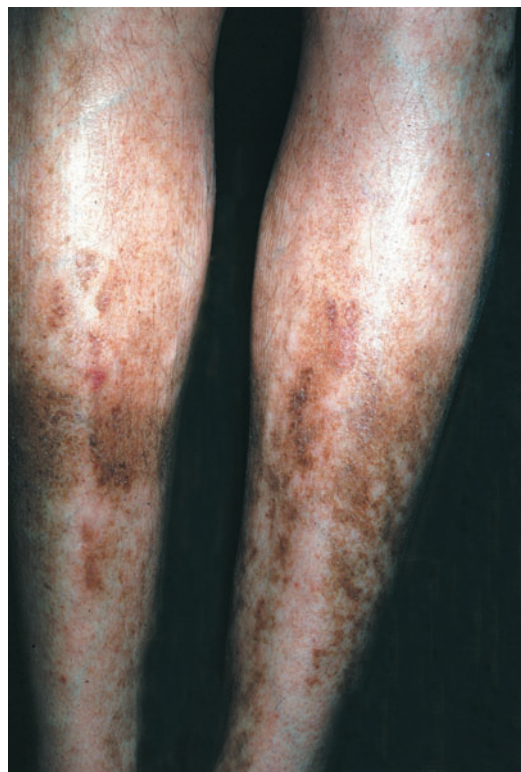


РИСУНОК 115-1 Поражения при диабетической дермопатии (также называемые пигментированными претибиальными папулами) на обеих нижних конечностях у 60-летней женщины с диабетом. Кожа кажется атрофичной, изменения плоские и гиперпигментированные (с разрешения University of Texas Health Sciences Center, Division of Dermatology).

ДИАГНОСТИКА

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Изменения часто начинаются как розовые пятна (0,5–1 см), которые становятся гиперпигментированными, развивается поверхностная атрофия и отшелушиваются мелкие чешуйки (рис. 115-1–115-4).

ТИПИЧНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ

Претибиальная и латеральная поверхность голени (рис. 115-1–115-4).

БИОПСИЯ

При гистологическом исследовании выявляется атрофия эпидермиса, утолщение мелких поверхностных кровеносных сосудов дермы и кровоизлияния с отложением гемосидерина.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

При обследовании пациентов со сходными изменениями кожи необходимо учитывать следующее:

- Ранние проявления диабетического липоидного некролиза — эритематозные папулы или чешуйки, возникающие сначала в претибиальной зоне, со временем они увеличиваются и темнеют, края становятся неровными, с возвышающимися над кожей гиперемизированными краями. Могут наблюдаться телеангиэктазии, атрофия и желтая диспигментация. Изменения могут быть болезненны.
- Болезнь Шамберга (пигментный пурпурный дерматоз) — капиллярит, при котором возникают коричневые отложения гемосидерина и появляются видимые розовые или красные пятна на нижних конечностях, наподобие кайенского перца. У больных диабетом такие патологические изменения встречаются не чаще, чем в общей популяции, но они могут напоминать диабетическую дермопатию. Для дифференциальной диагностики необходима биопсия.
- Застойный дерматит. Типичная локализация — медиальная поверхность области голеностопного сустава. Ранние признаки — гиперемия, шелушение, иногда зуд, постепенно развивается гиперпигментация (см. главу 50).
- Травматические рубцы — отсутствует шелушение, изменения персистируют, отечность обычно отсутствует.

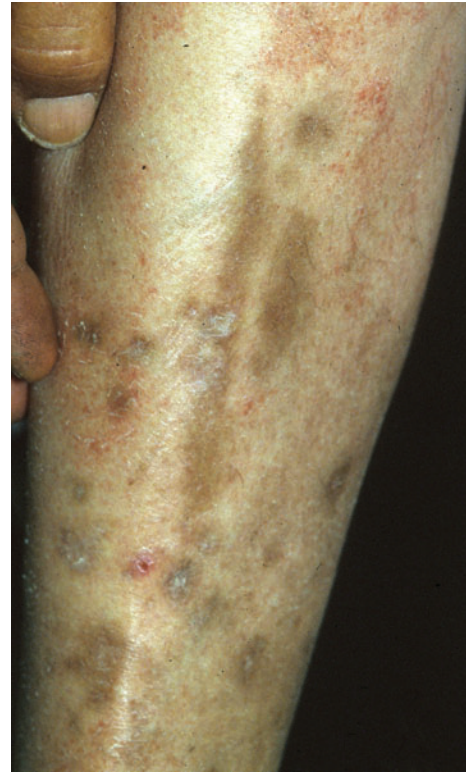


РИСУНОК 115-2 Диабетическая дермопатия на претибиальной поверхности голени: выраженная гиперпигментацией и зажившие изъязвления (очаги гипопигментации). Также присутствуют признаки эритемы (с разрешения *University of Texas Health Sciences Center, Division of Dermatology*).



РИСУНОК 115-3 Диабетическая дермопатия на обеих нижних конечностях у мужчины средних лет, страдающего диабетом. Редкий рост волос — вторичное проявление васкулопатии (с разрешения *Dan Stulberg, MD*).

- Пигментные пурпуры обычно поражают более обширные участки, вызываются просачиванием эритроцитов из сосудов в дерму; сопутствуют многим системным расстройствам, например, тромбоцитопении и амилоидозу.

ЛЕЧЕНИЕ

- Эффективное лечение отсутствует, изменения могут проходить спонтанно.
- Неизвестно, исчезают ли изменения при достижении лучшего контроля над диабетом.
- В одном неофициальном описании нескольких клинических случаев указывается, что может оказаться эффективным лечение хелатным цинком в дозе 15–25 мг ежедневно в течение нескольких недель.³

РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациенту объясняют, что такие изменения не вызывают жалоб и могут исчезнуть спонтанно в течение 1–2 лет, хотя могут возникать и новые пятна.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sibbald RG, Landolt SJ, Toth D. Skin and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996; 25 (2):463–472.
2. Shemer A, Bergnan R, Linn S, et al. Diabetic dermopathy and internal complications in diabetes mellitus. *Int J Dermatol.* 1998; 37 (2):113–115.
3. www.diabetesnet.com/diabetes_complications/diabetes_skin_changes.php.

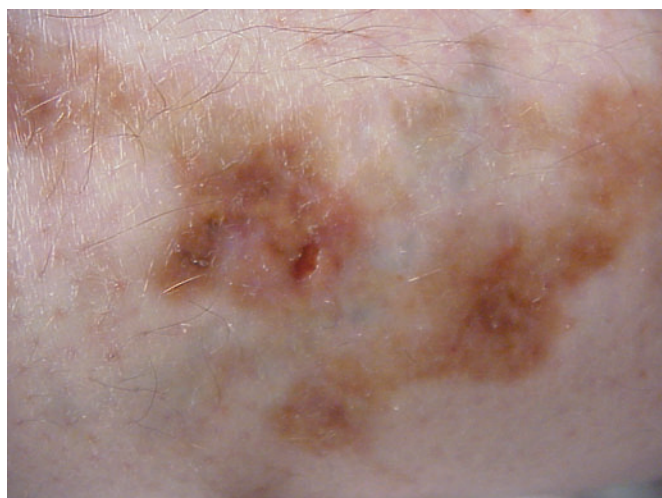


РИСУНОК 115-4 Диабетическая дермопатия правой ноги крупным планом: видны атрофия, гиперпигментация, мелкая язва и нежное шелушение. Гиперпигментация вследствие отложения гемосидерина (с разрешения Dan Stulberg, MD).

116 ЛИПОИДНЫЙ НЕКРОБИОЗ

Mindy A. Smith, MD, MS

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

30-летняя женщина обратилась к врачу с жалобами на диспигментацию кожи обеих голеней. В анамнезе жизни диабет отсутствует, однако семейный анамнез отягощен по диабету 2 типа. Внешне изменения кажутся очень характерными для липоидного некробиоза (ЛН) (рис. 116-1). Имеется видимая гиперпигментация, пожелтение, атрофия и телеангиэктазии. Пациентка не страдает избыточным весом, симптомы диабета отсутствуют. Уровень сахара на момент визита через час после приема пищи составляет 7,9 ммоль/л. На следующий день уровень сахара натощак составляет 6,7 ммоль/л, уровень гликозилированного гемоглобина 6,1%. Пациентка информирована об имеющемся у нее пограничном диабете, назначены диета и физические упражнения. ЛН не вызывает у нее каких-либо жалоб, но ее беспокоит косметический дефект. Пациентка решила попробовать терапию местными кортикостероидами умеренного действия.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Раньше ЛН назывался диабетическим липоидным некробиозом, поскольку считалось, что это состояние встречается исключительно у больных диабетом. В связи с тем, что большой процент пациентов с ЛН не страдает диабетом, введено новое название ЛН.
- ЛН — редкое состояние, развивающееся у 0,3% пациентов с диабетом.^{1,2}
- ЛН поражает преимущественно женщин (80%), особенно часто — страдающих сахарным диабетом 1 типа, но может развиваться и при диабете 2 типа.^{1,2}
- Средний возраст начала заболевания — 34 года.^{1,2}

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

- Причина ЛН остается неизвестной.
- Обычно пациенты с ЛН либо уже страдают диабетом, либо он развивается у них впоследствии, но у некоторых пациентов с ЛН диабет не развивается.



РИСУНОК 116-1 Липоидный некробиоз у 30-летней женщины с нарушенной толерантностью к глюкозе (пограничный диабет). Обратите внимание на коричневую пигментацию и выступающие кровеносные сосуды (с разрешения Suraj Reddy, MD).

- В развитии заболевания играет роль ангиопатия, вызывающая тромбоз и окклюзию сосудов кожи. Однако микроангиопатические изменения при поражении других, кроме голеней, областей, встречаются реже, и, следовательно, не являются обязательными для развития изменений.²
- Антитела и С3, обнаруженные на границе дермы с эпидермисом, указывают на васкулит.
- Наличие фибрина с палисадом гистиоцитов в пораженных участках может указывать на замедленную реакцию гиперчувствительности.

ДИАГНОСТИКА

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

- Изменения обычно локализуются на голенях (90%) (рис. 116-1–116-4).
- Сначала возникают эритематозные папулы или бляшки в претибиальной зоне, они увеличиваются и темнеют, края становятся неровными, границы — гипермированными, возвышающимися над уровнем кожи. В центре патологического очага развивается атрофия, цвет изменяется на желтый (рис. 116-3 и 116-4).
- Часто имеется видимая гиперпигментация, или патологические очаги приобретают насыщенный коричневый цвет (рис. 116-1–116-4).
- Патологические очаги могут изъязвляться (примерно у трети пациентов) и становиться болезненными.
- В зоне патологических очагов могут наблюдаться телеангиэктазии и выступающие кровеносные сосуды (рис. 116-1–116-4).
- Причиной появления желтой окраски могут быть отложения липидов или бета-каротина.

БИОПСИЯ

- Поскольку клиническая картина обычно ясна, биопсии обычно не требуется. Осложнения биопсии у пациентов, страдающих диабетом, включают в себя замедленное заживление и инфицирование раны. Известно, что даже у здоровых людей заживление в области голени происходит медленно, поэтому в большинстве случаев биопсию не проводят.
- В случае неясного диагноза, при трепанобиопсии выявляется тонкий атрофичный эпидермис, гранулематозное воспаление дермы и облитерирующий эндартериит. Изменения дермы вызваны прогрессирующим некробиозом или дегенерацией коллагена при отсутствии эластичной ткани.



РИСУНОК 116-2 Липоидный некробиоз у пациента с диабетом 1 типа. Обратите внимание на розовую зону на месте зажившей поверхностной язвы (с разрешения Amber Tully, MD).



РИСУНОК 116-3 Липоидный некробиоз ноги у мужчины, страдающего диабетом 2 типа. Обратите внимание на центральную атрофию и желтую диспигментацию с четко очерченной границей (с разрешения University of Texas Health Sciences Center, Division of Dermatology).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

За ЛН можно ошибочно принять следующие заболевания:

- Узелковая эритема — воспалительный панникулит, развивающийся в тех же зонах (особенно на голенях), что и ЛН. Эти узелки розового цвета, кожа над ними гладкая. Узелковая эритема отличается от ЛН цветом изменений кожи и отсутствием изменений эпидермиса.
- Кольцевидная гранулема выглядит как асимметричная кольцевидная красная бляшка на тыле кистей, разгибательных поверхностях конечностей или задней поверхности шеи. Желтая диспигментация, характерная для ЛН, отсутствует. Эти поражения имеют специфический вид красных колец, выступающих над кожей, совершенно отличный от ЛН. Если необходимо, выполняется биопсия; наличие многочисленных отложений муцина позволяет отличить эту патологию от ЛН.²
- Простой хронический лишай — хроническое зудящее экзематозное поражение. Представляет собой четко ограниченные бляшки или папулы с лихенифицированной или утолщенной кожей, вызванные постоянным трением или расчесами. Обычно изменения локализуются в области голеностопного сустава, запястья или по задней поверхности шеи. Интенсивное шелушение и лихенификация помогают дифференцировать эти изменения от ЛН.
- Поражение кожи при саркоидозе, в том числе узелковая эритема, макуло-папулезная сыпь на лице, носу, спине и конечностях, бляшки, часто пурпурные и возвышающиеся над поверхностью кожи, и широкие пятна с телеангиэктазиями, чаще всего возникающие на лице или кистях. Дифференциальная диагностика между саркоидозом и ЛН проводится по данным биопсии.
- Застойный дерматит развивается на нижних конечностях вследствие венозной недостаточности и отека. Страдают, как правило, престарелые пациенты, типичная локализация — медиальная поверхность голеностопа. Ранние изменения проявляются гиперемией, шелушением и иногда зудом, постепенно развивается гиперпигментация. Наличие четких границ, как при ЛН, при этом заболевании отмечается редко (см. главу 50).



РИСУНОК 116-4 Множественные изменения при липоидном некробиозе у молодого человека с диабетом 1 типа. Обратите внимание на центральную желтую диспигментацию с четко очерченными коричневыми краями (с разрешения *University of Texas Health Sciences Center, Division of Dermatology*).

ЛЕЧЕНИЕ

Если у пациента не был ранее диагностирован сахарный диабет, назначается обследование на диабет. Хотя контроль гликемии не коррелирует с прогрессированием кожных изменений, сахарный диабет необходимо лечить для снижения риска макро- и микрососудистых осложнений. Спонтанное исчезновение изменений кожи происходит в 10–20% случаев. Некробиотические поражения могут поддаваться следующим методам лечения:

- Местное применение мощных стероидов или инъекция в очаг поражения 2,5 мг/мл триамцинолона.² Главная опасность этого метода лечения — прогрессирование имеющейся атрофии, поэтому до начала лечения пациенты должны быть проинформированы об эффектах и риске применения стероидов.
- Пентоксифиллин (400 мг 2–3 раза в день) — препарат, улучшающий кровоток и препятствующий агрегации эритроцитов и тромбоцитов; о его эффективности сообщалось в описании двух случаев полного исчезновения патологических изменений через восемь недель в одном случае³ и через шесть месяцев наблюдения в другом.⁴ Последний пациент продолжил лечение, ремиссия продолжалась в течение всего двухлетнего периода наблюдения.

РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациенты с ЛН, не страдающие сахарным диабетом, должны знать о высоком риске его развития, о симптомах и необходимости периодического обследования.

ЛН может разрешаться спонтанно или в результате применения различных методов лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Noz KC, Korstanje MJ, Vermeer BJ. Cutaneous manifestations of endocrine disorders: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. 2003; 4 (5):315–331.
2. Sibbald RG, Landolt SJ, Toth D. Skin and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996; 25 (2):463–472.
3. Noz KC, Korstanje MJ, Vermeer BJ. Ulcerating necrobiosis lipoidica effectively treated with pentoxifylline. *Clin Exp Dermatol*. 1993; 18 (1):78–79.
4. Basaria S, Braga-Basaria M. Necrobiosis lipoidica diabetorum: Response to pentoxiphylline. *J Endocrinol Invest*. 2003; 26 (10): 1037–1040.