

Д. К. Головахина², К. Н. Головахин³, И. В. Загашвили¹

ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ: МЕТАСТАЗЫ В КОЖУ, ПРЕКАНКРОЗЫ И ПАРАНЕОПЛАЗИИ (КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ)

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
УЗ Минский городской клинический онкологический диспансер²,
Многопрофильный медицинский центр ООО ЛОДЭ³

В статье представлен обзор современных научных данных по вопросам своевременного распознавания дерматологических маркеров злокачественных новообразований, как самой кожи, так и висцеральных раков. Паранеоплазии, а также преканкрозы и метастазы в кожу, как доступные и соответствующие критериям визуальной диагностики, являются важным резервом ранней верификации злокачественных новообразований, их эффективного лечения и профилактики.

Ключевые слова: кожа, висцеральный рак, опухолевые маркеры.

D. K. Golovakhina, K. N. Golovakhin, I. V. Zagashvili

DERMATOLOGICAL MARKERS OF MALIGNANT TUMORS: METASTASISES IN SKIN, PREKANKROZA AND A PARANEOPLASIA (KLINIKO-DIAGNOSTIC FEATURES)

The review of modern scientific data on questions of timely recognition of dermatological markers of malignant new growths, both the skin, and visceral cancer is presented in article. A paraneoplasia, and also prekanthroza and metastasises in skin as available and corresponding to criteria of visual diagnostics, are an important reserve of early verification of malignant new growths, their effective treatment and prevention.

Key words: skin, visceral cancer, tumoral markers.

Раннее и своевременное выявление злокачественных опухолей является одной из актуальных задач современной медицины. В своевременной диагностике онкологических заболеваний значительную роль играет знание практикующими врачами так называемых дерматологических маркеров злокачественных опухолей, которые могут классифицироваться следующими признаками:

1. Неспецифические изменения кожи, включающие в себя симптомы потери веса и кахексии, сухость кожи, истончение волос и ногтей, гиперпигментация, приобретенный ихтиоз, трещиновидную экзему. Все эти симптомы не являются специфическими для опухолей и связаны с симптомом малабсорбции при поражении опухолью желудочно-кишечного тракта, а сама боль может быть вызвана изъязвлением опухоли, перфорацией, спазмом или распространением процесса на нервы.
2. Метастазы или прямое распространение опухоли в кожу (могут стать первым клиническим проявлением опухоли или ее рецидива при ранее выявленном очаге злокачественного процесса).
3. Предраковые заболевания кожи, или так называемые преанкрозы (облигатные и факультативные, возникающие под воздействием внешних канцерогенов, вирусных инфекций и неблагоприятных факторов внешней среды).
4. Паранеопластические дерматозы (облигатные, факультативные, вероятные).
5. Генетически детерминированные синдромы с кожными проявлениями, при которых имеется предрасположенность к метастазированию в кожу (редкая группа паранеопластических дерматозов).

Метастазы злокачественных опухолей в кожу могут быть следствием либо прямого прорастания рака внутреннего органа в кожу, либо распространяются лимфогенным или гематогенным путем. Метастазы рака в кожу встречаются редко, примерно в 0,7–0,9% случаев по сравнению с другими метастазами, чаще в поздний период развития болезни (Ламоткин И. А., 2010), но иногда (примерно в 0,8% случаев) они могут быть самым первым симптомом нераспознанного рака внутренних органов [9]. Метастазы в кожу могут быть вторичными, в частности по отношению к метастазам в легкие и печень (Лезвинская Е. М., 2001) [10]. Частота кожных метастазов у больных различного пола коррелирует с частотой выявления первичных злокачественных опухолей. Так, у женщин 69% всех метастазов

приходится на рак молочной железы (РМЖ), 9%-опухоли с первичной локализацией в толстой кишке, меланома составляет 5%, рак легких-4%, яичников-4%, рак шейки матки-2%, рак поджелудочной железы-2%, рак слизистой полости рта и мочевого пузыря-1%. У мужчин наиболее часто в кожу метастазируют рак легкого (24%), рак толстой кишки (19%), затем меланома (13%), рак слизистой полости рта-13%, рак почки и желудка- по 6%, пищевода-3%, саркома-3% (Brownstein M. H., 1972; Мизонова Т. П., 1974; Ламоткин И. А., Михеева О. Ю., 2010) [9, 11, 17].

Метастазы рака в кожу чаще всего представляют собой дискретные округлые или овальные узелки плотной или плотнорезиновой консистенции размером от 1–2 мм до 1–3 см в диаметре, быстро достигают определенных размеров и длительно остаются в стационарном состоянии. Они безболезненные, подвижные, не склонные к эрозированию или изъязвлению. Кожа над ними бывает чаще телесного, реже красноватого, пурпурозного, коричневого или черного цвета. Иногда метастазы имеют необычную конфигурацию, напоминают фурункулы, пиогенные гранулемы или кератоакантомы. Клиническая диагностика метастазов нередко затруднительна. Как правило их ошибочно принимают за кисты или фиброзные опухоли, иногда они могут напоминать такие сосудистые опухоли, как гемангиома или саркома Капоши. Основную клиническую картину кожных метастазов при РМЖ и меланоме составляют узлы одиночные или множественные 2–3 см в диаметре, при длительном существовании изъязвляются; узелковая форма (17,3%), сочетание узелковой и узловой (18,7%)-узелки плотные до 0,5–1,0 см, изолированные, чаще единичные, распространяются лимфогенным путем. Локализация метастазов нередко зависит от первичной опухоли. Рак молочной железы чаще всего метастазирует в переднюю грудную стенку; рак полости рта, пищевода, легких в область лица и шеи; рак легких в грудную стенку и верхние конечности; рак органов желудочно-кишечного тракта-в переднюю брюшную стенку; рак тазовых органов в промежность и область живота. Волосистая часть головы является одним из наиболее частых мест, куда происходит отдаленное метастазирование. Сюда часто метастазируют раки прямой кишки, молочной железы, матки, простаты, яичек, мочевого пузыря, бронхов, почек. Клинически они часто представлены

в виде склеродермоподобных безболезненных очагов с алопцией, могут напоминать псевдопелладу, красную волчанку, круговидную плешивость, келоиды, бляшечную склеродермию. Их можно спутать с эпидермальными и волосяными кистами, доброкачественными опухолями потовых желез и других придатков кожи. Частой локализацией кожных процессов является область пупка, где появляются так называемые «Узелки сестры Джозеф» (в честь монахини Марии Джозеф Демпси, которая впервые обратила внимание на этот метастаз). Возникает плотный или твердый узел в области пупка, который обычно незаметен при осмотре и выявляется только при пальпации. Иногда эти узлы напоминают сосудистые новообразования, они могут изъязвляться с выделением серозного или гнойного отделяемого. У 15% больных «метастаз сестры Джозеф» является первым симптомом злокачественной опухоли и появляются при раке желудка, толстой кишки, яичников, поджелудочной железы, режераке эндометрия, почек, молочной железы [14].

Предраковые заболевания кожи могут быть облигатными или факультативными, быть опухолевой (кожный рог, кератоакантома) или неопухолевой природы, иметь вирусное происхождение [6]. Облигатные преанокрозы не имеют тенденции к самопроизвольному излечению и поэтому должны обязательно подвергаться лечению. К предраковым эпителиальным новообразованиям относятся кератозы, кожный рог и плоскоклеточный рак *in situ*, и в меньшей степени – карциноидный папилломатоз Готтрона (1932–1934), болезнь Боуэна и эритроплазия Кейра. Другую группу составляют меланоопасные новообразования: злокачественное лентиго, или меланоз Дюбрея; врожденные меланоцитарные невусы (мелкие, средние, крупные, гигантские); диспластический невус (атипичный невус, невус Кларка).

Кератозы. Наиболее частой формой является актинический кератоз, реже наблюдаются радиационный кератоз, кератоз при пигментной ксеродерме, мышьяковистый кератоз, дегтярный кератоз, возникающий на рубцах. Актинический кератоз – наиболее частое предраковое эпителиальное поражение кожи, характеризующееся локальной интраэпидермальной атипией кератиноцитов на открытых участках тела, подверженных воздействию солнечных лучей. Обычно развитию кератоза предшествует хронический солнечный дерматит, раковое перерождение происходит через 10–20 лет.

Кожный рог представляет собой эпителиальное новообразование, клинически напоминает рог животного, и возникает вследствие необычной склеивающей способности рогового вещества. Различают первичный кожный рог, который возникает на ранее неизменной коже, и вторичный, развивающийся на фоне предшествующего патологического процесса (актинический кератоз, себорейный кератоз, кератоакантома, красная волчанка, туберкулез кожи и др.). Возраст и пол не имеют значения в возникновении заболевания. Очаги поражения локализируются преимущественно на открытых участках кожного покрова или на местах трения, давления. Первичный кожный рог формируется из участка ограниченного гиперкератоза, в длину растет очень медленно, при этом диаметр основания почти не меняется. Сформированная опухоль представлена конусообразной роговой массой, длина которой во много раз превышает диаметр опухоли у основания. Очаги могут возникнуть на красной кайме губ и слизистой оболочке рта на фоне лейкоплакии. Иногда кожный рог достигает значительных размеров. Течение длительное, известны случаи трансформации в плоскоклеточный рак (в 12–14% случаев).

ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК IN SITU. Инфильтрирующей форме плоскоклеточного рака нередко предшествует внутриэпидермальная форма (плоскоклеточный рак *in situ*), к которой относятся болезнь Боуэна и эритроплазия Кейра. Их объединяет общность патогистологических изменений, в то же время они различаются склонностью к трансформации в инвазивный плоскоклеточный рак кожи. В меньшей степени это относится

к болезни Боуэна и в большей – к эритроплазии Кейра. **Болезнь Боуэна** возникает в возрасте 70–80 лет, чаще у женщин, ее развитие связывают с действием ультрафиолетового облучения, травматизацией кожи, контактом с мышьяком (лекарственные препараты, производственные вредности). Болезнь Боуэна может развиваться на фоне очагов верруциформной эпидермодисплазии Левандовского–Лютца, связанных с ВПЧ 5-го типа. Ряд авторов расценивают ВПЧ в качестве основного фактора развития болезни Боуэна, при этом идентифицируют ВПЧ типов 15, 16, 31, 54, 58, 61, 62 и 73. Опубликованные данные о частоте ассоциации болезни Боуэна со злокачественными новообразованиями внутренних органов довольно противоречивы (Дубенский В. В., 2013) [5]. Важными клиническими признаками активизации опухолевого роста могут быть неравномерный рост очага по периферии, пестрая окраска (за счет участков атрофии, гиперкератоза, бородавчатых разрастаний), возвышение краевой зоны. Размер очага варьирует от 2 мм до 8–12 см.

Эритроплазия Кейра, или рак *in situ* головки полового члена клинически и гистологически имеет много общего с болезнью Боуэна, но ряд специфических особенностей позволяет рассматривать ее в качестве самостоятельной нозологической формы опухоли. Эритроплазия Кейра (эпителиома бархатистая) довольно редкое заболевание, которым страдают не только лица пожилого возраста; чаще встречается у мужчин с неудаленной крайней плотью и ассоциируется с ВПЧ 16-го типа и представляет собой очаг ярко-красного цвета, имеющий плоскую форму, бархатистую или блестящую поверхность, при присоединении вторичной инфекции образуется бело-серый налет. У эритроплазии Кейра более выражена тенденция к развитию плоскоклеточного рака кожи, чем у болезни Боуэна. При трансформации в плоскоклеточный рак (в 30% случаев) усиливается инфильтрация, при этом образование изъязвляется и покрывается гнойно-геморрагическими корками, причем у 20% больных опухоль метастазирует.

ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КОЖИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

1. Бородавчатая эпидермодисплазия (верруциформная эпидермодисплазия Левандовского–Лютца), может наследоваться по аутосомно-рецессивному или доминантному типу, возникает обычно в детском возрасте; ассоциирована с ВПЧ типов 3, 5. Клинически на коже появляются множественные, распространенные, незначительно возвышающиеся узелки с полигональными очертаниями, телесного, застойно-красного или красно-бурого цвета, с гладкой или дольчатой поверхностью, склонны к группировке (полосовидному расположению) и сливанию (бородавчатые бляшки). На лице, кроме основных высыпаний, могут появляться светло-коричневые участки пигментации, напоминающие веснушки, а на коже туловища возможно ихтиозоформное шелушение. Отдельные элементы могут перерождаться в базальноклеточный или плоскоклеточный рак кожи.

2. Папулез бовеноидный – заболевание вирусной природы, обусловлено ВПЧ 16-го типа. Заболевание характеризуется одиночными или множественными папулами диаметром 2–4 мм, буровой или коричневой окраски, тестоватой консистенции, с гладкой поверхностью или покрытых серозной корочкой, располагающихся на головке полового члена, а у женщин – в области вульвы и перианально. Выделяют три клинических типа заболевания: в виде эритематозных пятен; лихеноидные и пигментированные папулы; лейкоплакиеподобные очаги поражения. У женщин преобладают пигментированные папулы; у мужчин – лихеноидные и пигментированные. Заболевание продолжается неопределенно длительное время. Рецидивы чередуются с самопроизвольными ремиссиями. Возраст больных варьирует от 17–18 до 40 лет и старше.

3. Кондилома гигантская Бушке–Левенштейна, вызвана ВПЧ типов 6 и 11. Чаще болеют молодые люди и люди сред-

него возраста, однако кондилома встречается и у маленьких детей. Новообразования локализуются на наружных половых органах, шейке матки, перианальной области у женщин; на половом члене, вокруг ануса и коже паховой области у мужчин; у маленьких детей наиболее часто поражается перианальная область. Гигантские кондиломы представлены бородавчатоподобным образованием, иногда до 10 см в диаметре, возвышающимся над уровнем кожи. На его поверхности имеются сосочковидные выросты, вегетации, бороздки с липким отделяемым, которые напоминают участки гиперкератоза. Наряду с инвазивным ростом наблюдают случаи с преимущественно экзофитными разрастаниями папилломатозных очагов, сливающихся между собой и формирующих опухолевидные образования наподобие цветной капусты. Характерные клинические особенности гигантской кондиломы Бушке-Левенштейна – ее прогрессирующий рост, вследствие чего опухоль разрушает подлежащие ткани, тенденция к рецидивам даже при широком ее иссечении. Гигантская остроконечная кондилома может трансформироваться в плоскоклеточный рак [5,6].

МЕЛНОМООПАСНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

1. МЕЛАНОЗ ПРЕДРАКОВЫЙ ОГРАНИЧЕННЫЙ ДЮБРЕЯ (ЛЕНТИГО ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЕ ГЕТЧИНСОНА) относится к группе предраковых заболеваний и представляет собой очаг поражения, локализующийся на открытых участках-кожа лица, режена тыле кистей, предплечьях. Клинически характеризуется появлением медленно растущей бляшки от светло-коричневого до черного цвета с неправильными полициклическими очертаниями, без уплотнения у основания. Признаками трансформации в злокачественную меланому являются: увеличение размеров очага и усиление его пигментации; появление в каком-либо участке очага узловатых элементов, папилломатозных разрастаний, эрозии и впоследствии язвы; образование у основания очага уплотнения, а вокруг него-эритемы.

2. ВРОЖДЕННЫЕ МЕЛАНОЦИТАРНЫЕ НЕВУСЫ выявляются у 1–6% новорожденных и могут интерпретироваться как гамартумы, происходящие из невралных валиков, меланоциты которых мигрируют из дермы в эпидермис. Обнаруживают их, как правило, при рождении. В зависимости от размера врожденные невусы подразделяют на мелкие (до 1,5 см в диаметре), средние (1,5–20 см), крупные (более 20 см) и гигантские (занимают какую-либо анатомическую область или большую ее часть). Учитывая, что врожденные невусы будут увеличиваться пропорционально анатомическому участку, для прогнозирования их размера в будущем используют коэффициент $\times 1,5$ для образований на голове и $\times 3$ для других анатомических областей. Риск формирования меланомы на фоне невуса коррелирует с размерами образования, так, у больших с крупными или гигантскими невусами пожизненный риск формирования кожной или внекожной меланомы составляет 4,5–10%, при средних и мелких невусах – 0–4,9% (Червонная Л. В., 2004) [15]. При этом в отличие от меланом, развивающихся на фоне крупных образований, прогрессирующие в предпубертатном периоде меланомы из мелких и средних невусов формируются после периода полового созревания, нередко в зрелом или пожилом возрасте. Признаки малигнизации врожденного невуса-внезапное появление узловатых образований,очагов темной пигментации,зуда,боли,кровотечения или изъязвления.

3. ДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ НЕВУС – термин, обозначающий группу приобретенных меланоцитарных новообразований кожи с диаметром более 6 мм, являющихся предшественниками меланомы, преимущественно поверхностно-распространяющейся. Синонимы: атипичный невус, невус Кларка, ВК-невус. В отличие от обычных приобретенных меланоцитарных невусов, диспластический невус возникает позже – незадолго до начала или во время полового созревания, при этом новые элементы могут появляться и в старшем возрасте. Частота возникновения

не зависит от пола. Синдром диспластического невуса (синдром атипичного невуса, ВК-невуса) может быть спорадическим (в 30–50% случаев) или семейным, наследуется по аутосомно-доминантному типу. Диагностические критерии: наличие более чем 100 меланоцитарных невусов, при этом некоторые могут достигать размера более 8 мм, в сочетании с диспластическими невусами. Согласно А. Корф и соавт., различают пять различных типов синдрома диспластического невуса:

- v тип А – спорадический диспластический невус без меланомы;
- v тип В – семейный диспластический невус без меланомы;
- v тип С – спорадический диспластический невус с меланомой;
- v тип D-1 – семейный диспластический невус с меланомой;
- v тип D-2 – семейный диспластический невус с меланомой у двух или более членов семьи; при этом относительный риск развития меланомы при типе D-2 повышается в 500–1000 раз. Диспластический меланоцитарный невус может быть стабильным, прогрессировать в меланому или регрессировать. Факторы, ответственные за прогрессию диспластического меланоцитарного невуса в меланому до конца неясны, однако выявлена корреляция с генетическими нарушениями. Вероятность развития меланомы у людей с диспластическим меланоцитарным невусом при семейной предрасположенности к меланоме в возрасте от 20 до 59 лет составляет 56%, а к 76 годам – 100%. У этих лиц достоверным фактором риска развития меланомы является даже сам факт наличия диспластического меланоцитарного невуса. Диспластический меланоцитарный невус без семейной предрасположенности может быть как маркером риска развития меланомы, так и ее потенциальным предшественником. В целом, у лиц, имеющих диспластический невус, риск развития меланомы повышается в 7–70 раз, и в течение жизни равен примерно 18%.

Диспластический невус более 6 мм представлен незначительно возвышающимся ореолом и узелком в центре, различных оттенков коричневого, розового и, реже, сине-серого цвета. Вместе с тем выделяют несколько клинических форм диспластического невуса: типичная, или типа «яичницы-глазуньи» – с возвышающейся центральной частью и плоским ореолом по периферии; лентигинозный тип – незначительно возвышающееся образование, поверхность его плоская, темно-коричневого или почти черного цвета; кератотический – темно-коричневого цвета, с бородавчатой поверхностью, напоминающий себорейный кератоз; эритематозный – незначительно возвышающееся образование розоватого цвета со слабо выраженной пигментацией. Типичная локализация невуса – участки кожи, подверженные солнечному излучению: кожа туловища и конечностей, вместе с тем диспластические невусы могут находиться и на закрытых областях – ягодицах, наружных половых органах, коже стоп и ладоней. Количество элементов варьирует от 1–2 до нескольких сотен. Клинические и патоморфологические признаки диспластического меланоцитарного невуса коррелируют далеко не всегда, при наличии только клинических признаков используют термин «клинически атипичный невус». Большинство диспластических меланоцитарных невусов являются пограничными или сложными меланоцитарными невусами. Диспластические меланоцитарные невусы при имеющихся клинических признаках трансформации в меланому подлежат хирургическому удалению. Это относится как к вновь появившимся, так и к ранее существовавшим, но изменившим свою клиническую картину невусам. Множественные диспластические меланоцитарные невусы не подлежат профилактическому хирургическому удалению. При ведении больных с множественными диспластическими невусами с наличием или отсутствием семейной меланомы в анамнезе необходимо их периодическое наблюдение с фотографированием (дерматоскопия); удалению подлежат клинически изменившиеся и вновь появившиеся элементы. **Показаниями к удалению приобретенных пигментных невусов служат локализация на волосистой части головы, подо-**

швах, в промежности или на слизистых оболочках; появление клинических признаков злокачественной трансформации, к которым относятся:

- рост невуса вверх;
- увеличение интенсивности пигментации, особенно нарастание неравномерности пигментации;
- признаки частичного регресса невуса;
- возникновение пигментированной ареолы вокруг слегка возвышающегося пигментного невуса;
- воспаление, зуд, эрозии и кровоточивость невуса.

Признаки меланомы (мнемоническое правило «фига-ро», позволяющее при осмотре проанализировать свойства пигментного образования, что лучше всего видно при боковом освещении):

Ф-Форма выпуклая, приподнятая над уровнем кожи.

И-Изменение размеров, ускорение роста невуса.

Г-Границы неправильные, опухоль имеет изрезанные края.

А-Асимметрия, одна половина опухоли не похожа на другую.

Р-Размеры крупные, диаметр опухоли обычно превышает диаметр карандаша (6 мм).

О-Окраска неравномерная, беспорядочно расположенные коричневые, черные, серые, розовые и белые участки.

Приобретенные невусноклеточные невусы могут быть обусловлены скоплением невусных клеток в эпидермисе (эпидермальные невусы), в дерме (дермальные невусы) или в эпидермисе и дерме (сложные невусы). Они чаще всего представляют собой отчетливо приподнятые над кожей пятна или полушаровидные папулы, могут быть папилломатозными, бородавчатыми, иногда располагаются на ножке. На их поверхности возможен рост грубых волос. Форма родимых пятен округлая или овальная, границы относительно ровные, четкие; цвет однородный (светло- или желто-коричневый, нормальной кожи с коричневыми вкраплениями); консистенция мягкая. Размеры родимых пятен обычно не превышают 5 мм в диаметре. Если диаметр невуса превышает 5 мм, а в его окраске имеются голубые, серые, красные или белые участки, следует думать о предшественниках меланомы (диспластическом или

врожденном невусноклеточных невусах). Факторами повышенного риска появления у больного меланомы являются наличие более 50 невусов диаметром более 2 мм, а также рыжих волос и веснушек.

Паранеопластические дерматозы

Паранеоплазия или паранеопластический синдром (ПС) это клинические проявления, наблюдаемые иногда у больных со злокачественными опухолями, которые нельзя объяснить прямым влиянием опухоли или метастазов (например, компрессией, вторичными воспалительными изменениями). В литературе в настоящее время описано более 70 ПС. Tomas K. (1975) делит все ПС на 5 клинических групп: 1) гематологические, 2) эндокринологические, 3) кожные, 4) нейромышечные и 5) нарушения обмена при опухоли [20]. В клинической практике одной из важнейших и наиболее частых локализаций являются паранеопластические поражения кожи (дерматозы). Хотя первые сообщения в литературе о связи неонкологических заболеваний и злокачественных опухолей появились более 100 лет назад (французский терапевт Труссо, (Trousseau) 1861; австрийский дерматолог Гебра(F. Gebra), 1868), а на связь кожного зуда со злокачественными опухолями впервые указал еще Дарье (J. Darier) в 1896 г), современное учение о паранеопластических заболеваниях (синдромах) является одним из самых молодых в онкологии. Анализ публикаций по данной проблеме свидетельствует о том, что у 15,0–63,0% больных злокачественными опухолями обнаруживаются те или иные паранеопластические синдромы, из которых около 70,0% приходится на кожные поражения (Мизонова Т. П., 1974; Самгин М. А. и соавт., 1989; Бахлаев И. Е., 2001; Cohen P. R., 1993; Bayer-Garner I. B., 2003; Райцева С. С., 2003). Клинические проявления паранеоплазий кожи весьма разнообразны. В настоящее время в литературе их описано около 40 видов. Большинство авторов (Curth H. O, 1976; Потекаев Н. С и др., 1997) выделяют облигатные, факультативные и вероятные ПС, представленные в таблице 1. В отдельную группу (таблица 2) выделяются так называемые наследственные дерматозы (генодерматозы), ассоциированные с опухолями (Адаскевич В. П., Хассуана С. М., 2002) [1].

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика паранеопластических дерматозов

Диагноз	Клинические и лабораторные признаки	Локализация злокачественного новообразования
1.1 Acanthosis nigricans	Развивается после 40 лет. Гиперпигментация и бородавчатые разрастания в области складок (подмышечных, паховых), шеи, пупка, промежности, под молочными железами	Аденокарцинома желудка, рак матки, яичников, предстательной железы, легкого, лимфорегикулярной системы
1.2 Акрокератоз псориазиформный Базекса	Вначале асимметричные паронихии или ониходистрофии, эритематозные пятна, которые позже превращаются в темные псориазиформные бляшки по дорсальным краям пальцев, на переносице, завитке ушной раковины. Постепенно прогрессируя, сыпь захватывает среднюю часть лица, уши, конечности	Рак полости рта, верхних дыхательных путей, верхних отделов пищеварительного тракта
1.3 Эритема мигрирующая некротическая (синдром глюкоганомы)	Синдром Лайелла или кольцевидная эритема в области ягодиц, паховых областях, на бедрах, в промежности, на дистальных частях конечностей. Состоит из бляшек, пузырьков, оставляющих эрозии, корки; границы серпигинозные, ползущие. Диабет, анемия, похудание, тяжелый вторичный тромбоз. В крови: повышение уровня глюкогона, снижение уровня белка и концентрация цинка	Глюкагонома тела или хвоста поджелудочной
1.4 Эритема мигрирующая гирляндобразная Гаммеля	Высыпания в виде эритемы сначала появляются на лице, затем в виде колец на туловище и конечностях; отрубевидное шелушение	Аденокарцинома желудка, молочной железы, легкого
1.5 Гипертрихоз ланугинозный	Проявляется в подростковом и более старшем возрасте неожиданным чрезмерным ростом волос в области лица, может стать генерализованным и сопровождаться глосситом, acanthosis nigricans	Рак легкого, двенадцатиперстной кишки, колоректальной зоны
1.6 Пузырчатка паранеопластическая	Пузыри на коже и слизистых оболочках, корки	Тимомы и рак любой локализации
1.7 Ихтиоз приобретенный	Развивается после 20 лет, носит генерализованный характер. Располагается на туловище, ладонях, подошвах, сгибах конечностей	Лимфогранулематоз, саркома яичек, ретикулолимфосаркома
2.1 Дерматомиозит	Наблюдается у мужчин старше 40 лет. Клиническая картина дерматомиозита с мышечной слабостью и пойкилодермией	Злокачественные новообразования молочной железы, легкого, яичников, желудка и др.

Диагноз	Клинические и лабораторные признаки	Локализация злокачественного новообразования
2.2 Боуэна болезнь	Клиническая картина болезни Боуэна:ограниченные пятна или поверх- ностные бляшки неправильной формы с четкими границами и влажной поверхностью	Злокачественные новообразования различных типов и локализации
2.3 Зуд кожный	Расчесы	Лимфома, лейкоз
2.4 Болезнь Педжета соска молочной железы	Экземоподобный очаг в области ореолы и соска молочной железы с четкими границами, эрозиями, шелушением, корками, зудом. Серозные или геморрагические выделения из соска. Постепенно границы приподнимаются, очаг уплотняется, сосок втягивается или исчезает, а в его глубине может пальпироваться участок уплотнения	Аденокарцинома молочной железы внутрипротоковая Карцинома толстого кишечника (при экстрамаммарной форме)
2.5 Дерматит эксфолиативный	Гиперемия, инфильтрация, шелушение, полилимфаденопатия, алопеция, лихорадка	Лимфопролиферативные заболевания
2.6 Карциноидный синдром	Внезапная временная эритема темно-красного или пурпурного цвета в результате притока крови к лицу и шее; диарея, спазмирующая боль в животе, правожелудочковая недостаточность, астма, отеки, телеангиэктазии, цианоз, пеллагроподобные высыпания, признаки синдрома Кушинга. В моче – увеличение уровня метаболита серотонина 5-гидрокси-индолаце-тиновой кислоты	Рак пищеварительного тракта, чаще тонкой кишки, легкого, печени
2.7 Синдром Свита (дерматоз нейтрофильный фебрильный острый)	Эритематозные очаги и бляшки диаметром 1–2 см располагаются на руках, голове, шее. Могут быть пузырьки, пустулы, язвы, афты слизистых оболочек . Возникают артриты, повышается температура тела. В крови – нейтрофилия, анемия, тромбоцитопения	Лимфолейкоз, лимфома, рак молочной железы, желудочно-кишечного тракта
3.1 Васкулиты кожи	Пурпура,сетчатое ливедо,язвы	Злокачественные заболевания крови
3.2 Паникулит В ебера-Крисчена	Поражается подкожная жировая клетчатка; отмечается повышение уровня липазы, зоинофилия, полиартрит	Рак поджелудочной железы
3.3 Кератоз эруптивный себорейный (синдром Лазера– Трела)	Множественные себорейные бородавки у больных старше 60 лет. Нередко сочетается с acanthosis nigricans	Аденокарцинома желудка, рак молочной железы и др.
3.4 Герпес опоясывающий гангренозный	Сгруппированные пузырьки, боль	Лимфомы, саркома Капоши
3.5 Дерматит герпетиформный Дюринга	Симметричные сгруппированные пузырьки на разгибательных поверхностях конечностей, интенсивный зуд. Наличие глютеновой энтеропатии	Лимфома
3.6 Пемфигоид буллезный	Пузыри с напряженной покрывкой на эритематозном фоне	Злокачественные опухоли различных типов и локализации. Лейкоз
3.7 Пиодермия гангренозная	Изъязвления с выступающими фиолетовыми краями	Лейкоз
3.8 Питириаз круглый	Круглые гиперпигментированные очаги, покрытые тонкими чешуйками	Гепатоцеллюлярный рак
3.9 Склеродермия	Склероз, телеангиэктазии, кальциноз, феномен Рейно	Рак легкого
3.10 Амилоидоз системный первичный	Развивается чаще у мужчин старше 40 лет. На лице, веках и слизистых оболочках рта – гладкие восковидные полупрозрачные папулы. Пурпура на веках и вокруг глаз, на слизистой оболочке прямой кишки. Увеличение языка с дисфагией и болью, облысение, дистрофия ногтей, депигментация, буллезные высыпания, снижение массы тела, гепатомегалия, отек, парестезии. Обнаружение амилоида в коже, анемия, повышение СОЭ, гиперкальциемия, тромбоцитоз, протеинурия. Увеличение печени, сердца, селезенки	Миеломная болезнь
3.11 Хоуэла– Эванса –Кларка синдром	Развивается после 50 лет. Характеризуется кератозом ладоней и подошв	Рак пищеварительного тракта, обычно пищевода
3.12 Эритема Дарье центробежная кольцевидная	Вначале на лице, затем на туловище и конечностях возникает эритема в форме колец, дуг с шелушением	Аденокарцинома желудка, молочной железы, рак легкого

Развитие паранеоплазии связывают с различными механизмами, важную роль среди которых отводят биологически активным веществам – циркулирующим гуморальным, метаболическим продуктам, полипептидным гормонам, продуцируемым опухолью. Среди них выделяют урогастон, АКТГ, тиреоидстимулирующий гормон, фактор роста – альфа, способный стимулировать пролиферацию кератиноцитов, и др. Важное место отводят сенсбилизации организма опухолевыми антигенами, нарушению иммунологической толерантности организма к аутоантигенам, мутагенным влиянием опухоли на клоны иммунокомпетентных клеток, что приводит к развитию вторичного аутоиммунного синдрома в виде паранеопластических буллезных дерматозов,

склеродермии, дерматомиазита и др. паранеоплазии. Возможны также паранеоплазии в виде генодерматозов, ассоциированных с опухолью внутренних органов, при которых генодерматоз является как бы маркером «малигнитетного состояния», что связывают с наследственным нарушением противоопухолевого иммунитета. Причем сама опухоль кожи может носить разнородный характер(множественные пигментные невусы, папилломы, ангиокератомы, сальные опухоли, акантомы), т.е. представлять доброкачественную полинеоплазию кожи (ДПК), а если учитывать филогенетическую связь эктодермы и энтодермы, вправе ожидать и обусловленность взаимной патологии между кожей и внутренними органами при поражении опухолями

первой. К ДПК, по мнению Винник Л. Ф. (2008) можно отнести такие генодерматозы, как синдромы Гарднера и Коудена, являющие собой ассоциацию доброкачественных новообразований кожи (полинеоплазий) со злокачественными новообразованиями внутренних органов (желудочно-кишечного тракта, молочных желез, костей, некоторых эндокринных органов) [2].

В 1976 году Helene Ollendorff Curth предложила следующие оригинальные критерии, по которым может быть оценена причинная связь между дерматозом и злокачественным новообразованием внутреннего органа [17]:

- одновременное начало кожного процесса и злокачественного заболевания;
- параллельное течение кожного и злокачественного процессов; успешное лечение опухоли приводит к регрессу заболевания кожи, а рецидив опухоли приводит к возвращению кожных признаков и симптомов;
- наличие определенного типа или места развития онкологического заболевания, связанного с определенным дерматозом;
- статистически-достоверное увеличение количества пациентов с кожными проявлениями и злокачественным внутренним процессом по сравнению с соответствующей по полу и возрасту контрольной популяции;
- установлена генетическая связь между синдромом с кожными проявлениями и злокачественным заболеванием внутреннего органа.

Примечание: не все критерии должны быть соблюдены, чтобы предположить связь между болезнью кожи и опухолью. Их присутствие служит важным маркером потенциала, связанного с возможным развитием опухолевого процесса. Из представленных в таблице 1 паранеопластических кожных синдромов выделена небольшая группа заболеваний, полностью удовлетворяющих выше приведенным критериям (J. Vazex, 2003). Это так называемые облигатные паранеопластические процессы (1.1–1.7) [5]. Облигатные паранеоплазии особенно часто (45–85% случаев) сопутствуют раку. Факультативные паранеоплазии (2.1–2.7) реже сочетаются с раком внутренних органов, но все же чаще, чем в популяции (20–40%). К ним относят дерматит эксфолиативный, дерматомиозит, болезнь Боуэна и др. Вероятные паранеоплазии указывают на возможность рака внутренних органов в отдельных случаях, чаще у больных пожилого возраста, при атипичном и торпидном течении дерматоза. Особое место в этой возрастной группе занимает так называемый паранеопластический кожный зуд, клиническая картина которого достаточно гетерогенна. Возникновение беспричинного кожного зуда, плохо поддающегося лечению, у больных старше 50 лет требует тщательного онкологического обследования. Зуд чаще появляется внезапно и бывает различной интенсивности. Он может быть универсальным или локализованным. Частота зуда при онкологических заболеваниях по данным различных авторов составляет 5–29% [4, 16]. По данным Braverman (2002)

кожный зуд является наиболее частой формой кожных паранеоплазий при злокачественных опухолях внутренних органов, при этом выраженность и локализация зуда сильно варьируют [16]. Однако наиболее характерной для паранеопластического зуда является локализация на открытых участках тела, либо нижних конечностях. В то же время ограниченный (локальный) торпидно протекающий кожный зуд, как правило, бывает не связан с опухолью какой-то определенной локализации. Но некоторые авторы указывают на возможность такой топографической связи. Очень важным для диагностики может быть кожный зуд, который возникает при опухолях легкого, поджелудочной железы, шейки матки, надгортанника, молочной железы, желудочнокишечного тракта, простаты, мозга и при саркоме костей, и опережает клинические проявления злокачественных новообразований на срок от 2 до 12 лет. При проведении дифференциального диагноза кожного зуда как паранеопластического симптома должны включаться грибовидный микоз, лимфосаркома и лейкемия. Дополнительными критериями по дифференциальной диагностике являются отягощенная наследственность по злокачественной онкопатологии, регистрируемая у половины больных с паранеопластическими изменениями кожи, клинические проявления синдрома общей интоксикации, стойкие отклонения в картине периферической крови «неясной» этиологии (повышение СОЭ, лейкоцитоз, гиперфибриногенемия, эозинофилия). Для изучения кожных паранеопластических синдромов перспективным представляется применение масс-спектроскопических методов анализа белков. Исследование молекулярных изменений при различных патологических состояниях человека позволит определять не только наличие или отсутствие конкретного онкозаболевания, проводить дифференциальную диагностику, но и в ряде случаев прогнозировать течение болезни [5, 13].

Различают также наследственные синдромы, при которых злокачественная опухоль сочетается с заболеванием кожи или слизистых. Генодерматозы, ассоциированные с опухолями внутренних органов, имеют характерные особенности [1]: развиваются в раннем детском возрасте; бывают множественными или билатеральными; часто указывают на прогностически доброкачественное течение с относительно длительным периодом заболевания и спорадически выявляемыми опухолями различных органов и систем; могут сочетаться с эндокринными нарушениями, аномалиями скелетной системы или нарушениями развития. К наследственным дерматозам, ассоциированным с опухолями, относят следующие синдромы и заболевания: синдром Хоуэлла–Эванса–Кларка (кератодермия), синдром Гарднера (наследственный аденоматоз), синдром Коудена, синдром Пейтца–Егерса–Турена (лентигиноз), синдром Горлина–Гольтца, синдром Мьюэра–Торре, синдром Карни, нейрофиброматоз (болезнь Реклинггаузена). Важнейшие формы аутосомно-доминантных малигномассоциированных генодерматозов представлены в таблице 2.

Таблица 2. **Важнейшие формы аутосомно-доминантных малигномассоциированных генодерматозов**

Синдром	Поражения кожи	Опухоли	Другие системные проявления
Гарднера	Множественные эпидермоидные кисты Фиброзные опухоли, десмоиды	Карцинома толстого кишечника, тонкого кишечника, гепатобластома	Аденоматозные полипы толстого и тонкого кишечника, остеомы челюсти, дентальные кисты
Коудена	Множественные папилломы (лица, периоральные, губ, щек, акральные)	Карцинома молочной железы, щитовидной железы, тонкого кишечника	Функциональные нарушения щитовидной железы, полипы тонкого кишечника
Пейтца–Егерса–Турена	Лентигины (периоральные, буккальные, акральные)	Карцинома тонкого кишечника, опухоль поджелудочной железы	Полипоз тонкого кишечника, гамартома, полипозная меланиновая гиперпигментация лица
Горлина–Гольтца	Множественные базалиомы, ладонно-подошвенные вдавления, акральные эпидермоидные кисты	Медуллобластома, фиброма яичников	Одонтогенные кисты верхней и нижней челюстей, костные аномалии ребер и позвоночника
Мьюэра–Торре	Опухоли салюаных желез, кератоакантома	Карцинома толстого кишечника, урогенитального тракта	–
Карни	Лентигины, голубой невус, миксома лица	Миксома кардиальная, карцинома яичек	Аденома и гиперплазия гипофиза и надпочечников с акромегалией, меланоцитарная шваннома

Специалистам амбулаторного звена здравоохранения, особенно начинающим свою практическую деятельность, должны быть доступны алгоритмы диагностики доброкачественных полинеоплазий, преинвазивных, кожных метастазов и паранеоплазий кожи для формирования групп риска по раннему выявлению злокачественных неоплазий внутренних органов и кожи [2, 6]. Данные виды достаточно редкой и атипичной кожной патологии должны войти в перечень синдромов и заболеваний подлежащих обязательной статистической регистрации в клинической медицине в виду их диагностической и прогностической значимости.

Литература

1. Адашкевич, В. П. Наследственные дерматозы, ассоциированные с опухолями // В. П. Адашкевич, С. М. Хассуна/ Медицинские новости. – 2002 – № 8. – С.3–8.
2. Винник, Л. Ф. Доброкачественная полинеоплазия и паранеоплазия кожи – важный резерв ранней диагностики злокачественных новообразований внутренних органов// Л. Ф. Винник / Амбулаторная хирургия. – 2008. – № 2. – С. 16–19.
3. Гольберт, З. В. Лентигозная меланокитарная дисплазия, как предшественник развития меланомы // З. В. Гольберт, Л. В. Червоная, В. А. Клепиков, О. А. Романова /Архив патологии. – 1982. – № 12. – С. 36–41.
4. Дворников, А. С. Современный взгляд на патогенез и лечение кожного зуда // А. С. Дворников, Л. В. Гильманова, Л. С. Круглова / Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – № 2. – Т. 18. – С. 417–419.
5. Дубенский, В. В., Дубенский Вл. В. Опухоли кожи. Дерматовенерология: Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Ю. С. Бутова, Ю. К. Скрипкина, О. О. Иванова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – С. 616–676.
6. Жвиташвили, Ю. Б. Предраковые заболевания кожи / Ю. Б. Жвиташвили //Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2007. – № 1. – С. 68–73.
7. Клиническая дерматология: Редкие и атипичные дерматозы / А. А. Каламкарян, Л. А. Мордовцев, Л. Я. Трофимова. – Ер: Айстан, 1989. – 567 с.
8. Кожные и венерические болезни: Справочник / под ред. О. Л. Иванова- М.: Медицина, 1997. 352с.
9. Ламоткин, И. А. Метастатические поражения кожи при часто встречающихся злокачественных новообразованиях / Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2010. – № 2. – С. 23–28.
10. Лезвинская, Е. М. Метастазы в кожу злокачественных опухолей внутренних органов (особенности диагностики) // Е. М. Лезвинская, В. А. Молочков, И. А. Казанцева / Росс.журнал кож. и венерич.болезней – 2001. – № 3. – С.4–9.
11. Мизонова, Т. П. К вопросу об опухолях кожи и больных со злокачественными новообразованиями // Т. П. Мизонова / Вестник дерматологии и венерологии. – 1974. – № 11. – С.46–49.
12. Потеекаев, Н. С. Аутоиммунные буллезные дерматозы как паранеопластический процесс // Н. С. Потеекаев, Н. П. Теплюк, Т. А. Белоусов / Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2012. – № 4. – С. 41–45.
13. Райцева, С. С. Паранеопластические изменения кожи: распространенность, клиническое значение, дифференциальная диагностика. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / С.С. Райцева. – Екатеринбург, 2003. – 16 с.
14. Родионов, А. Н. Дерматовенерология. Полное руководство для врачей – СПб: Наука и Техника, 2012. – 1200 с. + DVD.
15. Червоная, Л. В. Диагностика опухолей кожи меланокитарного генеза: Дисс... докт.мед.наук – М., 2004. – 236 с.
16. Braverman, I. M. Skin manifestations of internal malignancy // Clin. Geriatr. Med. – 2002. – Vol. 18. – P. 1–19.
17. Brownstein, M. H. Metastatic tumors of the skin // M. H. Brownstein, E. B. Helwig / Cancer. – 1972. – Vol. 5. – P. 1298–1307.
18. Curt, H. O. Skin lesions and internal carcinoma // H. O. Curt / Cancer of the skin – Philadelphia: Saunders, 1976. – P. 1308–1343.
19. Tomas C. Pas paraneoplastische syndrome // C. Tomas / Med. Clin., 1976. – Bd. 70. – S. 2053–2065.