

Папилломатоз сливной сетчатый Гужеро–Карто: критерии диагностики; эффективность азитромицина

Г. Н. Михеев, Е. В. Соколовский, К. Н. Монахов, Н. Ю. Бурцева

Папилломатоз сливной сетчатый Гужеро–Карто (ПСС) (Papillomatosis confluent and reticulated Gougerot–Carteaud); синонимы: папулезный сливной сетчатый папилломатоз, папилломатоз пигментный безымянный. Впервые ПСС описали Н. Gougerot и А. Carteaud в 1927 г. как *papillomatose pigmentée innominée* [1]. Впоследствии они изменили название заболевания на *papillomatose pigmentée confluyente et réticulée* [2].

ПСС относят к приобретенным ихтиозиформным заболеваниям. Долгое время этот дерматоз рассматривали как разновидность черного акантоза. Существовало предположение, что ПСС является вариантом амилоидоза кожи, однако большинство современных дерматологов признают ПСС самостоятельным заболеванием.

За последние десятилетия представления об этиологии и патогенезе ПСС претерпели существенные изменения. Долгие годы возможным этиологическим фактором ПСС считали *Malassezia furfur*, однако грибы *Malassezia* spp. обнаруживали не у всех пациентов с ПСС, а проводимая общая и наружная противогрибковая терапия была не эффективной [3]. На сегодняшний день наиболее вероятной считают бактериальную теорию этиологии ПСС. В 2005 г. Natarajan и соавт. [4] в соскобах кожи у 17-летнего мужчины с ПСС выделили новый актиномицет. В 2008 г. Jones и соавт. продолжили и расширили эту работу; они выделили и идентифицировали актиномицет от иммунокомпетентного пациента с ПСС (штамм N1280T) [5]. Была выявлена аэробная, грамположительная, неподвижная, неспорообразующая коринебактерия. Ее идентифицировали с использованием полифазного таксономического подхода и подтвердили генотипические и фенотипические отличия от других *Dietzia* spp.; она получила название *Dietzia papillomatosis* (*D. papillomatosis*). Таким образом, основным этиологическим фактором, приводящим к возникновению сливного и ретикулярного папилломатоза Гужеро–Карто у предрасположенных пациентов, авторы считают *D. papillomatosis*. Возможно, к развитию ПСС приводит сочетание нескольких факторов. Описаны больные, у которых ПСС возник на фоне ожирения, сахарного диабета [6], гипертиреоза [7], синдрома поликистозных яичников [8], а также многочисленные пациенты с ПСС без выявленной сопутствующей патологии [9, 10].

Основная теория патогенеза ПСС — нарушение кератинизации. В 1954 г. G. Miescher отнес дерматоз к группе ихтиозиформных заболеваний [11]. Эта гипотеза подтверждается данными электронно-микроскопического исследования, выявившего увеличение количества пластинчатых гранул в зернистом слое и переходного слоя клеток между зернистым и роговым слоями. Ультраструктурные исследования также пролили свет на причину гиперпигментации, наблюдаемой при ПСС, обнаружив увеличение количества меланосом. Сообщалось о семейных случаях ПСС. Было описано усиление экспрессии кератина-16 (K16) в зернистом слое, выявленное с помощью электронной микроскопии у двух братьев [12]. Мутация K16 ассоциирована и с другими нарушениями ороговения: ладонно-подошвенной кератодермией, врожденной пахионихией. Роль мутации K16 в патогенезе ПСС требует дальнейшего изучения.

ПСС чаще выявляют у мужчин [2], обычно молодого возраста, чаще этот дерматоз встречался у индийцев, по сравнению с китайцами, малайцами и европейцами [13]. Клинически ПСС проявляется папулами, обычно не сопровождающимися субъективными ощущениями, в редких случаях слабо зудящими. Характерно поражение верхней и средней части туловища (себорейные зоны), возможно распространение высыпаний на кожу шеи, подмышечных впадин и живота. Иногда высыпания расположены на коже лица, лобковой области и на конечностях. Элементы сыпи представлены гиперкератотическими или веррукозными папулами и бляшками от розового до коричневого цвета. В дебюте папулы мелкие, впоследствии они сливаются в бляшки и формируют по периферии очага сетчатый рисунок. Часто высыпания незначительно возвышаются над поверхностью кожи, имитируя пятна [9, 10]. Редким вариантом ПСС является гипопигментная форма, развивающаяся у пациентов с IV–VI фототипом кожи по Фитцпатрику. Видимые слизистые оболочки, ладони и подошвы не поражаются.

Описаны дерматоскопические характеристики ПСС, отмечено наличие участков белого и коричневого цветов, формирующих церебриформный рисунок, в результате сочетания «извилил и борозд» [14]. Есть описание дерматоскопической картины ПСС как совокупность трещин и гребней, формирующих картину «крокодиловой кожи» [15].

При патоморфологическом исследовании отмечают гиперкератоз в виде «плетеной корзины», акантоз межсосочковый, папилломатоз, усиление пигментации меланином в базальном слое эпидермиса, в верхней части дермы незначительные периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты [13].

Диагностика осуществляется преимущественно на основании характерной клинической картины.

Патоморфологическое исследование является дополнительным методом диагностики, с помощью которого исключают другие дерматозы. В 2006 г. при ретроспективном анализе 39 пациентов с ПСС Davis и соавт. были

сформулированы и предложены следующие критерии диагностики: 1) клинические проявления, включая шелушащиеся коричневые пятна и бляшки, по крайней мере часть из которых выглядит сетчатыми и папилломатозными; 2) поражение верхней части туловища и шеи; 3) отрицательное микроскопическое исследование кожных чешуек на грибы; 4) отсутствие клинического результата от противогрибковой терапии; 5) отличный эффект от применения миноциклина [16]. Эти критерии полезны, но они не могут исключить полностью в группе больных ПСС пациентов с другими дерматозами, сходными по клиническим проявлениям. Возможно, с этим связаны противоречивые порой результаты антибактериальной терапии пациентов с ПСС [10]. Несмотря на получение культуры предполагаемого возбудителя заболевания — *D. papillomatosi*, в тканях кожи он не был обнаружен. Отсутствует прямое доказательство роли *D. papillomatosi* в этиологии ПСС. В то же время эффективность антибактериальной терапии, впервые примененной эмпирически в 1965 г. А. Carateaud [17], косвенно подтверждает бактериальную природу ПСС.

Дифференциальную диагностику ПСС проводят с различными дерматозами. Разноцветный лишай по локализации и цвету высыпаний, отрубевидному шелушению, слиянию очагов поражения с фестончатыми очертаниями по периферии может напоминать проявления ПСС. Однако отсутствие лентикулярных папул и бляшек с сетчатым рисунком в периферической зоне и обнаружение в соскобе с поверхности очагов элементов гриба *Malassezia* spp. («спагетти с шариками мяса») подтверждают диагноз.

Черный акантоз (ЧА), его доброкачественная форма может напоминать клинически и патоморфологически ПСС. В отличие от ПСС, доброкачественная форма ЧА развивается в пубертатном периоде, чаще у лиц с ожирением, инсулинорезистентностью, сахарным диабетом, с синдромом поликистозных яичников. ЧА начинается в подмышечных и других крупных складках кожи, выходя затем за их пределы. Гиперпигментированные, веррукозные очаги сливаются вдоль складки, возникает утолщение кожи, формируется ее складчатость. Отсутствуют, в отличие от ПСС, отдельные коричневые пятна и лентикулярные папулы, которые по периферии формируют сетчатый рисунок. Патоморфологические изменения сходны; однако при ЧА резко выражен папилломатоз и гиперкератоз, а акантоз выражен слабо.

Верруциформная эпидермодисплазия Левандовского–Лютца — хроническая папилломавирусная инфекция у пациентов с иммунодефицитом. Начинается заболевание в детском возрасте. Распространенные, увеличивающиеся плоские бородавки располагаются преимущественно на открытых участках кожи, местами сливаются, образуя очаги, напоминающие проявления отрубевидного лишая. Заболевание стойкое, прогрессирующее. Выявляют гистологические изменения, характерные для вирусных бородавок, и дефекты в иммунной системе организма.

Эритрокератодермия фигурная переменная (*erythrokeratoderma figurata variabilis*) — редкий генодерматоз, наследуется аутосомно-доминантно. С раннего детского возраста на туловище, лице, шее, плечах появляются фигурные эритематозно-сквамозные высыпания с изменяющимися границами. На месте разрешившихся очагов остается гиперпигментация. Экцентрический рост, лихенификация складок — характерные признаки эритрокератодермии фигурной переменной. Кроме этого описывают также ладонно-подошвенную кератодермию, ахроматичные пятна и изменения ногтевых пластинок, отсутствующие при ПСС. Патоморфологические изменения неспецифичны.

Себорейный кератоз (СК) — после 30 лет на коже туловища появляются коричневые пятна и папулы с бархатистой бородавчатой поверхностью. Характерны их медленный рост (вертикальный и горизонтальный), шершавая, зернистая или бородавчатая поверхность, стойкость высыпаний. Высыпные элементы изолированы друг от друга, не формируют сетчатый рисунок, находятся на разных стадиях развития: светло-коричневое пятно — коричневая папула — бляшка с бородавчатой поверхностью. СК, в отличие от ПСС, имеет характерную патоморфологическую картину.

ПСС также дифференцируют с некоторыми генодерматозами: дерматозом пигментным сетчатым (синдром Негели–Франческетти–Ядассона), болезнью Доулинга–Дегоса. Кроме этого дифференциальную диагностику проводят с гиперпигментированными пятнами, возникшими в результате термического воздействия на кожу и после регресса других дерматозов.

Приводим клиническое наблюдение пациента с ПСС.

Больной Ц., 36 лет, хронические интоксикации отрицает. Наличие аллергических реакций в анамнезе отрицает, госслужащий.

Состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Телосложение правильное, гиперстеническое. Рост — 180 см, вес — 120 кг, ИМТ — 37 кг/м². Костно-мышечная система без видимой патологии. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена равномерно. Отмечается повышенное потоотделение в области лица и туловища. Рост волос по мужскому типу. Периферические лимфатические узлы не увеличены. АД — 130/90 мм рт. ст. (отмечает его периодический подъем до 140/100 мм рт. ст., антигипертензивную терапию не получает). Пульс — 78 уд. в минуту, удовлетворительных характеристик. Пальпация живота затруднена из-за большого количества подкожно-жировой клетчатки. Поколачивание по поясничной области безболезненное с обеих сторон.

Физиологические отправления, со слов, в норме.

Анамнез заболевания: впервые заметил появление высыпаний на туловище около 7 лет назад. Количество высыпаний постепенно увеличивалось, субъективно они не беспокоили, существующие элементы не регрессировали. После инсоляции высыпания становились менее заметными на фоне более пигментированной кожи.

Впервые обратился к дерматологу в Новгородской области в 2011 г., был заподозрен «отрубевидный лишай», который, со слов больного, подтвердили микроскопическим исследованием кожных чешуек. Пациенту назначили наружное противогрибковое лечение, на фоне которого лишь незначительно уменьшилось шелушение высыпаний. В дальнейшем пациент обращался в Санкт-Петербурге в кожно-венерологический диспансер по месту жительства и к дерматологам в другие медицинские учреждения, где ему также диагностировали «отрубевидный лишай». Пациент применял наружную противогрибковую терапию (спрей тербинафин, крем клотримазол, крем кетоконазол, шампунь с нафтифином, выполнял обработку кожи по методу Демьяновича) без положительного эффекта. Помимо этого пациент получил два курса системной противогрибковой терапии: тербинафин 250 мг × 1 раз в день 2 недели, итраконазол 100 мг × 2 раза в день 1 мес. Последний курс — в августе 2018 г. Проведенная общая противогрибковая терапия не оказала положительного клинического эффекта. В ноябре 2018 г. пациенту была выполнена диагностическая биопсия кожи с гистологическим исследованием. Гистологическое исследование № 4734/18. Заключение: «Кератопапиллома».

Пациент в декабре 2018 г. обратился в амбулаторное отделение клиники дерматовенерологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Кожный статус. Кожа светлая, влажная, волосы русые, глаза голубого цвета, II тип фоточувствительности по Фитцпатрику. На правом плече, предплечье и на правом бедре обширные гипертрофические и атрофические рубцы, возникшие после ожога кипятком в возрасте двух лет и последующей кожной пластики. На плечах, в подмышечных областях и на животе стрии синюшного цвета. Поражение кожи распространенное, симметричное, монотипное. Поражена кожа средней части туловища: передние и боковые поверхности живота, а также бедра и голени (рис. 1). Высыпания представлены плоскими папулами красно-коричневого цвета размерами от 2 мм до 3 см. Часть элементов слилась в центре, по периферии образовался сетчатый рисунок, среди слившихся элементов видны разных размеров «окошки» видимо неизменной кожи. На поверхности очагов имеется отрубевидное шелушение и горизонтальная складчатость (рис. 2), при поскребывании пораженных участков шелушение становится более заметным.



Рис. 1. Симметрично расположенные высыпания, создающие сетчатый рисунок



Рис. 2. Сетчатый рисунок высыпаний с «окошками», горизонтальная складчатость пораженной кожи

Диагноз: «Отрубевидный лишай? Папилломатоз сливной сетчатый Гужеро–Карто?»

Было выполнено микологическое исследование кожных чешуек, мицелий гриба не был обнаружен. Учитывая характерную клиническую картину в виде шелушащихся коричневых папул и бляшек, имеющих сетчатый рисунок, отрицательное микологическое исследование, неэффективность многократных курсов системной и наружной противогрибковой терапии, был заподозрен ПСС.

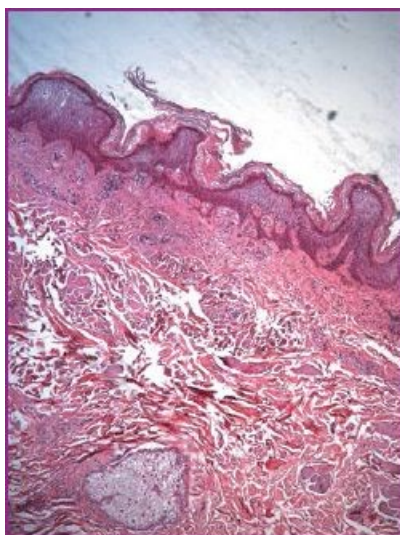


Рис. 3. Гематоксилин-эозин, $\times 100$. Диффузный гиперкератоз, межсосочковый акантоз, папилломатоз

Биохимический анализ крови от 21.08.2018 г. Аланинаминотрансфераза — 117,7 Ед/л (норма 0–50 Ед/л), аспартатаминотрансфераза — 53,1 Ед/л (норма 0–38 Ед/л), общий билирубин — 17,6 мкмоль/л, глюкоза — 5,31 ммоль/л, креатинин — 95,4 мкмоль/л, мочевины — 5,2 ммоль/л.

УЗИ брюшной полости: стеатоз печени.

Заключение эндокринолога от 22.12.2018: «Ожирение 2-й ст., жировой гепатоз». Рекомендовано обследование: тиреотропный гормон (ТТГ), антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО), кортизол, пролактин, инсулин. При дообследовании: ТТГ — 3,43 мкМЕ/мл (норма 0,23–3,4 мкМЕ/мл), АТ к ТПО, кортизол, пролактин — норма, инсулин — 25,84 мкЕд/мл (норма 2,6–24,9 мкЕд/мл).

Гистологическое исследование кожи (пересмотр гистологических препаратов) № 4734/18.

Микроскопическое описание. Диффузный некомпактный гиперкератоз, очаговый гипергранулез, межсосочковый акантоз. Вакуолизация клеток эпидермиса. Папилломатоз. Незначительные периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты (рис. 3).

Заключение. Описанные изменения не противоречат клиническому диагнозу — папилломатоз сливной сетчатый Гужеро–Карто.

Основной диагноз: папилломатоз сливной сетчатый Гужеро–Карто.

Сопутствующие заболевания. Ожирение 2-й ст. Жировой гепатоз.

В декабре 2018 г. пациенту был назначен азитромицин в дозе 500 мг в сутки в течение 6 дней. При повторном осмотре через месяц отмечена выраженная положительная динамика: большая часть элементов полностью регрессировала, сохранялись единичные неяркие светло-коричневого цвета пятна на левой боковой поверхности живота (рис. 4). Через полгода после терапии рецидива заболевания нет.

Пациент был представлен и обсужден 29 января 2019 г. на заседании № 1048 Санкт-Петербургского общества дерматовенерологов им. В. М. Тарновского.

Описан пациент молодого возраста с ожирением 2-й ст., у которого в течение 7 лет существовал редкий доброкачественный дерматоз, предположительно бактериальной этиологии, напоминающий клинически отрубевидный лишай. До установления диагноза пациент получил несколько курсов противогрибковой терапии, оказавшейся неэффективной. После того как был установлен диагноз ПСС, пациенту назначили 6-дневный курс азитромицина, на фоне которого высыпания практически полностью регрессировали. В течение последующих 6 месяцев рецидива заболевания не было.



Рис. 4. Отсутствие высыпаний после лечения азитромицином

Существует обширная группа разных дерматозов, приобретенных и врожденных, которые клиническими проявлениями могут весьма напоминать ПСС. Предложенные в 2006 г. Davis и соавт. пять критериев диагностики основаны преимущественно на клинических проявлениях ПСС. Однако отсутствует главный критерий в диагностике инфекционного дерматоза — обнаружение в коже возбудителя заболевания. Рост нового вида актиномицета — *D. papillomatosis* — при посеве кожных чешуек с очагов поражения на искусственной питательной среде не является доказательством его патогенности. На поверхности кожи находится многообразная сапрофитная флора, в том числе относящаяся к таксономической группе актиномицетов (*Actinomyces*). Предложенные пять критериев диагностики ПСС вынужденные и временные. Они полезны в клинической практике, так как при дифференциальной диагностике ПСС сужают круг сходных заболеваний. Однако и с их помощью нельзя полностью исключить похожие заболевания. Вероятно, с этим связаны и различные оценки результатов лечения антибиотиками больных ПСС. Таким образом, гипотеза инфекционного происхождения ПСС остается пока гипотезой.

Литература

1. Gougerot H., Cartaud A. Papillomatose pigmentée innommée [Unclassified pigmented papillomatosis]. Cas pour diagnostic // Bull de la Soc française de dermatol et de syphil. 1927; 34: 712–719.
2. Gougerot H., Cartaud A. Neue Formen der Papillomatose [New forms of papillomatosis] // Arch Dermatol und Syph. 1932; 165: 232–267.

3. Huang W., Ong, G., Chong W.-S. Clinicopathological and Diagnostic Characterization of Confluent and Reticulate Papillomatosis of Gougerot and Carteaude: A Retrospective Study in a South-East Asian Population // *American Journal of Clinical Dermatology*. January 2015. Internet.
4. Natarajan S., Milne D., Jones A. L., Goodfellow M., Perry J., Koerner R. J. Dietzia strain X: a newly described actinomycete isolated from confluent and reticulate papillomatosis // *Br J Dermatol*. 2005; 153 (4): 825–827.
5. Jones A. L., Koerner R. J., Natarajan S., Perry J. D., Goodfellow M. Dietzia papillomatosis sp. nov., a novel actinomycete isolated from the skin of an immunocompetent patient with confluent and reticulated papillomatosis // *Int J Syst Evol Microbiol*. 2008; 58 (Pt 1): 68–72.
6. Mafong E. A. Confluent and reticulate papillomatosis // *Dermatol Online J*. 2001; 7: 1: 13.
7. Zhang C. H., Zhang C., Wu J. et al. Confluent and reticulated papillomatosis associated with hyperthyroidism // *Eur J Dermatol*. 2010; 20: 6: 833–835.
8. Ozdemir S., Ozdemir M., Toy M. Confluent and reticulated papillomatosis associated with polycystic ovary syndrome treated with a combined contraceptive containing drospirenone // *JEADV*. 2009; 23 (3): 358–359.
9. Потекаев Н. Н., Акимов В. Г., Демина О. М., Шевнина А. В. Сливной ретикулярный папилломатоз Гужеро–Карто // *Клин дерматол. и венерол*. 2013; 6: 31–35.
10. Козловская В. В., Курожко О. В., Майбугин А. М. Сливной и ретикулярный папилломатоз Гужеро — Карто. Обзор литературы и случай из практики // *Рос. журн. кожн. и вен. бол*. 2010; 3: 42–45.
11. Miescher G. Erythrokeratoderma papillaris et reticularis // *Dermatologica*. 1954; 108 (4–6): 303–309.
12. Inaloz H. S. Familial confluent and reticulated papillomatosis // *Arch Dermatol*. 2002; 138 (2): 276–277.
13. Joel Hua-Liang Lim, Hong Liang Tey, Wei-Sheng Chong. Confluent and reticulated papillomatosis: diagnostic and treatment challenges // *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2016; 9: 217–223.
14. Bernardes Filho F., Quaresma M. V., Rezende F. C., Kac B. K., Nery J. A., Azulay-Abulafia L. Confluent and reticulate papillomatosis of Gougerot-Carteaud and obesity: dermoscopic findings // *An Bras Dermatol*. 2014; 89 (3): 507–509.
15. Ankad B. S., Dombale V., Sujana L. Dermoscopic patterns in confluent and reticulated papillomatosis: a case report // *Our Dermatol Online*. 2016; 7 (3): 323–326.
16. Davis M. D. P., Weenig R. H., Camilleri M. J. Confluent and reticulated papillomatosis (Gougerot-Carteaud syndrome): a minocycline-responsive dermatosis without evidence for yeast in pathogenesis. A study of 39 patients and a proposal of diagnostic criteria // *Br J Dermatol*. 2006; 154 (2): 287–293.
17. Carteaude A. A case of Gougerot and Carteaude's confluent and reticulated papillomatosis, completely cleared up by antibiotics // *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr*. 1965; 72 (4): 396–397.

Н. Ю. Бурцева¹

Г. Н. Михеев, кандидат медицинских наук

К. Н. Монахов, доктор медицинских наук, профессор

Е. В. Соколовский, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

¹ Контактная информация: burtsevaderm@mail.ru

DOI: 10.26295/OS.2019.19.74.011

Папилломатоз сливной сетчатый Гужеро–Карто: критерии диагностики; эффективность азитромицина/ Н. Ю.

Бурцева, Г. Н. Михеев, К. Н. Монахов, Е. В. Соколовский

Для цитирования: Лечащий врач № 8/2019; Номера страниц в выпуске: 57-59

Теги: кожа, высыпания, иммунодефицит, антибиотики