

Е.В. Козловская В.В., Абдель М.В.

Бийский государственный медицинский университет

Кольцевидная гранулема: этиология, клиническая картина, патогенез, принципы терапии

Кольцевидная гранулема (*granuloma annulare*, анулярная гранулема) – хронический медленно прогрессирующий, рецидивирующий доброкачественный гранулематозный дерматоз неясной этиологии.

Заблевание кожи, известное как кольцевидная гранулема, впервые было описано в 1895 г. англичанином Томасом Фоксом под названием «ringed eruption of the fingers» [2]. В 1908 г. Г. Литтл анализирует все известные на тот момент описания кольцевидной гранулемы и выделяет ее как отдельное заболевание [12]. Он же впервые предполагает взаимосвязь кольцевидной гранулемы с туберкулезной инфекцией. Позднее были описаны атипичные формы кольцевидной гранулемы. Так, в 1938 г. врач-дерматолог С. Монаш впервые упоминает случай распространенной формы кольцевидной гранулемы [14]. Первое описание патоморфологической картины кольцевидной гранулемы встречается в статье В. Дюбрейля, опубликованной в 1895 г. Автор описал дермальный гистиоцитарный инфильтрат, отсутствие изменения эпидермиса, участки деструкции коллагеновых волокон – признаки, известные сегодня как классические признаки кольцевидной гранулемы [5].

Эпидемиология кольцевидной гранулемы. Частота встречаемости кольцевидной гранулемы не известна. Гранулемы встречаются в любом возрасте. Существуют два возрастных периода дебюта заболевания. Примерно 70% больных – лица молодого возраста до 30 лет, у которых заболевание протекает преимущественно легко и зачастую проходит самостоятельно. Вторая группа больных – лица старше 50 лет. В этом возрастном периоде заболевание обычно сочетается с рядом патологий внутренних органов и с трудом поддается терапии.

Этиология. Причины возникновения кольцевидной гранулемы неизвестны.

Одна из самых многочисленных групп больных кольцевидной гранулемой (100 человек) была описана в 1989 г. К. Дабски и Р.К. Винкельманом, которые отметили, что у 21% пациентов заболевание было ассоциировано с сахарным диабетом [3]. Доказательство взаимосвязи двух заболеваний затруднено, поскольку уровень заболеваемости сахарным диабетом в США достаточно высок. Авторы также высказали мнение, что заболевание может возникать в результате чрезмерного солнечного излучения и как результат побочной реакции вследствие приема медикаментов. Эти предположения, однако, не были подкреплены убедительными доказательствами.

Существует несколько сообщений о возникновении кольцевидной гранулемы у детей после вакцинации [8, 16, 26]. Определенная роль в возникновении кольцевидной гранулемы отводится хроническим инфекциям, саркоидозу, ревматизму, туберкулезу, гепатиту В. Гранулематозный процесс рассматривается в данном случае не как результат измененной реактивности ткани. Большое значение придается аллергическим реакциям. Описано сочетание кольцевидной гранулемы и аутоиммунного тиреоидита [21].

Возникновение кольцевидной гранулемы является результатом реакции гиперчувствительности замедленного типа, которая возникает в ответ на неизвестный антиген. В инфильтрате преобладают Th1-лимфоциты, вырабатывающие IFN-γ и вызывающие дегенерацию коллагена [4, 9, 25].

Клиническая картина и классификация. Наиболее часто встречаемой в литературе формой кольцевидной гранулемы

является *ограниченная*. Характеризуется эта форма появлением мелких (диаметром 3–4 мм) дермальных узелков плотной эластической консистенции телесного или розовато-коричневого цвета, которые группируются в кольца, полукольца, дуги. Размеры очагов варьируются от 1 до 5 см и более. Центр очага несколько западает, создавая впечатление атрофии кожи. Высыпания не шелушатся. Типичной локализацией является кожа тыла кистей (стоп), фаланг пальцев, разгибательной поверхности тыла локтевых и коленных суставов, передней поверхности голеней, т.е. в местах, где кожа наиболее подвержена механической травматизации и наименее защищена слоем подкожной клетчатки (рис. 1).

Диссеминированная кольцевидная гранулема характеризуется наличием множественных диссеминированных очагов кольцевидной гранулемы. Подавляющее большинство больных – лица старше 50 лет. В этих случаях высыпания множественные, рассеянные или сливающиеся, что может придавать очагам сетчатый характер, но без значительной склонности к кольцевидному расположению. При этой форме папулезная сыпь имеет цвет жемчуга или фиолетовый оттенок. Эта фор-



Рисунок 1 Ограниченная кольцевидная гранулема на передней поверхности стопы

ма встречается у лиц с нарушениями углеводного обмена и сахарного диабета.

При *папулезной форме* кольцевидной гранулемы папулы располагаются изолированно друг от друга. Сыпь при этой форме монотипная, состоит из резко ограниченных, довольно глубоко залегающих в дерме узелковых элементов плотноватой консистенции диаметром от 4–6 мм. Форма их полушаровидная, очертания округлые или многоугольные. Элементы слегка блестящие, перламутровые, розоватые или цвета нормальной кожи, иногда напоминают келоиды. Предпочтительной локализацией является тыльная сторона кистей и стоп, реже высыпания располагаются на коже в области коленных и локтевых суставов, шеи, предплечий, ягодиц. Папулы сопровождаются типичными кольцевидными высыпаниями кольцевидной гранулемы. Схожие с папулезной формой кольцевидной гранулемы высыпания были описаны у детей, подвергшихся укусам комаров *Culicoides furans*. Высыпания, ассоциированные с

укусами, сопровождаются эозинофилией, при этом типичные кольцевидные элементы отсутствуют [15].

Глубокая форма кольцевидной гранулемы описана впервые А. Барзилай и соавт. в 2005 г. Состояние следует дифференцировать с ревматоидными узелками [19]. Эта разновидность кольцевидной гранулемы располагается, как правило, на волосистой части головы, локтях, предплечьях, тыльной стороне кистей, пальцах, голенях, и редко в периорбитальной области. Клинической картиной являются кожные или подкожные подвижные узлы, плотно соединенные с надкостницей.

Термин «*перфорирующая кольцевидная гранулема*» впервые использовал Д. Оуэнс в 1971 г. [18]. При этой форме на кистях, пальцах, наблюдается папулезная сыпь с роговой пробкой в центре, из высыпаний выделяется желатиноподобная жидкость, затем образуются корки и очаги с пупковидным вдавлением в центре, потом могут образоваться атрофические

рубцы. Гистологическими особенностями перфорирующей кольцевидной гранулемы является поверхностное расположение гранулем, при котором происходит их травмирование и «удаление» через эпидермис. Сходная картина встречается при перфорирующем коллагенозе и метаболических заболеваниях (сахарный диабет, почечная недостаточность и т.д.).

Описаны и случаи *эритематозной кольцевидной гранулемы*, когда высыпания располагались на открытых участках тела и представляли собой инфильтрированные эритематозные пятна и папулы. Гистологическая картина описанных в литературе случаев соответствовала интерстициальному гистиоцитарному дерматиту. Состояние следует дифференцировать с интерстициальной токсикодермией, которая может быть результатом приема внутрь антигипертензивных, липидоснижающих, антигистаминных препаратов, антидепрессантов [11].

В 1975 г. Дж. Обраян описывает особый вид кольцевидной гранулемы – *актиническую гранулему*, высыпания при которой располагались на задней поверхности шеи – на коже, подверженной солнечной инсоляции [17]. По мнению Дж. Обраяна, особенностью данной формы кольцевидной гранулемы было наличие гигантских многоядерных гистиоцитов, иногда включавших дегенерированные эластические волокна. Однако этот признак встречается и при классических формах кольцевидной гранулемы при расположении элементов на открытых участках кожи, что не позволяет выделить актиническую гранулему как отдельную форму заболевания.

Зачастую у одного и того же пациента можно выделить сочетание нескольких клинических форм (рис. 2).

Патоморфологическая картина кольцевидной гранулемы. При патоморфологическом исследовании выделяют два типа кольцевидной гранулемы: палисадниковый и интерстициальный [10]. При палисадниковом типе в сосочковой дерме отмечается гранулематозный инфильтрат в центре которого находятся отложения муцина, окруженные гистиоцитами и лимфоцитами в виде частогокола (рис. 3).

При интерстициальном типе кольцевидной гранулемы скопления муцина и гистиоциты располагаются между волокнами дермы (рис. 4). Дегенерация

Рисунок 2 Пациентка А., 46 лет. Диагноз: «кольцевидная гранулема».

а – диссеминированные высыпания на коже живота, б – глубокая кольцевидная гранулема на задней поверхности шеи

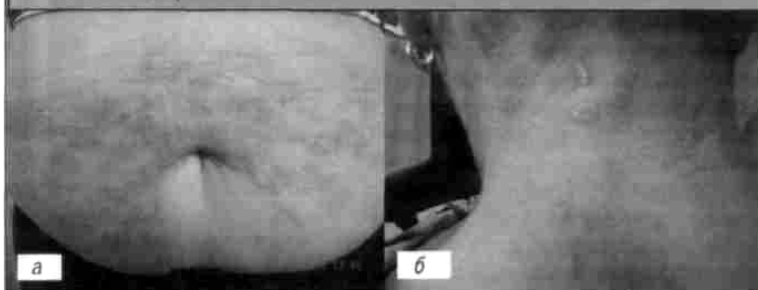
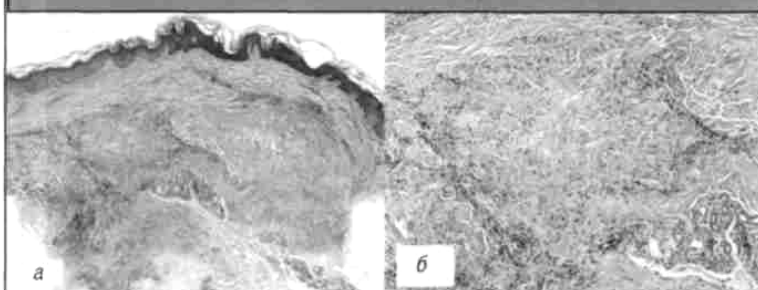


Рисунок 3 Палисадниковый тип кольцевидной гранулемы: а – отсутствие изменений эпидермиса, б – гранулематозный инфильтрат

с муцином в центре и радиально расположенными гистиоцитами и лимфоцитами по периферии



коллагеновых волокон может отмечаться при любом гистологическом типе кольцевидной гранулемы, однако носит ограниченный характер в отличие от липоидного некролиза.

Дифференциальная диагностика кольцевидной гранулемы. Заболевание необходимо отличать от туберкулоидной лепры, туберкулеза кожи, бугорковой сифилиса, стойкой возвышающейся эритемы, мелкоузелкового саркоидоза, липоидного некролиза, ревматических узелков.

Исключение туберкулеза и лепры проводится на результатах патоморфологического исследования при окраске по Цидло-Нельсену, а также на основании полимеразной цепной реакции исследования ткани. Туберкулез кожи (за исключением атипичных микобактерий), как правило, сопровождается поражением легких или других органов.

Не представляет значительных затруднений дифференциальная диагностика бугорковой сифилиса и кольцевидной гранулемы. Наличие изъязвления бугорков с последующим развитием фокусных мозаичных рубцов, нередко положительные специфические серологические реакции помогают в постановке правильного диагноза.

При стойкой возвышающейся эритеме высыпания чаще, чем при кольцевидной гранулемы, локализируются вокруг крупных суставов; они большего размера, носят более острый воспалительный характер. Типично изменение консистенции узелков от мягкой (в начале заболевания) до твердой (фиброзно-измененной). Узелки обычно с менее выраженной тенденцией к группировке в кольцевидные очаги и образованию западения в центре. Отмечаются также значительные гистоморфологические различия. Стойкая возвышающаяся эритема характеризуется изменениями, характерными для лейкоцитокластического васкулита (отложения фибрина в стенках сосудов, наличие нейтрофилов и «ядерной пыли» нейтрофилов). В поздних стадиях стойкой возвышающейся эритемы отмечается склероз [10].

От мелкоузелковой формы саркоидоза кольцевидная гранулема отличается предпочтительной локализацией (область мелких суставов кистей и стоп, в то время как при саркоидозе высыпа-



ния рассеянные, часто поражается кожа лица, в процесс могут вовлекаться слизистые оболочки рта и носа), цветом высыпаний (бледно-розовый при кольцевидной гранулемы; синошный или буроватый при саркоидозе). Диагноз саркоидоза устанавливают, когда клинические и рентгенологические признаки подтверждены гистологически наличием неказеифицированных эпителиоидноклеточных гранул. На ранних стадиях (I и II) могут быть достаточными в диагностическом плане рентгенологические данные. Подтверждение диагноза может быть проведено при трансбронхиальной биопсии. У больных активным уровнем ангиотензин-превращающего фермента в сыворотке крови, тест становится отрицательным при лечении [4].

Значительно более сложной может оказаться дифференциальная диагностика кольцевидной гранулемы и кольцевидной формы липоидного некролиза. В этих случаях учитывают такие признаки, как преимущественное развитие липоидного некролиза в среднем возрасте, нередко у лиц с нарушением углеводного обмена, предпочтительная локализация его на голенях. Патоморфологическими отличиями являются более глубокое расположение инфильтрата при липоидном некролизе, наличие плазмочитов в инфильтрате, выраженный некроз коллагеновых волокон, отсутствие муцина.

Ревматические узелки в отличие от узелков при кольцевидной гранулемы чаще локализируются в области крупных суставов; они большей величины и залегают более глубоко, располагаются изолированно или группами, состоящими из нескольких узелков. В отличие от узелков

при кольцевидной гранулемы, не сопровождающейся субъективными ощущениями, ревматические узелки болезненны при надавливании. При патоморфологическом исследовании ревматические узелки характеризуются большими очагами дегенерации коллагена, расположенными глубоко в дерме или в подкожной жировой клетчатке, преимущественно гистиоцитарной и фибробластической клеточной инфильтрацией с примесью плазматических клеток и лимфоцитов.

Лечение кольцевидной гранулемы. Терапия кольцевидной гранулемы осуществляется чаще амбулаторно. На наш взгляд, применение системной терапии, особенно при ограниченных формах неоправданно. У детей заболевание редко требует лечения и проходит самостоятельно в течение года. При упорном течении заболевания могут быть рекомендованы сильные кортикостероидные препараты наружно (например, крем или мазь клобетазола пропионат – «Псоридерм», Pharmascare Inc.) [1]. Местные кортикостероиды слабой и средней степени активности в терапии кольцевидной гранулемы неэффективны, поскольку воспалительный инфильтрат располагается в дерме. Кортикостероиды (триамцинолон) можно вводить внутрь очагов.

Единичные очаги можно удалить хирургическими методами или путем лазеро- или криодеструкции. Известны случаи обратной инволюции очагов кольцевидной гранулемы при взятии биопсии из очага поражения [22].

Наиболее трудна терапия диссеминированной кольцевидной гранулемы, ассоциированной с нарушениями обмена. В таких случаях используются ниацин (витамин B₃) 500 мг 3 раза в день, анти-

малырийные препараты (гидроксихлорохин 6 мг/кг в день, дапсон (100 мг в день) [3, 23, 24]. Известны случаи эффективной терапии диссеминированной гранулемы изотретиноном, циклоспорином [6, 7, 20]. Из физиотерапевтических методов могут использоваться ПУВА-терапия и ультрафиолетовое излучение Б-спектра.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козловская, В.В. Применение крема «Псоридерм» в лечении хронических дерматозов / В.В. Козловская // Мед. новости. – 2010. – № 5–6. – С. 83–86.
2. Colcott-Fox, T. Ringed eruption of the fingers / T. Colcott-Fox // Br. J. Dermatol. – 1895. – P. 91–92.
3. Dabski, K. Generalized granuloma annulare: clinical and laboratory findings in 100 patients / K. Dabski, R.K. Winkelmann // Journ. Am. Acad. Dermatol. – 1989. – Vol. 20. – P. 39–47.
4. *Dermatology* / J. Bologna et al. – Mosby, 2003. – P. 2500.
5. Dubreuilh, W. Eruption circinée chronique de la main / W. Dubreuilh // Ann. Dermatol. Syphiligr. – 1895. – P. 335–338.
6. Fiallo, P. Cyclosporin for the treatment of granuloma annulare / P. Fiallo // Br. J. Dermatol. – 1998. – Vol. 138. – P. 369–370.
7. Generalized granuloma annulare in a patient with type II diabetes mellitus: successful treatment with isotretinoin / M. Sahin et al. // Journ. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. – 2006. – Vol. 20. – P. 111–113.
8. Granuloma annulare following BCG vaccination / C. Houcke-Bruge et al. // Ann. Dermatol. Venerol. – 2001. – Vol. 128. – P. 541–544.
9. Hanna, W.M. Granuloma annulare: an elastic tissue disease? Case report and literature review / W.M. Hanna, F. Moreno-Merlo, L. Andrighetti // Ultrastruct. Pathol. – 1999. – Vol. 23. – P. 33–38.
10. Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases, third ed. / A.B. Ackerman et al. – New York, 2005. – 522 p.
11. Interstitial granulomatous drug reaction with a histological pattern of interstitial granulomatous dermatitis / C. Perrin et al. // Am. J. Dermatopathol. – 2001. – Vol. 23. – P. 295–298.
12. Little, E. Granuloma annulare / E. Little // Br. J. Dermatol. – 1908. – P. 213.
13. Ma, A. Response of generalized granuloma annulare to high-dose niacinamide / A. Ma, M. Mederica // Arch. Dermatol. – 1983. – Vol. 119. – P. 836–839.
14. Monash, S. Granuloma annulare disseminatum / S. Monash // Arch. Dermatol. Res. – 1932. – P. 122–131.
15. Moyer, D.G. Papular Granuloma Annulare / D.G. Moyer // Arch. Dermatol. – 1964. – Vol. 89. – P. 41–45.
16. Multiple lesions of granuloma annulare following BCG vaccination: case report and review of the literature / M. Kakurai et al. // Int. J. Dermatol. – 2001. – Vol. 9. – P. 579.
17. O'Brien, J.P. Actinic granuloma. An annular connective tissue disorder affecting sun- and heat-damaged (elastotic) skin / J.P. O'Brien // Arch. Dermatol. – 1975. – Vol. 111. – P. 460–466.
18. Owens, D.W. Perforating granuloma annulare / A. Barzilai et al. // Arch. Dermatol. – 1971. – Vol. 103. – P. 64–67.
19. Pseudorheumatoid nodules in adults: a juxta-articular form of nodular granuloma annulare / A. Barzilai et al. // Am. J. Dermatopathol. – 2005. – Vol. 27. – P. 1–5.
20. Rathvel, R.C. Perforating granuloma annulare: response to treatment with isotretinoin / R.C. Rathvel, P.G. Nonts // Journ. Am. Acad. Dermatol. – 1995. – Vol. 32. – P. 126–127.
21. Report, C. Localized granuloma annulare and autoimmune thyroiditis: a new case report / C. Report // Journ. Am. Acad. Dermatol. – 2000. – Vol. 42. – P. 943–945.
22. Resolution of patch-type granuloma annulare lesions after biopsy / N. Levin et al. // Journ. Am. Acad. Dermatol. – 2002. – Vol. 46. – P. 426–429.
23. Simon, J.M. Antimalarials for control of disseminated granuloma annulare in children / J.M. Simon, P. Vanden Driesch // Journ. Am. Acad. Dermatol. – 1994. – Vol. 31. – P. 1064–1065.
24. Steiner, A. Sulfone treatment of granuloma annulare / A. Steiner, H. Pehamberger, K. Wolff // Journ. Am. Acad. Dermatol. – 1985. – Vol. 13. – P. 1004–1008.
25. Umberto, P. Histologic, ultrastructural, and histochemical studies of granuloma annulare / P. Umberto, R.K. Winkelmann // Arch. Dermatol. – 1977. – Vol. 113. – P. 1681–1686.
26. Wolf, F. Generalized granuloma annulare and hepatitis B vaccination / F. Wolf, P. Grezard, F. Berard // Journ. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. – 1998. – Vol. 8. – P. 435–436.

Поступила 23.03.2011 г.