

Паранеопластические дерматозы у детей и взрослых

Н.Н. Мурашкин¹⁻³, Т.Т. Валиев^{2,4}, Т.С. Бельшева⁴, Р.А. Иванов¹, Д.И. Софронов⁴, Ю.Е. Рябухина⁵,
М.И. Савельева⁶, П.А. Зейналова^{2,5}

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1;

²ФГАОУ ВО Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁵Клинический госпиталь «Лапино»; Россия, 143081 Московская обл., Одинцовский р-н, д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

⁶ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 150000 Ярославль, ул. Революционная, 5

Контакты: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Клиническая, морфо-иммунологическая и цитогенетическая характеристика злокачественных опухолей крайне полиморфна. Не менее разнообразны и паранеопластические кожные проявления, возникающие до манифестации злокачественного новообразования и/или протекающие параллельно с ним. В настоящем обзоре представлены наиболее часто встречающиеся паранеопластические дерматозы: гангренозная пиодермия, дерматомиозит, паранеопластическая пузырчатка, красный волосяной лишай, синдром Базекса, некротическая мигрирующая эритема, лишай ротонда и синдром Свита. С современных позиций освещены механизмы их развития, клинические проявления и подходы к терапии.

Ключевые слова: паранеопластические синдромы, паранеопластические дерматозы, злокачественные опухоли

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Валиев Т.Т., Бельшева Т.С. и др. Паранеопластические дерматозы у детей и взрослых. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(1):34–50. DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-1-34-50>

PARANEOPLASTIC DERMATOSIS IN PEDIATRIC AND ADULT PATIENTS

N.N. Murashkin¹⁻³, T.T. Valiev^{2,4}, T.S. Belysheva⁴, R.A. Ivanov¹, D.I. Sofronov⁴, Yu.E. Ryabukhina⁵, M.I. Savelyeva⁶,
P.A. Zeynalova^{2,5}

¹National Medical Research Center of Childrens Health, Ministry of Health of Russia; 1 Bld., 2 Lomonosovsky Prospekt, Moscow 119991, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Bld., 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Central State Medical Academy, Administrative of the President of Russian Federation; 1A Bld., 19 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia;

⁴N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia;

⁵Clinical Hospital "Lapino"; 111 1st Uspenskoye Shosse, Lapino Village, Odintsovsky Dst., Moscow Region 143081, Russia;

⁶Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia; 5 Revolucionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia

Contacts: Timur Teimurazovich Valiev timurvaliev@mail.ru

Clinical, morpho-immunological and cytogenetic characteristics of malignancies are very polymorphic. And no less heterogeneous are paraneoplastic skin presentations arising before malignant tumour manifestation and/or proceeding in parallel. In the current literature review the most common paraneoplastic dermatosis are presented: pyoderma gangrenosa, dermatomyositis, paraneoplastic pemphigus, pityriasis rubra pilaris, Bazex syndrome, necrolytic migratory erythema, pityriasis rotunda, Sweet syndrome. It is provided modern concepts in pathogenesis, clinical features and treatment approaches.

Keywords: paraneoplastic syndromes, paraneoplastic dermatosis, malignant tumours

For citation: Murashkin N.N., Valiev T.T., Belysheva T.S. et al. Paraneoplastic dermatosis in pediatric and adult patients. Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2024; 16(1):34–50. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-1-34-50>

Введение

Кожные проявления злокачественных новообразований (ЗНО) крайне полиморфны. При этом кожа может быть вовлечена в патологический процесс в рамках первичной локализации/метастазирования опухоли или поражаться опосредованно через продуцируемые ею биологически активные вещества. Опосредованное вовлечение кожи в онкологический процесс обуслов-

лено воспалительными, пролиферативными или метаболическими факторами, к которым относятся гормоны (глюкагон при некротической мигрирующей эритеме (НМЭ) в случае глюкагономы), цитокины (при синдроме Свита), факторы роста (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор при синдроме Свита, эпирегулин при злокачественном черном акантозе), а также циркулирующие антитела (табл. 1) [1, 2]. В таком

Таблица 1. Биологические факторы развития паранеопластических дерматозов

Table 1. Biological factors of paraneoplastic dermatosis

Паранеопластический дерматоз Paraneoplastic dermatosis	Фактор Factor
Черный акантоз Acanthosis nigricans	FGF, IGF-1, MSH- α , TGF- α
Рубцовые ладони (ладонный акантоз, приобретенная пахидерматоглифия) Tripe palms (acanthosis palmaris, acquired pachydermatoglyphia)	EGF- α , TGF- α
Некротическая мигрирующая эритема Necrotizing migratory erythema	Повышение уровня арахидоновой кислоты и дефицит ниацина Increased arachidonic acid level and niacin deficit
Паранеопластическая пузырчатка Paraneoplastic pemphigus	Циркулирующие аутоантитела к α -2-макроглобулиноподобному протеину-1, антигену буллезного пемфигоида, десмоколлину-1 и десмоколлину-3, десмоглеину-1 и десмоглеину-3, десмоплакину-1 и десмоплакину-2, энвоплакину, периплакину, а также плакофилину-3 Circulating antibodies against α -2-macroglobulin-like protein 1, bullous pemphigus antigen, desmocollin-1 and desmocollin-3, desmoglein-1 and desmoglein-3, desmoplakin-1 and desmoplakin-2, envoplakin, periplakin, as well as plakophilin-3
Синдром Лезера–Трела (эруптивный себорейный кератоз) Leser-Trélat syndrome (eruptive seborrheic keratosis)	EGF- α , IGF-1 и TGF- α
Гангренозная пиодермия Gangrenous pyoderma	Fas, FasL, IL-1 β , IL-8, IL-17, IL-23
Синдром Свита Sweet syndrome	G-CSF, GM-CSF, IL-1, IL-3, IL-6, IL-8
Паранеопластический дерматомиозит Paraneoplastic dermatomyositis	Циркулирующие аутоантитела к NXP-2 и TIF1- γ Circulating antibodies against NXP-2 and TIF1- γ

Примечание. FGF – фактор роста фибробластов; IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1; MSH- α – меланоцитстимулирующий гормон α ; EGF- α – эпидермальный фактор роста α ; TGF- α – трансформирующий фактор роста α ; TIF1- γ – промежуточный фактор транскрипции 1 γ ; IL-1 β – интерлейкин-1 β ; IL-1 – интерлейкин-1; IL-3 – интерлейкин-3; IL-6 – интерлейкин-6; IL-8 – интерлейкин-8; IL-17 – интерлейкин-17; IL-23 – интерлейкин-23; G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; FasL – Fas-лиганд.

Note. FGF – fibroblast growth factor; IGF-1 – insulin-like growth factor 1; MSH- α – melanocyte-stimulating hormone α ; EGF- α – epidermal growth factor α ; TGF- α – transforming growth factor α ; TIF1- γ – transcription intermediary factor 1 γ ; IL-1 β – interleukin-1 β ; IL-1 – interleukin-1; IL-3 – interleukin-3; IL-6 – interleukin-6; IL-8 – interleukin-8; IL-17 – interleukin-17; IL-23 – interleukin-23; G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; FasL – Fas ligand.

случае в коже отсутствуют опухолевые клетки, а патологию рассматривают как дерматологический паранеопластический синдром. Исключение составляет синдром Свита, ассоциированный с гемобластомами, при котором в кожных биоптатах могут быть выявлены лейкоэмические инфильтраты [3].

Паранеопластические дерматозы (ПД) включают в себя множество заболеваний, различающихся между собой как клинической картиной, так и патогенетическими механизмами. Описаны более 70 дерматозов, которые могут выступать в качестве маркеров наличия в организме неопластических процессов, но у детей они весьма немногочисленны [4]. Патогенетические механизмы большинства из них до сих пор до конца не изучены. О наличии ПД свидетельствуют следующие клинические критерии:

- развитие дерматоза происходит одновременно со злокачественной опухолью (реже он может предшествовать или возникать после установления онкологического заболевания);
- дерматоз не является частью какого-либо генетического синдрома;
- дерматоз отличается резистентностью к проводимому лечению и распространенностью патологического процесса;
- данные дерматозы очень редко встречаются в общей популяции;
- регресс дерматоза наблюдается после успешно проведенного лечения ЗНО;
- отмечается возобновление дерматоза при рецидиве или метастазировании основного ЗНО [1].

Немаловажное значение с практической точки зрения имеет разделение ПД на 2 большие группы:

- 1) облигатные, при которых связь с онкологическим заболеванием наблюдается в 90–100 % случаев;
- 2) факультативные, при которых частота выявления ЗНО составляет приблизительно 25–30 % (у детей возможны паранеопластическая пузырчатка (ПНП), синдром Свита, гангренозная пиодермия) [1, 2, 4].

Из всего вышеперечисленного можно сделать вывод, что ПД — это группа гетерогенных заболеваний, характеризующихся разнообразными кожными проявлениями, в основе патогенеза которых лежат различные неопластические процессы, как правило, без прямой связи с инвазией или метастазированием первичной опухоли в кожу [2].

Гангренозная пиодермия

Гангренозная пиодермия (ГП) — это редкий первично-стерильный воспалительный нейтрофильный дерматоз, впервые описанный L.A. Brunsting и соавт. в 1930 г. [5]. Первоначально ГП проявляется одной или несколькими красными пустулами и может быстро прогрессировать. Пустулы способны эволюционировать в некротические бляшки с приподнятыми краями

или в фиолетовые глубокие язвы с подрытыми голубоватыми краями, при заживлении которых образуются атрофические или решетчатые рубцы. Иногда высыпания могут иметь вид пузырей и узелков. Для ГП характерен симптом патергии (высыпания на коже, возникающие через 24–48 ч на месте укола стерильной иглой) [6, 7].

Пик заболеваемости ГП приходится на возраст от 20 до 50 лет, при этом женщины болеют чаще, чем мужчины [8]. У детей данная патология составляет 4 % всех случаев ГП, при этом чаще поражаются области головы и промежности и преобладают пустулезные высыпания. В мире ежегодно регистрируются 3–10 случаев ГП на 1000 тыс. человек [9, 10].

Частой причиной заболевания является травма. В настоящее время патофизиология ГП недостаточно изучена, этиология также неизвестна [11]. Считается, что это нейтрофильное расстройство, характеризующееся метаболическими колебаниями и повышенной продукцией цитокинов, что приводит к разрушению тканей. Современное понимание патогенеза ГП в последнее время изменилось благодаря достижениям в области иммунологии и биотерапии. Интерлейкин-18 (IL-18) — лейкоцитарный хемотаксический агент, гиперэкспрессируемый при ГП, и интерлейкин-16 (IL-16) — другой хемотаксический агент, активность которого увеличивается при аутовоспалительных синдромах, играют большую роль в развитии ГП [12]. Возможными иммунологическими триггерами являются также IL-1 и фактор некроза опухоли α (tumor necrosis factor α , TNF- α), которые выступают потенциальными терапевтическими мишенями.

Существуют 4 основных подтипа ГП: язвенный, пустулезный, буллезный и вегетирующий, или поверхностный гранулематозный.

Диагноз ГП является диагнозом исключения. На наличие данной патологии указывают неоднократное получение отрицательных результатов микробиологических посевов из очагов, отсутствие клинического ответа на антибиотики, нейтрофильная инфильтрация в биоптатах кожи [13].

Следует дифференцировать ГП и окклюзию сосудов, тромботические состояния, васкулит, ЗНО, инфекционные заболевания, экзогенное повреждение тканей, панникулит, укусы насекомых и пустулезные реакции на лекарства [14].

После подтверждения диагноза ГП следует провести поиск основного этиологического фактора, поскольку данная патология может быть начальным проявлением системного заболевания. Наиболее часто ГП возникает при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) [15, 16].

Вегетирующий гнойный стоматит часто называют ГП полости рта, однако недавние сообщения указывают на то, что это отдельная болезнь, которая часто

ассоциируется с ВЗК и первичным склерозирующим холангитом [17]. Развитие ГП вокруг стомы также часто встречается при ВЗК: в 12,5 % случаев при язвенном колите и 24,9 % — при болезни Крона [18].

Второй по частоте группой заболеваний, при которых описаны случаи ГП, являются опухоли системы крови (миелодиспластические синдромы, лейкозы и лимфомы). В подобных случаях у больных помимо кожных поражений отмечаются системные проявления патологии: лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, а в общем анализе крови — цитопения (при миелодиспластическом синдроме) и лейкоцитоз с бластозом (при лейкозах).

Васкулиты также могут сопровождаться ГП, при этом наиболее часто регистрируют болезнь Бехчета и артериит Такаясу. Рецидивирующие инфекции и медленное заживление ран свидетельствуют об иммунодефиците, в частности дефиците адгезии лейкоцитов-1 (leukocyte adhesion deficiency-I, LAD-1) [19].

Наличие в анамнезе аутовоспалительных синдромов, гнойного артрита и тяжелого акне в сочетании с гнойным гидраденитом повышает вероятность развития синдромов PAPA (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne — пиогенный стерильный артрит, гангренозная пиодермия и акне), PASH (pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis — гангренозная пиодермия, акне и гнойный гидраденит) и PAPASH (pyogenic arthritis, acne, pyoderma gangrenosum and suppurative hidradenitis — пиогенный артрит, акне, гангренозная пиодермия и гнойный гидраденит). Гангренозная пиодермия наряду с гнойным артритом также может встречаться при ювенильном идиопатическом артрите и хроническом многоочаговом рецидивирующем остеомиелите.

Среди редко встречающихся этиологических факторов можно выделить IgA-гаммапатию, различные иммунодефициты, включая инфицирование вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), хронический гранулематоз, дефицит гликопротеина, связанный с адгезией лейкоцитов, гипер-IgE-синдромом и селективным дефицитом IgA.

Гангренозная пиодермия, ассоциированная с лимфомами и лейкозами, наряду с идиопатической ГП, как правило, встречается у детей раннего возраста (средний возраст 7 лет), тогда как ГП, связанная с ВЗК и аутовоспалительными синдромами (PAPA, PASH или PAPASH), — у детей более старшего возраста (12–14 лет) и взрослых. Это может быть обусловлено тем, что лейкозы и лимфомы в основном возникают в ранние периоды детства по сравнению с синдромом PAPA и ВЗК [20].

Комплексное диагностическое обследование, направленное на выявление онкологического заболевания, при ГП является обязательным. Противоопухолевое лекарственное лечение, направленное на макси-



Рис. 1. Проявления на конечностях у ребенка гангренозной пиодермии, возникшей на фоне острого лейкоза

Fig. 1. Manifestations of gangrenous pyoderma in a child on the limbs during acute leukosis

мальную циторедукцию ЗНО, способствует регрессу опухоли и ГП [21–23].

При ВЗК применение адалимумаба и инфликсимаба уменьшает как воспаление в желудочно-кишечном тракте, так и симптомы связанной с ним ГП. Следует избегать агрессивных хирургических вмешательств, поскольку явления патергии усугубляют течение заболевания. В настоящее время нет «золотого стандарта» лечения или одобренного алгоритма выбора терапии ГП [24].

На рис. 1 представлены проявления ГП на конечностях у ребенка, возникшей на фоне острого лейкоза, на рис. 2 — на фоне ВЗК.



Рис. 2. Проявления на голени у ребенка гангренозной пиодермии, возникшей на фоне воспалительного заболевания кишечника

Fig. 2. Manifestations of gangrenous pyoderma in a child on the calf developed during inflammatory bowel disease

Дерматомиозит

Дерматомиозит (ДМ) — редкое заболевание, частота возникновения которого у взрослых составляет 0,74 случая, у детей — примерно 0,33 случая на 100 тыс. человек [25].

Средний возраст дебюта заболевания составляет от 5,7 до 6,9 года, средний возраст на момент установления диагноза — 7,5 года [26].

Заболевание представляет собой системный васкулит с симметричной слабостью проксимальных мышц и характерными высыпаниями на коже. Как и при любом васкулите, в патологический процесс могут быть вовлечены многие системы органов [27].

Точная причина развития ДМ неизвестна, но в ряде работ представлены данные о генетической предрасположенности к заболеванию при обнаружении изменений, затрагивающих ген *HLA-D* [28]. Предрасположенность к ювенильному дерматомиозиту (ЮДМ) может реализоваться под влиянием факторов окружающей среды: инсоляции, действия лекарственных и инфекционных агентов (бета-гемолитического стрептококка группы А, энтеровирусов и вируса Коксаки В) [29, 30]. Последний может служить ключом к пониманию того, почему заболевание, по-видимому, носит сезонный характер и чаще встречается в теплое время года [31]. Независимо от влияния различных факторов при ДМ запускается иммуноопосредованный воспалительный каскад, приводящий к системной васкулопатии, поражающей эндотелиальные клетки в большинстве тканей пациента [32]. В начале заболевания цитокины и интерфероны вызывают васкулит мелких сосудов. Однако со временем продукты воспаления закупоривают сосуды, что способствует разрушению капилляров и некрозу окружающих тканей [33].

Диагностические характеристики ДМ для взрослых и детей в основном одинаковы и включают критерии, предложенные A. Bohan и J.B. Peter в 1975 г. [34], в числе которых:

- симметричная слабость проксимальных мышц;
- характерная сыпь, включающая шелушащиеся эритематозные высыпания на разгибательных поверхностях пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов (папулы Готтрона);
- повышение как минимум 1 фермента скелетных мышц (альдолазы, креатинкиназы, лактатдегидрогеназы или аспартатаминотрансферазы);
- типичные электромиографические изменения, характерные для миопатии (полифазные двигательные единицы, фибрилляции);
- выявление при биопсии мышц некроза волокон 1-го и 2-го типов и признаков воспаления.

У взрослых пациентов начало ДМ часто служит проявлением паранеопластического синдрома, при этом оба процесса происходят одновременно. Кроме

того, наблюдается значительное снижение выраженности ДМ после успешного лечения ЗНО [35]. Количество зарегистрированных злокачественных опухолей при ЮДМ невелико. Однако сочетание ЮДМ и ЗНО, а также получение нетипичных физикальных данных в ходе диагностики ЮДМ предполагают наличие паранеопластического феномена.

Связь ДМ и ЗНО у взрослых хорошо представлена в нескольких исследованиях, при этом злокачественные опухоли встречаются в 13–42 % случаев ДМ [36, 37]. Большинство злокачественных опухолей были диагностированы в течение 1 года после установления диагноза ДМ. Эта временная зависимость и тот факт, что многие случаи ДМ регрессируют при лечении первичного ЗНО, позволяют предположить, что ДМ у взрослых может быть частью паранеопластического синдрома [38]. Кроме того, риск развития злокачественных опухолей у пациентов с ДМ может продолжать увеличиваться даже через 5 лет после выявления данной патологии, что еще раз указывает на связь между ЗНО и ДМ [38]. Согласно одной из теорий причиной возникновения злокачественных опухолей у больных ДМ может быть сочетанное действие канцерогенных факторов окружающей среды (и/или генетических факторов) и существующей клеточной/гуморальной иммунной дисфункции [39].

Кроме того, иммуносупрессивная терапия ДМ может способствовать развитию определенных типов ЗНО, особенно при наличии сопутствующих инфекций, в частности вируса Эпштейна–Барр [40, 41]. Считается, что иммуносупрессия способствует беспрепятственной поликлональной пролиферации В-лимфоцитов, индуцированной этим вирусом, с последующим избыточным ростом неопластических клеток [41]. Преобладание В-лимфоцитов определяется в мышечной ткани при ее поражении в случае ДМ [42].

В большинстве источников, сообщающих о возникновении ЗНО у больных ЮДМ, представлено описание единичных клинических наблюдений [43]. Появление атипичной сыпи, спленомегалии или генерализованной лимфаденопатии у пациентов с этой патологией должно насторожить клинициста в отношении возможного наличия ЗНО. В таких случаях необходимо провести дальнейшее обследование. Важно отметить, что срок диагностики злокачественных опухолей, развивающихся у пациентов с ЮДМ, составляет 12 мес, что позволяет рассматривать это заболевание как паранеопластический феномен [44].

Поскольку наиболее частыми ЗНО у детей являются лейкозы (30,2 % случаев), опухоли центральной нервной системы (21,7 % случаев) и лимфомы (10,9 % случаев) [44], протекающие крайне агрессивно, с коротким анамнезом, при них редко отмечается ДМ, в отличие от взрослых пациентов [42]. Проведение противоопухо-



Рис. 3. Папулы Готтрона у пациентов с дерматомиозитом
Fig. 3. Gottron papules in patients with dermatomyositis

левой лекарственной терапии способствует регрессу ДМ, но даже при отсутствии симптомов ЗНО необходимо учитывать повышенный риск развития у больных с данной патологией опухолей и наблюдать за ними [45].

На рис. 3 представлены папулы Готтрона у пациентов с ДМ. Его проявления в виде покраснения и шелушения кожи могут наблюдаться у больных ДМ на фоне лейкоза (рис. 4).



Рис. 4. Покраснение и шелушение кожи у пациентов с дерматомиозитом, возникшим на фоне лейкоза
Fig. 4. Reddening and flakiness in patients with dermatomyositis developed during leukemia

Паранеопластическая пузырчатка

Впервые ПНП как нозологическая форма пузырчатки была выделена в 1990 г. G.J. Anhalt и соавт., описавшими более 200 случаев этого заболевания [46]. В 2001 г. V.T. Nguyen и соавт. (2002) предложили термин «паранеопластический аутоиммунный мультиорганный синдром», подразумевающий поражение нескольких органов и систем [47, 48]. Паранеопластическая пузырчатка обычно выявляется у пациентов в возрасте от 45 до 70 лет, однако может поражать людей всех возрастных групп, включая детей и подростков [49, 50]. О различиях в гендерном распределении не упоминается. Почти 84 % ПНП связаны с гематологическими заболеваниями. Среди них чаще всего встречаются неходжкинские лимфомы, хронической лимфолейкоз, а также болезнь Кастлемана и тимомы, на долю которых приходится соответственно 38,6; 18,4; 18,4 и 5,5 % всех случаев ПНП. Чаще онкологическое заболевание выявляют до постановки диагноза ПНП, но примерно в 30 % случаев кожные проявления позволяют диагностировать сопутствующую злокачественную опухоль [51].

Патогенез ПНП до конца не выяснен, однако известно, что некоторые аутоантитела могут играть ключевую роль в развитии данного заболевания. Действительно, при данной патологии обычно обнаруживаются аутоантитела, направленные против семейства плакинов, включая антитела против энвоплакина, периплакина, десмоплакинов, плектина и антигенов буллезного пемфигоида. Кроме того, в некоторых исследованиях при ПНП выявлены аутоантитела против плакофилина 3, десмоколлина 1 (Dsc1) и десмоколлина 3 (Dsc 3) [52]. Описаны также случаи обнаружения аутоантител против десмоглеина 1 (Dsg1) и десмоглеина 3 (Dsg3) [53]. В последнее время ингибитор протеазы A2ML1 рассматривается как патогенный фактор при ПНП [54].

Авторы сообщают о возможном участии клеточно-го иммунитета в патогенезе ПНП. Так, при данном заболевании отмечено присутствие избирательно активированных эпидермальных CD8⁺-Т-клеток [55], CD8⁺ цитотоксических Т-клеток, CD56⁺- и CD68⁺-NK-клеток (NK — естественные киллеры) в дермо-эпидермальном соединении [56].

Паранеопластическая пузырчатка характеризуется полиморфным поражением кожи и слизистых оболочек. Разнообразие кожных проявлений при данном заболевании можно объяснить наличием различных аутоантител, обнаруживаемых у пациентов [49]. Поражения слизистых оболочек, особенно полости рта, являются самым ранним симптомом ПНП. Кожные проявления возникают вторично. Клинически они имеют сходство с пузырчаткой, пемфигоидом, многоформной экссудативной эритемой и реакцией «трансплантат против хозяина» [49]. Кроме того, описаны пустулезные и псориазоподобные поражения [47]. Разные клинические проявления могут быть связаны

с преобладанием клеточно- или гуморально-опосредованной иммунологической реакции. При ПНП в патологический процесс может вовлекаться респираторный тракт, что обуславливает развитие одышки, обструктивных состояний и облитерирующего бронхиолита [49].

G.J. Anhalt и соавт. (1990) предложили диагностические критерии ПНП, в числе которых клинические проявления заболевания, данные патоморфологического исследования участка кожи в области высыпания, иммунофлуоресцентного исследования кожного биоптата с характерным отложением антител, выявление циркулирующих антител методом иммунопреципитации [46].

Прогноз при ПНП крайне неблагоприятный: смертность составляет 90 % и обычно обусловлена тяжелыми осложнениями, в том числе сепсисом, желудочно-кишечными кровотечениями, облитерирующим бронхиолитом [49].

В качестве терапии 1-й линии используется преднизолон в сочетании с другими иммунодепрессантами, включая азатиоприн, циклоспорин, микофенолата мофетил и циклофосфамид. Кроме того, сообщалось об эффективности комбинации преднизолона, внутривенных иммуноглобулинов и плазмафереза. Имеются данные о хороших результатах использования ритуксимаба у пациентов с ПНП и В-клеточной лимфомой [49]. При проведении противоопухолевого лекарственного лечения наряду с регрессом опухолевого процесса отмечается уменьшение проявлений ПНП за счет снижения уровня аутоантител [2].

Красный волосной лишай

Красный волосной лишай (КВЛ) — хроническое папулосквамозное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся наличием красновато-оранжевых чешуйчатых бляшек, островков интактной кожи, ладонно-подошвенной кератодермии и ороговевших фолликулярных папул [57]. Заболевание может развиваться спонтанно или иметь наследственный характер. В 1980 г. W. Griffiths классифицировал КВЛ и выделил несколько его типов: классический взрослый, атипичный взрослый, классический ювенильный, ограниченный ювенильный и атипичный ювенильный [58]. Не так давно к этой классификации был добавлен ВИЧ-ассоциированный тип [59]. Также выявлена ассоциация КВЛ с различными инфекциями, аутоиммунными заболеваниями, лекарственными препаратами и ЗНО [57]. Описано лишь небольшое число случаев этого заболевания, связанных с ЗНО. Так, с 1983 г. по настоящее время представлены чуть более 10 клинических описаний сочетания КВЛ и таких опухолей, как гепатоцеллюлярная карцинома, рак гортани, простаты, бронхов, аденокарцинома легких, толстой кишки, плоскоклеточная карцинома, лейкоз



Рис. 5. Больная А., 2 года. Нейробластома. Кожный патологический процесс имеет симметричный, распространенный характер, представлен разлитой эритемой, на фоне которой наблюдаются многочисленные фолликулярные папулы с шелушением на поверхности. На коже туловища и конечностей выявляются типичные для красного волосяного лишая вкрапления островков непораженных участков кожи

Fig. 5. Female patient A., 2 years. Nephroblastoma. Cutaneous pathological process has a symmetrical advanced character, presented as diffuse erythema with multiple follicular papules and surface flaking. On the skin of the torso and the limbs, typical for red keratosis pilaris areas of unaffected skin are observed

и недифференцированные метастатические поражения. Е. Sprecher и соавт. в 2017 г. сообщили о случае сочетания КВЛ с холангиокарциномой; ремиссии кожного патологического процесса удалось достичь после применения небольших доз метотрексата до проведения химиотерапии [60]. Примечательными являются 2 наблюдения трансформации красного волосяного лишая в ползучую эритему Гаммела. Известно, что ползучая эритема Гаммела — кожный паранеопластический процесс, однако в описанных случаях не было обнаружено признаков злокачественного поражения внутренних органов [61].

На сегодняшний день случаи развития КВЛ как паранеопластического процесса у детей не описаны. Однако в нашей практике встречалось сочетание красного ювенильного волосяного лишая с онкологическими заболеваниями. На рис. 5 представлено сочетание красного волосяного лишая и нефробластомы.

Кроме лечения основного онкологического заболевания пациентам с красным волосяным лишаем как паранеопластическим процессом показана терапия ацитретином в дозе 0,5–1,0 мг/кг до достижения ремиссии кожного патологического процесса.

Синдром Базекса

Синдром Базекса, также известный как паранеопластический акрокератоз, или синдром неопластического акрокератоза, представляет собой редкий акральные псориазоподобный дерматоз, связанный с ЗНО, чаще всего с плоскоклеточным раком. Поражения кожи обычно замечают до установления диагноза ЗНО. Часто они спонтанно исчезают после полной ремиссии опухолевого процесса.

Патогенез синдрома Базекса неизвестен. Некоторые авторы считают причиной развития данной патологии

иммунологический механизм, связанный с наличием иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) и комплемента (C3), расположенных вдоль базальной мембраны пораженной и здоровой кожи. Предполагается иммунная реакция на общий антиген (кожи и опухоли) [62]. Было высказано мнение, что при некоторых ЗНО происходит сдвиг в сторону иммунного пути Th2, что, в свою очередь, может привести к увеличению экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста в пораженных кератиноцитах [62].

Типичные клинические признаки включают болезненные, в основном незудящие и эритематозные, псориазоподобные высыпания, которые преимущественно локализируются на акральных участках, таких как пальцы рук (61 % случаев), пальцы ног (39 % случаев), ушные раковины (79 % случаев) и нос (63 % случаев). Поражение ногтей присутствует почти во всех случаях, оно неотличимо от изменений ногтей, связанных с псориазом, и часто является первым признаком заболевания. В отличие от псориаза при синдроме Базекса поражаются завиток ушной раковины и кончик носа. Могут наблюдаться интенсивная фиолетовая эритема, эрозии и желтоватые корочки. В редких случаях определяются буллезные поражения. Если лечение сопутствующего опухолевого процесса не проводится, высыпания распространяются проксимально. Наиболее частой локализацией ЗНО является область головы и шеи. Приблизительно 39 % основных онкологических заболеваний, при которых отмечается синдром Базекса, представляли собой плоскоклеточные карциномы глотки, пищевода и гортани. С данным синдромом ассоциированы также плоскоклеточный рак (11 % случаев) и аденокарцинома (4 % случаев) легкого, аденокарцинома желудочно-кишечного тракта (8 %), опухоли мочеполовой системы (5 % случаев) и лимфомы (редко).

У 63 % пациентов кожные поражения предшествуют диагностике опухоли примерно на год.

Необходимо дифференцировать синдром Базекса и псориаз и другие псориазоформные дерматиты. При дифференциальной диагностике акральных поражений нужно учитывать КВЛ, синдром Рейтера и дерматомиоз. У детей с ЗНО синдром Базекса не описан [63].

Некролитическая мигрирующая эритема

Некролитическая мигрирующая эритема представляет собой характерную кожную сыпь, чаще всего связанную с глюкагономой и альфа-клеточной опухолью островков поджелудочной железы. Данный дерматоз обычно рассматривается как часть синдрома глюкагономы, паранеопластического синдрома, включающего триаду: сахарный диабет, НМЭ и потерю массы тела. Реже НМЭ можно рассматривать как часть других клинических состояний: заболеваний печени и кишечной мальабсорбции; в данном случае речь идет о синдроме псевдоглюкагономы. Кожная сыпь обычно характеризуется выраженным эритематозным компонентом, имеет поверхностный эпидермальный некроз и часто распространяется центробежным образом.

Точные причины развития НМЭ неизвестны. При глюкагоме данное заболевание встречается в 70 % случаев [64]. Большинство этих опухолей считаются спорадическими. Однако глюкагономы и сопутствующая паранеопластическая НМЭ могут быть связаны со множественной эндокринной неоплазией 1-го типа (3 % всех глюкагоном). Некролитическая мигрирующая эритема в сочетании с глюкагономой является чрезвычайно редкой патологией: частота ее встречаемости составляет 1 случай на 20 млн человек в год. Средний возраст выявления НМЭ — 52 года, что совпадает с пиком заболеваемости глюкагономой [4], хотя в литературе описаны случаи обнаружения данного заболевания у пациентов от 15 до 80 лет.

Точный патогенез НМЭ еще предстоит выяснить, однако гиперглюкагонемия, несомненно, играет большую роль в ее развитии, поскольку резекция опухоли и медикаментозная терапия антагонистами глюкагона часто приводят к полному исчезновению кожных симптомов в течение 1-й недели лечения [64].

Повышение уровня глюкагона само по себе не может объяснить эпидермальную дисфункцию, наблюдаемую при НМЭ. Таким образом, то, как гиперглюкагонемия способствует дисфункции эпидермиса и кожным поражениям, наблюдаемым при НМЭ, вероятно, является результатом нескольких взаимодействующих факторов, включая гипоаминоацидемию, дефицит цинка, незаменимых жирных кислот и индукцию медиаторов воспаления в эпидермисе.

У пациентов с НМЭ обнаруживаются эритематозные чешуйчатые поражения с центробежным ростом, часто на разных стадиях заживления. Сыпь заметна

в зонах повышенного трения и давления, таких как интертригинозные области (например, паховые складки, подколенные ямки), промежность, ягодицы, нижняя часть живота и дистальные отделы конечностей. Патологические изменения также часто наблюдаются в периорифициальной области. Пациенты жалуются на интенсивные зуд и/или боль, связанные с сыпью. Некролитическая мигрирующая эритема сначала проявляется в виде четко очерченных бляшек или пятен с неровными краями и выраженным эритематозным компонентом. В центре этих поражений затем возникают волдыри, образуя вялые буллы, которые затем разрушаются и покрываются коркой; в конечном счете процесс заживления сопровождается гиперпигментацией. По мере заживления центральной части раны периферический эритематозный венчик может распространяться наружу с появлением новых везикул вдоль продвигающихся серпигиозных краев; со временем эти поражения могут сливаться. Поражения при НМЭ носят циклический характер, обычно нарастают и ослабевают в течение примерно 10 дней. При осмотре видны различные поражения на разных стадиях заживления [65].

Кроме того, считается, что травма усугубляет или способствует формированию поражений НМЭ, которые могут осложняться инфекцией, чаще всего *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* [4]. О суперинфекции свидетельствуют пустулы на поверхности сыпи. У пациентов может быть ошибочно диагностирован хронический кандидоз. При этом предшествующее лечение противогрибковыми препаратами и/или антибиотиками неэффективно.

При НМЭ часто отмечаются кожно-слизистые признаки ангулярного хейлита, глоссита и стоматита (примерно 30 % случаев), а также наблюдаются онихолизис и другие изменения ногтей [66].

Следует дифференцировать НМЭ и паранеопластический акрокератоз, целлюлит, эритрокератодермию, экзематозный дерматит и псориаз.

При НМЭ и глюкагоме проводят хирургическое и лекарственное лечение. Радикальное оперативное лечение глюкагономы и сопровождающего ее паранеопластического синдрома включает удаление опухоли, а лекарственная терапия — использование аналогов соматостатина длительного действия (например, октреотида, ланреотида) или интерферона α [67].

Синдром Лезера–Трела

Синдром Лезера–Трела считается довольно редким паранеопластическим кожным маркером ЗНО внутренних органов. Отличительной чертой этого синдрома является внезапное высыпание множественных себорейных кератом [68, 69].

Патогенез синдрома Лезера–Трела до конца неизвестен, но ведущую роль в его возникновении играют цитокины и факторы роста, продуцируемые опухолью,

что стимулирует эруптивный рост себорейного кератоза. К подобным биологически активным факторам относятся эпидермальный фактор роста α (EGF- α), рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), гормон роста, трансформирующий фактор роста α (TGF- α) и инсулиноподобный фактор роста (IGF).

Гистологическое исследование биоптата себорейного кератоза у пациентов с подозрением на синдром Лезера—Трепа не показывает каких-либо существенных различий по сравнению с себорейным кератозом у пациентов без основного ЗНО. Существуют различные подтипы себорейного кератоза, в том числе акантолитический (наиболее распространенный вариант), гиперкератотический, сетчатый, клональный и меланоакантома.

Типичные проявления синдрома Лезера—Трепа, как правило, сильно различаются и представляют собой пятна, папулы и бляшки. Указанные элементы сыпи — это четко очерченные пигментные поражения, цвет которых варьирует от тона кожи до желтовато-коричневого или коричневого; некоторые поражения могут казаться черными. Поверхность поражений кожи восковая или бархатистая. При синдроме Лезера—Трепа наблюдаются роговые кисты на поверхности очагов поражения. Хотя эти поражения, как правило, довольно легко отличить от других меланоцитарных новообразований, в ряде случаев может потребоваться гистологическое исследование. Важны сбор анамнеза, общий и биохимический анализы крови и комплексное обследование, включающее рентгенографию органов грудной клетки и ультразвуковое исследование [70].

Ладонно-подошвенные кератодермии

Ладонно-подошвенные кератодермии (ЛПК) — это группа заболеваний, характеризующихся изменениями кератинизации, которые могут передаваться по наследству или несут приобретенный характер.

Ребристая кожа ладоней и подошв имеет несколько особенностей, к которым относят наличие дерматоглифов, образованных чередованием гребней и борозд, создающих уникальный рисунок, наибольшая плотность эккринных потовых желез, отсутствие сально-волосных единиц, дифференциальная экспрессия кератинов по сравнению с гладкой кожей. Эти особенности объясняют преимущественную локализацию ЛПК и некоторые ее клинические признаки. Выделяют несколько форм ЛПК: диффузную, очаговую, фокальную и точечную. Данное заболевание может быть как самостоятельным патологическим процессом, так и проявлением системных заболеваний.

Для установления диагноза ЛПК необходимо использовать методы молекулярной биологии.

Наследственные ЛПК представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся гиперкератотическим утолщением ладоней и подошв. В основе молекулярного патогенеза данной патологии

лежат мутации в генах, кодирующих белки, участвующие в процессе кератинизации (кератины, десмосомы, лорикрин, катепсин С, белки щелевых контактов и др.). Эти белки являются членами группы промежуточных филаментов, поддерживающих структурную целостность клеток. Кератины K5 и K14 экспрессируются в базальном слое, тогда как K1 и K9 — в супрабазальном компартменте ладонно-подошвенной кожи [71]. Другие кератины супрабазальных слоев включают K6a/K16 и K6b/K17. Мутации в кератиновых генах приводят к нарушению сборки кератина, что способствует компенсаторному утолщению кожи ладоней и подошв в различной степени в зависимости от локуса мутации. Мутации в высококонсервативной области кератиновых пептидов приводят к развитию тяжелой ЛПК, тогда как вовлечение вариативной области — к возникновению более легких фенотипов данного заболевания [71, 72].

Десмосомы представляют собой межклеточные соединения, которые объединяют промежуточные филаменты в клеточную мембрану и обеспечивают адгезию между клетками. В коже ладоней и подошв десмосомы крупнее по сравнению с остальной кожей, и именно в генах, кодирующих крупные десмосомы, возникают мутации, приводящие к ЛПК. Мутации в белках коннектинах вызывают образование дефектных щелевых соединений, нарушение межклеточного транспорта, накопление аномальных белков и, следовательно, ЛПК [73].

Еще одним важным белком, участвующим в формировании ороговевшей клеточной оболочки, является лорикрин. Мутации в его гене лежат в основе структурных клеточных аномалий и дисфункционального апоптоза дифференцированных кератиноцитов, что приводит к легкой ихтиозиформной эритродермии и ЛПК [74].

В патогенезе ЛПК участвуют цистеиновая лизосомальная протеаза, белок I и многие другие, но их роль в развитии данной патологии продолжает изучаться [75].

Большинство ЛПК проявляются в младенчестве изолированно или в сочетании с аномалиями, затрагивающими ногти, зубы или другие органы. Традиционно установление диагноза наследственных ЛПК основывается на анамнезе, клинических особенностях и результатах гистологического и молекулярно-генетического исследований [48].

Лишай ротонда

Лишай ротонда (*pityriasis rotunda*, круглый лишай, питеириаз круглый, дисковидный ихтиоз, приобретенный псевдоихтиоз) — редкий приобретенный дерматоз, связанный с нарушением кератинизации, характеризующийся гипер- или гипопигментированными, резко очерченными круглыми или овальными чешуйчатыми бляшками различной величины, которые

локализуются на коже туловища, а также проксимальных отделов конечностей [76].

Этиология лишая ротонда на сегодняшний день не установлена. В некоторых клинических исследованиях показано нарушение кератинизации, которое встречается при вульгарном ихтиозе [77]. Лишай ротонда считается потенциальным паранеопластическим дерматозом, поскольку может наблюдаться при некоторых ЗНО, в основном при гепатоцеллюлярной карциноме у чернокожих пациентов из Южной Африки, а также при остром миелоидном лейкозе, хроническом миелолейкозе, раке пищевода, желудка и плоскоклеточном раке верхнего неба. Данное заболевание также ассоциируется с системными заболеваниями и инфекциями (например, с туберкулезом) [78].

Лишай ротонда поражает как мужчин, так и женщин в равной степени, хотя некоторые авторы отмечают незначительное преобладание больных женского пола. Возраст постановки диагноза составляет от 20 до 45 лет, но есть сообщения о развитии данной патологии у детей 2 лет и пожилых людей. Большинство случаев данного заболевания зарегистрированы в Японии, а также среди чернокожих жителей Западной Индии и Южной Африки [79].

Диагноз устанавливается на основании клинической картины. Наблюдаются чешуйчатые сухие четко очерченные круглые с выступающими волосными фолликулами, но без воспалительной эритемы бляшки, которые могут сливаться. Их размер варьируется (от 1 до 20 см и более), а количество колеблется от одного до нескольких десятков, но редко превышает 100. Лишай ротонда поражает в основном туловище, ягодицы и проксимальные отделы конечностей. Лицо, руки и ноги обычно свободны от высыпаний. У некоторых больных могут наблюдаться сопутствующие поражения кожи в виде вульгарного ихтиоза [80].

Гистопатологические данные носят вспомогательный характер и не являются диагностическими. Как правило, при лишае ротонда наблюдаются ортокератотический или паракератотический гиперкератоз, псориазиформная эпидермальная гиперплазия с относительным очаговым гипогранулезом, повышенная пигментация базальноклеточного слоя и редкий поверхностный периваскулярный воспалительно-клеточный инфильтрат. При ультраструктурном исследовании биоптатов кожи отмечается наличие внутри эпидермиса липидных вакуолей и кристаллоподобных включений. Зернистый слой редуцирован до одного слоя, также наблюдается большое количество цементирующего вещества [81]. Описаны сниженная экспрессия лорикрина и филагрина в участках пораженной кожи, полное отсутствие N-концевого домена профилагрина и уменьшение экспрессии эпидермального филагрина, что также отмечено при вуль-

гарном ихтиозе, атопическом дерматите и вульгарном псориазе [82].

Следует дифференцировать лишай ротонда и отрубевидный, опоясывающий, розовый, белый лишай, эритразму, нуммулярную экзему, грибовидный микоз ранней стадии, фиксированную лекарственную реакцию, фигурную эритему и проказу [83].

Синдром Свита

Синдром Свита, или острый фебрильный нейтрофильный дерматоз, является редким заболеванием из группы нейтрофильных дерматозов. Данная патология характеризуется рецидивирующим течением, внезапным началом на фоне подъема температуры (лихорадки), нейтрофильным лейкоцитозом в крови (наряду с повышением скорости оседания эритроцитов, уровней щелочной фосфатазы и С-реактивного белка), артралгией и появлением болезненных блестящих, несколько отечных эритематозных папул, узлов или бляшек плотной консистенции, сливающихся друг с другом, от розового до красно-фиолетового цвета. Реже наблюдаются пустулы на эритематозном фоне, везикулы или пузыри с напряженной покрышкой и серозно-гнойным содержимым. После вскрытия пузырей или эволюции очагов (изъязвления) образуются язвы, за счет которых клиническая картина высыпаний напоминает гангренозную пиодермию [84]. Высыпания локализуются преимущественно в областях головы, шеи и конечностей. При синдроме Свита, ассоциированном с онкологическими заболеваниями, высыпания становятся более распространенными, а клиническая картина может иметь атипичное течение (множественные пустулезные и пузырьные высыпания).

Патоморфологическая картина синдрома Свита характеризуется выраженным акантозом эпидермиса с экзоцитозом нейтрофильных гранулоцитов в шиповатый слой и формированием внутрироговых микроабсцессов, наличием диффузного нейтрофильного инфильтрата в верхнем слое дермы без признаков первичного лейкоцитокластического васкулита (отсутствуют отложения фибрина и нейтрофилы в стенках сосудов), отеком сосочкового слоя дермы, фрагментацией ядер нейтрофилов. В подкожно-жировой клетчатке также наблюдаются отек и нейтрофильная инфильтрация [3, 85]. Для заболевания характерен феномен патергии, заключающийся в возникновении новых типичных высыпаний в местах повреждения кожного покрова различного характера (биопсия, инъекции, укусы насекомых, проведение лучевой терапии) (рис. 6).

Выделяют 3 вида синдрома Свита:

- 1) идиопатический (классический);
- 2) медикаментозный (индуцированный лекарственными препаратами);
- 3) паранеопластический (ассоциированный с наличием ЗНО) (рис. 7).



Рис. 6. Феномен патергии кожи в области ягодицы в результате необоснованных многократных внутримышечных инъекций антибиотика у ребенка 1 года

Fig. 6. Phenomenon of skin pathergy in the glute area due to unsubstantiated multiple intramuscular antibiotic injection in a 1-year-old child

Идиопатическому синдрому Свита зачастую предшествует инфекция верхних дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта; в ряде случаев он может быть связан с воспалительными заболеваниями кишечника и даже беременностью. В 30 % случаев встречается сочетание этого синдрома с иммунодефицит-

ными состояниями [86]. Более интересующий нас вариант развития синдрома Свита как факультативного паранеопластического дерматоза наблюдается приблизительно в 21 % случаев, при этом примерно в 85 % случаев причиной его возникновения являются гемобластозы: преимущественно острый миелоидный лейкоз



Рис. 7. Тяжелый случай трудно поддающегося лечению распространенного синдрома Свита, ассоциированного с острым миелоидным лейкозом, у ребенка 7 мес

Fig. 7. Severe case of hard to treat advanced Sweet syndrome associated with acute myeloid leukemia in a 7-month-old child

(40 % случаев), реже — лимфома Ходжкина, диффузная В-крупноклеточная лимфома, миелодиспластический синдром, миелофиброз и истинная полицитемия [4, 87, 88]. Оставшиеся 15 % случаев паранеопластической формы данного синдрома приходятся на солидные опухоли, среди которых чаще всего выявляют рак молочной железы, мочевого пузыря и желудочно-кишечного трактов (57 % случаев) [4]. При этом синдром Свита может быть первым признаком еще не диагностированного онкологического заболевания или рецидива ЗНО после проведенного лечения. Также он может появиться на фоне уже установленной злокачественной патологии и указывать на метастазирование опухоли [87].

Следует отметить, что у 50 % пациентов с паранеопластическим синдромом Свита могут встречаться не характерные (атипичные) для классической формы проявления, в том числе внекожные, которые чаще наблюдаются при ассоциации с гематологическими ЗНО, чем при солидных опухолях. К этим проявлениям относят периорбитальные образования, провоцирующие периорбитальный целлюлит, отек языка, эритематозные болезненные бляшки и воспалительные изменения в области лимфедемы после проведения мастэктомии (феномен патергии), а также различные изменения внутренних органов и тканей [89–91].

Таблица 2. Внекожные проявления синдрома Свита

Table 2. Extracutaneous manifestations of Sweet syndrome

Внекожные проявления Extracutaneous sites	Клинические характеристики Clinical characteristics
Опорно-двигательная система Musculoskeletal system	Острый стерильный артрит, артралгии, очаговый асептический остит, пигментный villonodular synovitis, sterile osteomyelitis. Magnetic resonance imaging (T1-/T2-weighted images) show high signal intensity and fasciitis, as well as tendonitis and tenosynovitis
Центральная нервная система Central nervous system	Острый доброкачественный энцефалит, асептический менингит, поражение ствола головного мозга, синдром Гийена—Барре, идиопатический гипертрофический краниальный пахименингит, идиопатическая прогрессирующая двусторонняя нейросенсорная тугоухость, парезы центрального генеза, полинейропатия, психиатрические симптомы Acute benign encephalitis, aseptic meningitis, abnormalities of the brain stem, Guillain-Barré syndrome, idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis, idiopathic progressive bilateral sensorineural hearing loss, central paresis, polyneuropathy, psychiatric syndromes
Желудочно-кишечный тракт Gastrointestinal tract	Признаки выраженного диффузного нейтрофильного воспаления в кишечной стенке, нейтрофильный инфильтрат в подвздошной кишке, панколит (микробиологический посев отрицательный), печеночная портальная триада с нейтрофильным воспалением, повышение печеночных трансаминаз, гепатомегалия, спленомегалия Signs of marked diffuse neutrophilic inflammation in the intestinal wall, neutrophil infiltrate in the ileum, pancolitis (negative microbiological assay), portal triad of the liver with neutrophil inflammation, elevated hepatic transaminase level, hepatomegaly, splenomegaly
Сердечно-сосудистая система Cardiovascular system	Стеноз аорты (сегментарный), аортит, кардиомегалия, окклюзия коронарных артерий, сердечная недостаточность, инфильтрация миокарда нейтрофилами, дилатация сосудов (аорты, брахиоцефального ствола и коронарных артерий) Aortal stenosis (segmental), aortitis, cardiomegaly, coronary artery occlusion, heart failure, neutrophil infiltrate in the myocardia, dilated vascular diseases (aorta, brachycephalic stem and coronary arteries)
Дыхательная система Respiratory system	Пустулы в бронхах с красной каймой и нейтрофильным воспалением, плевральный выпот с большим количеством нейтрофилов, без патологических микроорганизмов, прогрессирующая инфильтрация слизистой оболочки глотки и отек, приводящий к обструкции верхних дыхательных путей Pustules in the bronchi with red border and neutrophil inflammation, pleural effusion with large number of neutrophils without pathologic microorganisms, progressive infiltration of the throat mucosa and edema leading to obstruction of the upper respiratory airways
Орган зрения Visual organ	Блефарит, конъюнктивальные эритематозные поражения с нейтрофильным воспалением, конъюнктивальные кровоизлияния, конъюнктивит, дакриoadenitis, эписклерит, глаукома, иридоциклит, ирит, периокулярный отек, периферический язвенный кератит, васкулит сетчатки, склерит, увеит Blepharitis, conjunctival erythematous abnormalities with neutrophil inflammation, conjunctival hemorrhages, conjunctivitis, dacryoadenitis, episcleritis, glaucoma, iridocyclitis, iritis, periocular edema, peripheral ulcerous keratitis, retinal vasculitis, scleritis, uveitis

Самой распространенной внекожной локализацией синдрома Свита является поражение дыхательной системы. Симптомы варьируют от легкой одышки до острого респираторного дистресс-синдрома. По данным компьютерной томографии отмечаются затемнения по типу «матового стекла» и зоны консолидации. Бронхоскопическая картина позволяет выявить множественные пустулы с изъязвлениями в трахеобронхиальном дереве, а бронхоальвеолярный лаваж характеризуется преобладанием нейтрофилов [92].

Другие наиболее значимые внекожные проявления синдрома Свита представлены в табл. 2.

Поражение глаз при паранеопластической и лекарственно-индуцированной формах синдрома Свита встречается реже, чем при классической форме, тогда как поражение слизистой оболочки рта в виде язв у пациентов с классической формой заболевания, напротив, наблюдается чаще, чем у больных с паранеопластической формой [3].

В случае ассоциированного с ЗНО синдрома Свита у небольшого числа пациентов при патоморфологическом исследовании биоптата кожи выявлено образование инфильтрата, состоящего не только из зрелых полиморфноядерных клеток (характерных для синдрома Свита), но и из лейкоэмических бластов (очаги лейкозной инфильтрации кожи) или незрелых миелоидных клеток-предшественников [93]. Точные патофизиологические механизмы, лежащие в основе паранеопластической формы синдрома Свита, до конца неясны. Немаловажную роль в развитии данной патологии играют гиперпродукция и дисрегуляция провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) [12].

Кроме того, увеличение заболеваемости синдромом Свита наблюдается после предшествующего применения ряда противоопухолевых препаратов, включая полностью транс-ретиноевую кислоту (all-trans retinoic acid, ATRA), ингибиторы протеасом (бортезомиб), гипометилирующие агенты (азациитидин, децитабин), ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб) и леналидомид [91, 94].

Синдром Свита обычно хорошо поддается лечению системными кортикостероидами, независимо от сопутствующего ЗНО, а последующее лечение неоплазии приводит к полной ремиссии заболевания. Лечение данного синдрома, вызванного приемом противоопухолевых препаратов, предполагает отмену или временное прекращение приема лекарственного средства, использование системных кортикостероидов с повторным введением того же противоопухолевого препарата или его замены. Тем не менее одобренных рекомендаций по терапии этого заболевания, связанного с ЗНО, нет.

Заключение

В настоящее время в связи с ростом заболеваемости ЗНО и увеличением их доли в общей структуре смертности населения РФ актуальное значение имеет ранняя диагностика онкологических заболеваний, чему способствует распознавание паранеопластических дерматозов, предшествующих опухолевому процессу или протекающих одновременно с ним. Кожные проявления злокачественной опухоли могут быть крайне разнообразными, поэтому клиницисты должны знать основные, наиболее типичные ПД, чтобы вовремя заподозрить ЗНО и провести тщательное обследование пациента с целью его выявления и назначения противоопухолевого лечения. В долгосрочной перспективе это может улучшить прогноз и показатели выживаемости больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Khoschbin T., Loser C., Dippel E. Paraneoplastic skin diseases. *Internist* 2019;60(8):775–82. DOI: 10.1007/s00108-019-0636-1
2. Didona D., Fania L., Didona B. et al. Paraneoplastic dermatoses: a brief general review and an extensive analysis of paraneoplastic pemphigus and paraneoplastic dermatomyositis. *Int J Mol Sci* 2020;21(6):2178. DOI: 10.3390/ijms21062178
3. Cohen P.R., Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts. *Int J Dermatol* 2003;42(10):761–78. DOI: 10.1046/j.1365-4362.2003.01891.x
4. Silva J.A., Mesquita Kde C., Igreja A.C. et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. *An Bras Dermatol* 2013;88(1):9–22. DOI: 10.1590/s0365-05962013000100001
5. Brunsting L.A., Goeckerman W.H., O'Leary P.A. Pyoderma (echthyma) gangrenosum: clinical and experimental observations in five cases occurring in adults. *Arch Derm Syphilol* 1930;22(4):655–80. DOI: 10.1001/archderm.1930.01440160053009
6. Powell F.C., O'Kane M. Management of pyoderma gangrenosum. *Dermatol Clin* 2002;20(2):347–55. DOI: 10.1016/s0733-8635(01)00029-8
7. Powell F.C., Su W.P., Perry H.O. Pyoderma gangrenosum: classification and management. *J Am Acad Dermatol* 1996;34(3):395–409. DOI: 10.1016/s0190-9622(96)90428-4
8. Pereira N., Brites M.M., Goncalo M. et al. Pyoderma gangrenosum – a review of 24 cases observed over 10 years. *Int J Dermatol* 2013;52(8):938–45. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2011.05451
9. Tolkachjov S.N., Fahy A.S., Wetter D.A. et al. Postoperative pyoderma gangrenosum (PG): the Mayo Clinic experience of 20 years from 1994 through 2014. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(4):615–22. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.06.054
10. Allen C.P., Hull J., Wilkinson N. et al. Paediatric pyoderma gangrenosum with splenic and pulmonary. *Pediatr Dermatol* 2013;30(4):497–9. DOI: 10.1111/pde.12138

11. Braswell S., Kostopoulos T., Ortega-Loayza A. Pathophysiology of pyoderma gangrenosum (PG): an updated review. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(4):691–8. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.06.021
12. Marzano A.V., Fanoni D., Antiga E. et al. Expression of cytokines, chemokines and other effector molecules in two prototypic autoinflammatory skin diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome. *Clin Exp Immunol* 2014;178(1):48–56. DOI: 10.1111/cei.12394
13. Su W.P., Davis M.D., Weenig R.H. et al. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol* 2004;43(11):790–800. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2004.01218.x
14. Weenig R.H., Davis M.D.P., Dahl P.R. et al. Skin ulcers misdiagnosed as pyoderma gangrenosum. *N Engl J Med* 2002;347(18):1412–8. DOI: 10.1056/NEJMoa013383
15. Gameiro A., Pereira N., Cardoso J. et al. Pyoderma gangrenosum: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015;8: 285–93. DOI: 10.2147/CCID.S61202
16. Weizman A., Huang B., Targan S. et al. Pyoderma gangrenosum among patients with inflammatory bowel disease: a descriptive cohort study. *J Cutan Med Surg* 2015;19:125–31.
17. Clark L.G., Tolkachjov S.N., Bridges A.G. et al. Pyostomatitis vegetans (PSV)-pyodermitis vegetans (PDV): a clinicopathologic study of 7 cases at a tertiary referral center. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(3):578–84. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.03.047
18. Schoch J.J., Tolkachjov S.N., Cappel J.A. et al. Pediatric pyoderma gangrenosum: a retrospective review of clinical features, etiologic associations, and treatment. *Pediatr Dermatol* 2017;34(1):39–45. DOI: 10.1111/pde.12990
19. Madkaikar M., Italia K., Gupta M. et al. Leukocyte adhesion deficiency-I with a novel intronic mutation presenting with pyoderma gangrenosum-like lesions. *J Clin Immunol* 2015;35(4):431–4. DOI: 10.1007/s10875-015-0155-3
20. Kechichian E., Haber R., Mourad N. et al. Pediatric pyoderma gangrenosum: a systematic review and update. *Int J Dermatol* 2017;56(5):486–95. DOI: 10.1111/ijd.13584
21. Landis E.T., Taheri A., Jorizzo J.L. Gulliver's sign: a recognizable transition from inflammatory to healing stages of pyoderma gangrenosum. *J Dermatolog Treat* 2015;26(2):171–2. DOI: 10.3109/09546634.2014.883061
22. Rajan N., Das S., Taylor A. et al. Idiopathic infantile pyoderma gangrenosum with stridor responsive to infliximab. *Pediatr Dermatol* 2009;26(1):65–9. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2008.00825.x
23. Deregnaucourt D., Buche S., Coopman S. et al. Pyoderma gangrenosum with lung involvement treated with infliximab. *Ann Dermatol Vénereol* 2013;140(5):363–6. DOI: 10.1016/j.annder.2013.01.428
24. Miller J., Yentzer B.A., Clark A. et al. Pyoderma gangrenosum: a review and update on new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(4):646–54. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.05.030
25. Mendez E.P., Liptonn R., Ramsey-Goldman R. et al. US Incidence of juvenile dermatomyositis, 1995–1998: results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases registry. *Arthritis Rheum* 2003;49(3):300–5. DOI: 10.1002/art.11122
26. Rider L.G., Nistala K. The juvenile idiopathic inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical and autoantibody phenotypes, and outcomes. *J Intern Med* 2016;280(1):24–38. DOI: 10.1111/joim.12444
27. Morris P., Dare J. Juvenile dermatomyositis as a paraneoplastic phenomenon: an update. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32(3):189–91. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3181bf29a2
28. Reed A.M., Pachman L., Ober C. Molecular genetic studies of major histocompatibility complex genes in children with juvenile dermatomyositis: increased risk associated with HLA-DQA1*0501. *Hum Immunol* 1991;32(4):235–40. DOI: 10.1016/0198-8859(91)90085-n
29. Mamurova G., Rider L.G., Ehrlich A. et al. Environmental factors associated with disease flare in juvenile and adult dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(8):1342–7. DOI: 10.1093/rheumatology/kex162
30. Bowles N.E., Dubowitz V., Sewry C.A., Archard L.C. Dermatomyositis, polymyositis, and Coxsackie-B-virus infection. *Lancet* 1987;1(8540):1004–7. DOI: 10.1016/s0140-6736(87)92271-9
31. Kwa M.C., Silverberg J.I., Ardan K. Inpatient burden of juvenile dermatomyositis among children in the United States. *Pediatr Rheumatol Online J* 2018;16(1):70. DOI: 10.1186/s12969-018-0286-1
32. Wienke J., Deakin C.T., Wedderburn L.R. et al. Systemic and tissue inflammation in juvenile dermatomyositis: from pathogenesis to the quest for monitoring tools. *Front Immunol* 2018;9:2951. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02951
33. Papadopoulou C., McCann L.J. The vasculopathy of juvenile dermatomyositis. *Front Pediatr* 2018;6:284. DOI: 10.3389/fped.2018.00284
34. Bohan A., Peter J.B. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292(7):344–7. DOI: 10.1056/NEJM197502132920706
35. Ponzi A., Constantin T., Garami M. et al. Cancer-associated myositis: clinical features and prognostic signs. *Ann NY Acad Sci* 2005;1051:64–71. DOI: 10.1196/annals.1361.047
36. Buchbinder R., Forbes A., Hall S. et al. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. *Ann Intern Med* 2001;134(12): 1087–95. DOI: 10.7326/0003-4819-134-12-200106190-00008
37. Chen Y.J., Wu C.Y., Shen J.L. Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study. *Br J Dermatol* 2001;144(4):825–31. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2001.04140.x
38. Buchbinder R., Hill C.L. Malignancy in patients with inflammatory myopathy. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4(5):415–26. DOI: 10.1007/s11926-002-0087-9
39. Bernard P., Bonnetblanc J.M. Dermatomyositis and malignancy. *J Invest Dermatol* 1993;100(1):128–32. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12356956
40. Cleary M.L., Nalesnik M.A., Shearer W.T. et al. Clonal analysis of transplant-associated lymphoproliferations based on the structure of the genomic termini of the Epstein-Barr virus. *Blood* 1988;72(1):349–52.
41. Kamel O.W., van de Rijn M., LeBrun D.P. et al. Lymphoid neoplasms in patients with rheumatoid arthritis and dermatomyositis: frequency of Epstein-Barr virus and other features associated with immunosuppression. *Hum Pathol* 1994;25(7):638–43. DOI: 10.1016/0046-8177(94)90295-x
42. Naschitz J.E. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13(1):62–6. DOI: 10.1097/00002281-200101000-00010
43. Stockton D., Doherty V.R., Brewster D.H. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and followup implications: a Scottish population-based cohort study. *Br J Cancer* 2001;85(1):41–5. DOI: 10.1054/bjoc.2001.1699
44. Young G., Toretsky J.A., Campbell A.B. et al. Recognition of common childhood malignancies. *Am Fam Physician* 2000;61(7):2144–54.
45. Swafford C., Roach E.S. Juvenile dermatomyositis and the inflammatory myopathies. *Semin Neurol* 202040(3):342–8. DOI: 10.1055/s-0040-1705120
46. Anhalt G.J., Kim S.C., Stanley J.R. et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990;323(25):1729–35. DOI: 10.1056/NEJM199012203232503
47. Nguyen V.T., Ndoye A., Bassler K.D. et al. Classification, clinical manifestations, and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: a reappraisal of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 2001;137(2):193–206.
48. Solimani F., Maglie R., Pollmann R. et al. Thymoma-associated paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome-from pemphigus to lichenoid dermatitis. *Front Immunol* 2019;10:1413. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01413
49. Kim J.H., Kim S.C. Paraneoplastic pemphigus: paraneoplastic autoimmune disease of the skin and mucosa. *Front Immunol* 2019;10:1259. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01259
50. Mimouni D., Anhalt G.J., Lazarova Z. et al. Paraneoplastic pemphigus in children and adolescents. *Br J Dermatol* 2002;147(4):725–32. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2002.04992.x
51. Paolino G., Didona D., Magliulo G. et al. Paraneoplastic pemphigus: insight into the autoimmune pathogenesis, clinical features and therapy. *Int J Mol Sci* 2017;18(12):2532. DOI: 10.3390/ijms18122532
52. Lambert J., Bracke S., van Roy F. et al. Serum plakophilin-3 autoreactivity in paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 2010;163(2):630–2. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.09845.x

53. Zimmermann J., Bahmer F., Rose C. et al. Clinical and immunopathological spectrum of paraneoplastic pemphigus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8(8):598–606. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2010.07380.x
54. Numata S., Teye K., Tsuruta D. et al. Anti-alpha-2-macroglobulin-like-I autoantibodies are detected frequently and may be pathogenic in paraneoplastic pemphigus. *J Investig Dermatol* 2013;133(7):1785–93. DOI: 10.1038/jid.2013.65
55. Reich K., Brinck U., Letschert M. et al. Graft-versus-host disease-like immunophenotype and apoptotic keratinocyte death in paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 1999;141(4):739–46. DOI: 10.1046/j.1365-2133.1999.03123.x
56. Cummins D.L., Mimouni D., Tzu J. et al. Lichenoid paraneoplastic pemphigus in the absence of detectable antibodies. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(1):153–9. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.06.007
57. Wang D., Chong V.C., Chong W.S., Oon H.H. A review on pityriasis rubra pilaris. *Am J Clin Dermatol* 2018;19(3):377–90. DOI: 10.1007/s40257-017-0338-1
58. Griffiths W.A. Pityriasis rubra pilaris. *Clin Exp Dermatol* 1980;5:105–12.
59. Auffret N., Quint L., Domart P. et al. Pityriasis rubra pilaris in a patient with human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1992;27(2 Pt. 1):260–1. DOI: 10.1016/s0190-9622(08)80734-7
60. Lamberg O., Cao S., Sabater-Geib S. et al. A case of recurrent and paraneoplastic pityriasis rubra pilaris. *JAAD Case Rep* 2021;12:74–6. DOI: 10.1016/j.jcdr.2021.04.025
61. Richey P.M., Fairley J.A., Stone M.S. Transformation from pityriasis rubra pilaris to erythema gyratum repens-like eruption without associated malignancy: a report of 2 cases. *JAAD Case Rep* 2018;4(9):944–6. DOI: 10.1016/j.jcdr.2018.07.009
62. Hsu Y.S., Lien G.S., Lai H.H. et al. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) with adenocarcinoma of the colon: report of a case and review of the literature. *J Gastroenterol* 2000;35(6):460–4. DOI: 10.1007/s005350070092
63. Akyani M., Mansouri P., Taheri A., Asadi Kani Z. Paraneoplastic acrokeratosis (Bazex syndrome) associated with breast cancer. *Klin Exp Dermatol* 2004;29:429–30. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2004.01540.x
64. Wu S.L., Bai J.G., Xu J. et al. Necrolytic migrating erythema as the first manifestation of a neuroendocrine tumor of the pancreas. *World J Surg Oncol* 2014;12:220. DOI: 10.1186/1477-7819-12-220
65. Tierney E.P., Badger J. Etiology and pathogenesis of necrolytic migrating erythema: literature review. *MedGenMed* 2004;6(3):4.
66. Al-Fauri A., Ajarma K., Algazawi S. et al. Glucagonoma and glucagonoma syndrome: a disease report with an overview of recent advances in management. *Case Rep Surg* 2016;2016:1484089. DOI: 10.1155/2016/1484089
67. Teixeira R.S., Niko M.M., Gideti A.S. Necrolytic migrating erythema associated with glucagonoma: a report on 2 cases. *Clinics (Sao Paulo)* 2008;63(2):267–70. DOI: 10.1590/s1807-59322008000200016
68. Asri H., Suali M. Leser-trélat sign: think about lung adenocarcinoma. *Pan Afr Med J* 2018;30:270. DOI: 10.11604/pamj.2018.30.270.16337
69. West L., Carlson M., Wallis L., Goff H.V. A sign of Leser-Trelat and malignant black acanthosis associated with carcinoma of the fallopian tubes. *Obstetrics Gynecol* 2018;132(5):1116–9. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002920
70. Pipkin V.A., Lio P.A. Skin manifestations of malignant neoplasms of internal organs: review. *Dermatol Wedge* 2008;26(1):1–15. DOI: 10.1016/j.det.2007.08.002
71. Kimayi-Asadi A., Kotcher L.B., Jih M.H. Molecular foundations of hereditary palmar-plantar keratodermy. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(3):327–43. DOI: 10.1067/mjd.2002.124814
72. Chamcheu J.C., Siddiqui I.A., Syed D.N. et al. Keratin gene mutations in human skin diseases and its appendages. *Arch Biochim Biophys* 2011;508(2):123–37. DOI: 10.1016/j.abb.2010.12.019
73. Avshalumova L., Fabrikant J., Koriakos A. Review of skin diseases associated with mutations of the connexin gene. *Int J Dermatol* 2014;53(2):192–205. DOI: 10.1111/jid.12062
74. Gedike M.M., Traupe H., Fischer B. et al. On the characteristics of palmar-plantar keratoderma caused by mutation with enhanced loricrin function: family analysis and literature review. *Br J Dermatol* 2006;154(1):167–71. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06995.x
75. Lai-Cheong J.E., Sethuraman G., Ramam M. et al. Recurrent heterozygous missense mutation. p.Gly573Ser in the TRPV3 gene in an Indian boy with sporadic Olmsted syndrome. *Br J Dermatol* 2012;167(2):440–2. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.11115.x
76. Badri T., Hafsi W. Pityriasis rotunda. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459240>
77. Al-Refu K., Al-Tarawneh A., Odeibat H. Pityriasis rotunda. A clinical study in Jordan: experience of 10 years. *Int J Dermatol* 2018;57(7):759–62. DOI: 10.1111/jid.13994
78. Friedmann A.C., Ameen M., Swale V.J. Familial pityriasis rotunda in black-skinned patients; a first report. *Brit J Dermatol* 2021;156(6):1365–7. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.07874.x
79. Fuller L.C., Higgins E.M. Racial influences on skin disease. In: Rook's textbook of dermatology. Ed. by Griffiths C.E.M., Barker J., Bleiker T.O. et al. 9th edn. 2017.
80. Wick M.R., Patterson J. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Semin Diagn Pathol* 2019;36(4):211–28. DOI: 10.1053/j.semdp.2019.01.001
81. Bonito F., Costin A., Cunha H., Bártolo E. Pityriasis rotunda. *Australas J Dermatol* 2020;61(3):275–6. DOI: 10.1111/ajd.13261
82. Suzuki Y., Aoshima M., Fujiyama T. et al. Pityriasis rotunda associated with acute myeloid leukemia. *J Dermatol* 2018;45(1):105–6. DOI: 10.1111/1346-8138.13802
83. Riley C.A., Badri T., Hafsi W. Pityriasis Rotunda. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
84. Косарева И.Н., Шабалин А.Р., Епишева Н.Н. Синдром Свита. Клиническая дерматология и венерология 2014;12(4):18–21. Kosareva I.N., Shabalin A.R., Episheva N.N. Sweet's syndrome. Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya = Clinical Dermatology and Venereology 2014;12(4):18–21. (In Russ.).
85. Halpern J., Salim A. Pediatric Sweet syndrome: case report and literature review. *Pediatr Dermatol* 2009;26:452–7.
86. García-Romero M.T., Ho N. Pediatric Sweet syndrome. A retrospective study. *Int J Dermatol* 2015;54(5):518–22. DOI: 10.1111/jid.12372
87. Cunha D.G., Campos-do-Carmo G., Marujo J.M., Verardino G.C. Paraneoplastic Sweet's syndrome. *An Bras Dermatol* 2018;93(4):576–8. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20187353
88. Gille J. Sweet's syndrome as initial presentation of diffuse large B-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(2):11–3. DOI: 10.1067/mjd.2002.104970
89. Morgan K.W., Callen J.P., Kentucky L. Sweet's syndrome in acute myelogenous leukemia presenting as periorbital cellulitis with an infiltrate of leukemic cells. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(4):590–5. DOI: 10.1067/mjd.2001.119032
90. Bamelis M., Boyden B., Sente F. et al. Sweet's syndrome and acute myelogenous leukemia in a patient who presented with a sudden massive swelling of the tongue. *Dermatology* 1995;190(4):335–7. DOI: 10.1159/000246736
91. García-Río I., Pérez-Gala S., Aragüés M. et al. Sweet's syndrome on the area of postmastectomy lymphoedema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(4):401–5. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.01460.x
92. Shugarman I.L., Schmit J.M., Sbicca J.A. et al. Easily missed extracutaneous manifestation of malignancy associated Sweet's syndrome: systemic inflammatory response syndrome. *J Clin Oncol* 2011;29(24):702–5. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.3540
93. Paydas S., Sahin B., Zorludemir S. Sweet's syndrome accompanying leukaemia: seven cases and review of the literature. *Leuk Res* 2000;24(1):83–6. DOI: 10.1016/s0145-2126(99)00140-x
94. Arun B., Berberian B., Azumi N. et al. Sweet's syndrome during treatment with all-trans retinoic acid in a patient with acute promyelocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1998;31:613–5. DOI: 10.3109/10428199809057622

Вклад авторов

Т.Т. Валиев, Т.С. Бelysheva, Д.И. Софронов, Ю.Е. Рябухина, М.И. Савельева, П.А. Зейналова: обзор литературы по теме статьи, анализ данных, написание текста статьи, редактирование;

Н.Н. Мурашкин, Р.А. Иванов: обзор литературы по теме статьи, анализ данных, написание текста статьи, редактирование, предоставление результатов собственных клинических наблюдений, иллюстрирующих описанные в статье патологические состояния.

Authors' contribution

T.T. Valiev, T.S. Belysheva, D.I. Sofronov, Yu.E. Ryabukhina, M.I. Savelyeva, P.A. Zeynalova: literature review on the subject of the article, data analysis, scientific conception formation, article text writing, editing;

N.N. Murashkin, R.I. Ivanov: literature review on the subject of the article, data analysis, article writing, editing, presenting a results of own clinical cases for pathological condition illustration.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.Н. Мурашкин / N.N. Murashkin: <https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Т.С. Бelysheva / T.S. Belysheva: <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

Р.А. Иванов / R.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

Д.И. Софронов / D.I. Sofronov: <https://orcid.org/0000-0001-9557-3685>

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>

М.И. Савельева M.I. Savelyeva: <https://orcid.org/0000-0002-2373-2250>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 14.11.2023. **Принята к публикации:** 17.12.2023.

Article submitted: 14.11.2023. **Accepted for publication:** 17.12.2023.