
Р.А. Раводин Р.А.¹, М.В. Устинов², О.С. Шевченко³

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург.

²Медицинский учебно-научный клинический центр МО РФ им. П.В. Мандрыка, г. Москва

³МБУЗ ЦБЛР им. И.Н. Юдченко, г. Санкт-Петербург.

Erythroderma: modern problems of the daignosis and the treatment

¹, M.V. Ustinov², O.S. Shevchenko³

¹S.M. Kirov's Military Medical Academy, Sankt-Petersburg

²P.V. Mandryka's Medical Education and Scientific Clinical center of Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow

³Municipal budget health facility "I.N. Yudchenko's Central Hospital Lomonosov district", Sankt-Petersburg

Аннотация

В настоящее время нет единого определения термина «эритродермия». Различные авторы подразумевают под ним распространенное поражение кожи различной этиологии. Vonderheid E.C. (2002) считает, что эритродермия – болезненное состояние, характеризующееся диффузным покраснением и шелушением (или без него) более чем 80% поверхности кожного покрова [1]. Berth-Jones J. (2010) дает несколько иное определение: «Эритродермия – термин, использующийся для обозначения любого воспалительного заболевания кожи, поражающего более 90% поверхности кожного покрова» [2]. Большинство авторов сходятся на том, что это угрожающее жиз-

ни состояние с высокой летальностью. Частота летальных исходов колеблется от 18% до 64% [3, 4, 5]. При «злокачественной эритродермии», связанной с раком внутренних органов или Т-клеточной лимфомой кожи высокая летальность объясняется основным заболеванием. В то же время, по данным V. Sigurdsson (1996), продолжительность жизни мужчин с «доброкачественной эритродермией» значительно ниже, чем в общем в популяции. Причинами повышенной летальности данной категории больных являются различные осложнения: пневмония, сердечная недостаточность, сепсис, а также последствия кортикостероидной терапии [6; 7].

Частота эритродермий, по данным зарубежных исследований, составляет от 0,9 до 71 пациента на 100 000 тыс. населения в год [8, 9]. Группу риска, по данным различных литературных источников, составляют пациенты старше 50 лет. Соотношение мужчин и женщин колеблется от 2:1 до 4:1 [6, 7, 10].

В начале 20 века Брок предложил разделять эритродермии на первичные и вторичные. В отдельную группу он выделил эритродермии при злокачественных заболеваниях кроветворных органов [11]. Первичные эритродермии возникают на изначально неизменной коже, тогда как вторичные – на фоне предшествующих воспалительных дерматозов (псориаза, экземы и др.). Причины первичных эритродермий выявить в большинстве случаев не удаётся. В последние годы классификация Брока используется всё реже в связи с прогрессом диагностических возможностей и уточнением этиологии эритродермий. Последняя очень разнообразна и включает в себя различные воспалительные дерматозы (экзему, атопический дерматит, псориаз, красный отрубевидный волосяной лишай Девержи и др.), медикаменты, продукты питания, опухоли внутренних органов, Т-клеточную лимфому кожи и другие заболевания. Это даёт повод некоторым авторам в зависимости от прогноза выделять доброкачественные (воспалительные) и злокачественные эритродермии, представленные в основном Т-клеточной лимфомой кожи [9, 12] (рис. 1-2, см. обложку). Когда установить причину эритродермии не представляется возможным, тогда говорят об идиопатической форме, на долю которой приходится от 7% до 33% всех случаев [9] (рис. 3).

У более чем 50% пациентов эритродермия связана обострением экземы, атопического дерматита или псориаза [2, 7]. Этиологической диагностике эритродермии в таких случаях помогает тщательный сбор анамнеза заболевания. При этом непосредственными причинами развития эритродермии являются следующие: раздражающая наружная терапия, быстрое снижение дозы или отмена глюкокортикостероидов (цитостатиков), назначение ряда препаратов (например, антималярийных препаратов при псориазе), нерациональная фототерапия и другие [2, 10, 13, 14]. Примерно в 10-15% случаев эритродермия обусловлена приемом медикаментов (практически любых) и

продуктов питания [2, 9] (рис. 4-6), нередко в этом случае она обозначается как аллергическая форма эритродермии. Другой причиной развития эритродермии является Т-клеточная лимфома кожи, включающая в себя в зависимости от клинической картины и лабораторных данных две нозологические формы: 1) синдром Сезари и 2) эритродермическую форму грибовидного микоза [9, 15]. Синдром Сезари – эритродермическая Т-клеточная лимфома кожи с лейкемизацией. Морфологической основой данного синдрома является моноклоновая пролиферация атипичных Т-лимфоцитов, первично возникающая в коже. В крови таких больных обнаруживаются атипичные клетки с ядрами очень неправильной формы (клетки Сезари). Гематологические изменения при синдроме Сезари включают следующее: 1) абсолютное число клеток Сезари более 1000 клеток/мм³; 2) соотношение CD4/CD8 \geq 10; 3) CD7-фенотип (более 40%); 4) увеличенное количество лимфоцитов в крови с Т-клоновой пролиферацией, определяемой ПЦР [1, 9, 16]. Эритродермическая форма грибовидного микоза развивается из типичных клинических проявлений последнего или *de novo* и характеризуется отсутствием лейкоцитарных изменений в крови. Прогноз при эритродермической форме грибовидного микоза и синдроме Сезари определяется темпом опухолевой прогрессии и возможностью развития осложнений, перечисленных ранее. Паранеопластическая эритродермия развивается на фоне рака внутренних органов и встречается реже эритродермических форм Т-клеточной лимфомы кожи. При этом паранеопластические высыпания в виде диффузного покраснения кожного покрова могут развиваться до появления неоплазии, одновременно или позже. Наиболее часто паранеопластическая эритродермия развивается при раке легких, пищевода, гортани, молочной железы, простаты, щитовидной железы, желудка и кишечника. Клинической особенностью паранеопластической эритродермии является выраженный зуд и рефрактерность к проводимой терапии [10].

Другими возможными и менее частыми причинами развития эритродермии являются листовидная пузырчатка, красный отрубевидный лишай Девержи, норвежская чесотка, дерматомиозит и реже – другие дерматозы.

Патогенез эритродермий остаётся малоизученным, поскольку отсутствуют четкие представления о патогенезе. *Immunopathology, Allergology and Infectology, 2014, № 11*

ответ на вопрос: «Каким образом столь разные этиологические факторы могут вызывать одинаковую реакцию кожи в виде эритродермии?».

По мнению ряда авторов, патогенез эритродермий, несмотря на многообразие вызывающих их причин, во многом сходен и напоминает реакцию «трансплантат против хозяина» [10, 17]. Родин Ю.А. (1969) при гистологическом исследовании биоптатов кожи у больных вторичными эритродермиями обнаруживал признаки аллергической реакции гиперчувствительности замедленного типа [18]. О патогенетическом сходстве эритродермий свидетельствует работа V. Sigurdsson et al. (2000), показавшая приблизительно одинаковое повышение уровня молекул адгезии (молекул межклеточной и сосудистой адгезии первого типа и E-селектина) у пациентов с эритродермиями различной природы [19]. В то же время данные M. T. Fierro et al. (2006) по оценке цитокинового профиля у больных эритродермиями выявили преобладание цитокинового профиля Th-2 у пациентов с синдромом Сезари и активацию цитокинов Th-1 и Th-2 у пациентов с воспалительными эритродермиями, что может свидетельствовать о некоторых патогенетических различиях доброкачественных и злокачественных эритродермий [12]. В другой своей работе тот же автор указывал на экспрессию CD27 антигена на поверхности лимфоцитов периферической крови у больных с синдромом Сезари, отсутствующую при воспалительных эритродермиях [21]. Другие исследователи также определяли повышение уровня ИЛ-4 при синдроме Сезари и эритродермической форме грибвидного микоза [20, 22]. Повышение уровня IgE отмечено при многих, этиологически различных, вариантах эритродермий, однако механизмы этого повышения могут различаться [9, 17]. Полагают, что патогенезу эритродермий могут участвовать суперантигены *Staphylococcus aureus*, поскольку колонизация кожи золотистым стафилококком отмечена у 83% пациентов с эритродермией и носительство – у 17% [23]. При эритродермии увеличена частота митозов базальных клеток и их трансэпидермальный транзит, что клинически сопровождается выраженным шелушением [9]. Причины такой активации базальных кератиноцитов не совсем понятны.

У пациентов с эритродермиями наблюдаются сходные изменения лабораторных показателей крови: лейкоцитоз, лимфоцитоз, эози-

нофилия, анемия, повышенная СОЭ, высокий уровень IgE, гипопропротеинемия, повышение уровня креатинина и мочевой кислоты, а также CD4+лимфоцитопения (в отсутствие ВИЧ-инфекции) [6, 7, 10, 24]. Системные метаболические нарушения, наблюдаемые при большинстве эритродермий, во многом одинаковы. Повышенная перфузия кожи и депонирование в ней крови нередко приводят к развитию сердечной недостаточности, особенно у пожилых пациентов с отягощенным кардиологическим анамнезом [25]. Нередко у больных с эритродермиями наблюдается рост суммарной коагуляционной активности, что сопровождается тромбозами поверхностных вен [10]. Вазодилатация и повышение проницаемости сосудистой стенки дермальных сосудов вызывают выраженную потерю тепла, жидкости и электролитов, что сопровождается повышением основного обмена. При этом пациенты не могут адекватно реагировать на изменения температуры окружающей среды, напоминая пойкилодермических животных. Потеря жидкости и повышение основного обмена вызывают дегидратацию. Выраженное шелушение приводит к значительным потерям белка (до 9 г/м²), вплоть до гипоальбуминемии [2, 26]. Нередко у таких пациентов развивается анемия, выраженные отеки, нефропатия, острая почечная недостаточность, гепатоспленомегалия, острый респираторный дистресс-синдром взрослых и инфекционные осложнения [7, 18]. Развитие инфекционных осложнений связано не только со снижением барьерной функции кожи, но и, как показала работа N.S. Tomi et al. (2005), с её колонизацией *S. aureus* [23]. Нередко при эритродермии увеличиваются паховые и подмышечные лимфатические узлы (так называемый дерматопатический лимфаденит), что является реакцией на распространённое воспаление кожи или следствием метастазирования при эритродермических формах Т-клеточной лимфомы кожи [10].

Базируется на уточнении этиологической причины эритродермии и сводится к поиску ответа на вопрос: воспалительная это эритродермия или злокачественная. Среди злокачественных эритродермий преобладают эритродермическая форма грибвидного микоза и синдром Сезари, поэтому их ранняя диагностика очень важна. Она основана на тщательном изучении

анамнеза и данных гистологического исследования кожи, нередко многократного [27]. У 50% пациентов наблюдаемые гистопатологические изменения не позволяют установить этиологию эритродермии [9]. В таких случаях диагностике могут помочь клиническое исследование крови, ПЦР-анализ генов Т-клеточных рецепторов в мазках периферической крови и в биоптатах кожи, а также иммунофенотипирование. Однако диагностическая ценность перечисленных методов окончательно не установлена. По данным N. Cordel et al. (2005), ПЦР биоптатов пораженной кожи позволяет повысить чувствительность гистологического метода с 62% до 87% при диагностике эритродермических форм Т-клеточной лимфомы кожи, что согласуется с результатами других исследователей [28].

Большей части пациентов с эритродермией рекомендовано стационарное лечение из-за опасности развития осложнений. Они нуждаются в палатном режиме и должны избегать как переохлаждений, так и перегревания, что в условиях отечественных стационаров редко принимается во внимание. В России таким больным, как правило, в качестве основной (базовой) терапии назначают глюкокортикостероиды и/или цитостатики внутрь или внутривенно [10, 29]. Из глюкокортикостероидов предпочтение отдают преднизолону и триамцинолону, а из цитостатиков – метотрексату, реже используют проспидин и циклоспорин. Преднизолон, как правило, назначают в дозе 30-40 мг с последующим постепенным её снижением до 10-15 мг. На этой дозировке подключают цитостатики (особенно при эритродермической форме грибковидного микоза), что даёт возможность получить более стойкий терапевтический эффект и снизить дозу гормонов до 5-7 мг. Некоторые авторы рекомендуют назначать наряду с традиционной терапией экстракорпоральную гемокоррекцию и фотохимиотерапию [30, 31]. Наружной терапии при этом отводится вспомогательная роль, а патогенетическая терапия практически не проводится. В составе наружной терапии используют смягчающие (борный вазелин, персиковое масло) и противовоспалительные средства (кольд-крем, глюкокортикостероидные кремы и мази) [10].

За рубежом большое внимание уделяется мониторингованию водной нагрузки и элект-

ролитного баланса, коррекции нарушений белкового обмена и нормализации терморегуляции, а также адекватной наружной терапии смягчающими и легкими противовоспалительными кремами. Внутрь рекомендуется назначать антигистаминные препараты 1-го поколения в качестве противозудных и седативных средств. Многие зарубежные дерматологи даже в случаях тяжелых и торпидно протекающих эритродермий избегают системного назначения глюкокортикостероидных гормонов, объясняя это опасностью задержки жидкости, развития сахарного диабета и присоединения вторичной инфекции, а также тем, что стероиды способны провоцировать пустулёзные высыпания, например, при псориазической эритродермии [2, 32]. В таких случаях они отдают предпочтение метотрексату, циклоспорину и ацитретину. В последнее время появились сообщения об эффективности инфликсимаба при псориазической эритродермии. Нередко ими также назначается системная антибиотикотерапия, поскольку, по данным ряда исследователей, колонизация кожи *S. aureus* способна провоцировать и поддерживать эритродермию [32]. При эритродермических формах Т-клеточной лимфомы кожи рекомендуются PUVA, облучение пучками быстрых электронов, интерферон- α , ретиноиды (бексаротен), экстракорпоральная фотохимиотерапия и в тяжелых случаях - системная химиотерапия [9].

Эритродермия – сравнительно мало изученное угрожающее жизни состояние, характеризующееся диффузным покраснением и распространённым шелушением практически всего кожного покрова. Поскольку в настоящее время отсутствуют четкие критерии определения понятия «эритродермия», то его основным диагностическим признаком является площадь поражения кожи (80% или 90%). На наш взгляд, такая трактовка носит поверхностный и односторонний характер, не позволяя дифференцировать данное состояние с универсальными дерматозами, которые также могут занимать 80% и 90% площади поверхности кожного покрова, но отличаются доброкачественным течением. Высокая летальность больных с эритродермиями может быть связана как с основным заболеванием, послужившим причиной развития данного состояния,

так и с характером возникающих метаболических расстройств.

В России частота встречаемости эритродермий, как и их этиологическая структура не изучались. Известно, что группу риска составляют в основном мужчины старше 50 лет, другие предрасполагающие факторы не исследованы.

Отсутствуют четкие алгоритмы ранней диагностики эритродермических форм Т-клеточной лимфомы кожи.

Не исследован иммунопатогенез эритродермий, предполагается, что в основе развития эритродермий может лежать реакция гиперчувствительности замедленного типа. Патогенез эритродермий также остаётся малоизученным, в значительной степени определяя клинический исход заболевания. Не разработаны критерии оценки тяжести состояния больных с эритродермиями. Изме-

нения гомеостаза при эритродермиях нуждаются в дальнейшем изучении с целью выработки единых подходов к их коррекции в нашей стране и за рубежом. Неизвестно, насколько обосновано системное назначение глюкокортикостероидов, являющихся в России препаратами выбора при лечении таких пациентов. Не определены место и сроки лечения данной категории больных. Эти и другие вопросы требуют дальнейшего уточнения.

Таким образом, изучение эпидемиологии, этиологии, иммунологии и патогенеза эритродермий является актуальной задачей современной медицины.

- Vonderheid E.C. et al. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the international society for cutaneous lymphomas. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 46; 1: 95-106.
- Burns T. et al. *Rook's textbook of dermatology*. 8 ed. Oxford: Willey-Blackwell; 2010; 23.46-23.50.
- Abrahams I., McCarthy J.T., Sanders S.L. 101 cases of exfoliative dermatitis. *Arch. Dermatol.* 1963; 87: 96-101.
- Nicolis G.D., Helwig E.B. Exfoliative dermatitis: a clinicopathologic study of 135 cases. *Arch. Dermatol.* 1973; 108: 788-797.
- Hasan T., Jansen C.T. Erythroderma: a follow-up of fifty cases. *J Am. Acad. Dermatol.* 1983; 8: 836-840.
- Sigurdsson V. et al. Erythroderma: a clinical and follow-up study of 102 patients with special emphasis on survival. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1996; 35; 1: 53-57.
- Rothe M.J, Bernstein M.L, Grant-Kels J.M. Life-threatening erythroderma: diagnosing and treating the "red man". *Clinics in Dermatology* 2005; 23: 206-217.
- Sigurdsson V., Steegmans H.A., Vloten W.A. The incidence of erythroderma: A survey among all dermatologists in The Netherlands. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001; 45; 5: 675-678.
- Wolf K. et al. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7 ed. New York: McGraw-Hill; 2007; 225-232.
- Родионов А.Н. Эритродермическая лимфома кожи. Л.: ВМедА; 1989. 68 с.
- Дарье Ж. Основы дерматологии. Москва-Ленинград.: Государственное издательство; 1930; 141-146.
- Fierro M.T. et al. Expression pattern of chemokine receptors and chemokine release in inflammatory erythroderma and Sezary syndrome. *Dermatology* 2006; 213: 284-292.
- Скрипкин Ю.К. и др. Случай успешного лечения методом фотохимиотерапии псориатической эритродермии, вызванной общим ультрафиолетовым облучением. *Вестн. дерматол. и венерологии* 1982; 9: 40-42.
- Новиков Д.К., Сергеев Ю.В., Новиков П.Д. Сергеев А.Ю. *Лекарственная аллергия*. М.: Национальн-ая академия микологии,- 2001. 330 с.
- Молочков В.А., Ковригина А.М., Овсянникова Г.В. Т-клеточные лимфомы кожи: современные подходы к клинико-морфологической диагностике согласно классификации WHO/EORTC (2006) Часть I. *Рос. журн. кож. и вен. бол.* 2009; 2: 4-15.
- Burg G., Kempf W. *Cutaneous lymphomas*. Taylor & Francis Group; 2005. 556 p.
- Сергеев А.Ю., Караулов А.В., Сергеев Ю.В. *Иммунодерматология: иммунологические основы патогенеза главных воспалительных дерматозов человека*. Иммунопатология, аллергол, инфектол. 2003; 3:10-23.
- Родин Ю.А. Гистологическая реакция замедленного типа при вторичных эритродермиях. *Вестн. дерматол. и венерологии* 1969; 8: 16-19.
- Sigurdsson V. et al. Expression of VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, and P-selectin on endothelium in situ in patients with erythroderma, mycosis fungoides and atopic dermatitis. *J. Cutan. Pathol.* 2000; 27: 436-440.
- Sigurdsson V. et al. Interleukin 4 and interferon-gamma expression of the dermal infiltrate in patients with erythroderma and mycosis fungoides. An immunohistochemical study. *J. Cutan. Pathol.* 2000; 27: 429-435.
- Fierro M.T. et al. Heterogeneity of circulating CD4+ memory T-cell subsets in erythrodermic patients: CD27 analysis can help to distinguish cutaneous T-cell lymphomas from inflammatory erythroderma. *Dermatology* 2008; 216: 213-221.
- Papadavid E. et al. The relevance of peripheral blood T-helper 1 and 2 cytokine pattern in the evaluation of patients

with mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Br. J. Dermatol.* 2003; 148; 4: 709-718.

23. Tomi N.S., Krdnke B., Aberer E. Staphylococcal toxins in patients with psoriasis, atopic dermatitis, and erythroderma, and in healthy control subjects. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 53; 1: 67-72.

24. Morice W.G. et al. A comparison of morphologic features, flow cytometry, TCR-V β analysis, and TCR-PCR in qualitative and qualitative assessment of peripheral blood involvement by Sezary syndrome. *Am. J. Clin. Pathol.* 2006; 125: 364-374.

25. Shuster S. Metabolic and haemodynamic effects of skin disease. *An. Clin. Res.* 1971; 3: 135-142.

26. Worn A.M. et al. Distribution and degradation of albumin in extensive skin disease. *Br. J. Dermatol.* 1981; 104; 4: 389-396.

27. Walsh N.M.G. et al. Histopathology in erythroderma: review of a series of cases by multiple observers. *J. Cutan. Pathol.* 1994; 21: 419-423.

28. Cordel N. et al. Usefulness of cutaneous T-cell clonality analysis for the diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma in patients with erythroderma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2005; 129: 372-376.

29. Ponti R. et al. T-cell receptor gamma gene rearrangement by multiplex polymerase chain reaction/heteroduplex analysis in patients with cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides/Sezary syndrome) and benign inflammatory disease: correlation with clinical, histological and immunophenotypical findings. *Br. J. Dermatol.* 2005; 153; 3: 565-573.

30. Короткий Н.Г., Дворникова Т. В., Уджуху В. Ю. Современные подходы к лечению псориагической эритродермии. *Рос. журн. кож. и венер. болезней;* 2001; 1: 7-14.

31. Сергеев Ю.В. Тридерм: тактика терапии воспалительных дерматозов, обусловленных грибковой и смешанной инфекцией. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2004; №3: 64-73.

32. Revuz J., Roujeau J-C., Kerdel F.A. *Life-threatening dermatoses and emergencies in dermatology.* Berlin: Springer-Verlag; 2009; 79-87.

Сведения об авторах:

Раводин Роман Анатольевич, к.м.н., старший преподаватель кафедры общей и военной эпидемиологии, г. Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д.6.

Контактная информация: 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского д.14, кв. 6.

Домашний тел. 8(812) -275-97-87

Мобильный тел. 8-911-007-57-86

Адрес электронной почты: rracad@mail.ru

Устинов Михаил Владимирович – офицер в распоряжении Начальника центра ФКУ МУНКЦ МО РФ им. П.В. Мандрыка, г. Москва, ул. Большая Оленья, д.8а.

Шевченко Олег Сергеевич, к.м.н., врач-дерматовенеролог МБУЗ ЦБЛР им. И.Н. Юдченко, Санкт-Петербург, Ломоносов г., ул. Еленинская, 13

Поступила 15.01.2014 г.