

Особенности клинико-морфологических и эндокринных сдвигов у больных климактерической кератодермией

Сынах О. К., Федотов В. П.

Запорожский государственный медицинский университет

Цель работы: изучить клинические особенности, гистоморфологическую структуру поражений кожи, а также эндокринологические сдвиги у больных климактерической кератодермией, что позволит расширить познание механизмов развития этого дерматоза. **Материалы.** В 2016 – 2017 гг. под наблюдением пребывало 24 больных климактерической кератодермией за счет активного выявления среди женщин, находящихся в климактерическом периоде. Возраст больных составил 45-60 лет. Давность заболевания варьировала от 4-5 лет до 21 года. В качестве группы сравнения исследовано 34 женщин климактерического периода в возрасте 46-65 лет, но без проявлений кератодермии. Контрольная группа состояла из 36 женщин в возрасте 21-38 лет без проявлений климакса и кератодермии. **Методы:** клинические, гистологические и гистохимические исследования; показатели гормонального спектра крови. **Результаты и обсуждение.** Установлены клинические особенности дерматоза: гиперкератотические папулы, бляшки, трещины – только на ладонях и подошвах без поражения свода и боковых участков; торпидность течения с прогрессированием кожного процесса. Выявлены основные морфологические признаки дерматоза: акантоз, гипер- и паракератоз, спонгиоз, экзоцитоз; в дерме – отёк, периваскулярная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация, наличие тучных клеток, изменение волокон; увеличение ДНК в ядрах клеток, зерен гликогена – в клетках шиповатого слоя, а также нейтральных мукополисахаридов – в базальной мембране и стенках сосудов. У этих больных установлена гиперандрогения при снижении уровня эстрадиола в крови, тенденция к росту показателей уровня гормонов щитовидной железы. **Выводы.** Определены клинические особенности и гистоморфологическая структура тканей у больных климактерической кератодермией при резком снижении в крови уровня эстрадиола и повышении уровня мужских половых гормонов и, возможно, функции щитовидной железы.

Ключевые слова: больной, гормон, женщина, кератодермия, климакс, клиника, морфология, патогенез, тестостерон, щитовидная железа, эстрадиол.

В практике врача дерматовенеролога довольно часто встречаются больные с поражениями ладоней и подошв, достаточно схожими по проявлениям [2, 5]. **Диагностика этих поражений**, особенно – воспалительного генеза (псориаз, красный плоский лишай, экзема, климактерическая кератодермия, микозы и др.) нередко сводится к оценке только клинических особенностей дерматоза [1, 4]. В то же время адекватная диагностика этих ладонно-подошвенных поражений необходима для постановки соответствующего диагноза, определения утраты работоспособности и, особенно, назначения рациональной терапии [3, 9]. В последние годы отмечается рост продолжительности жизни и, соответственно, увеличение числа людей пожилого и старческого возраста, а это обуславливает большую актуальность проблемы борьбы с заболеваниями, развивающимися в пожилом и старческом возрасте. Именно к этой патологии относится и климактерическая кератодермия [7, 10]. Поэтому уточнение клинических и патоморфологических дифференциально-диагностических признаков климактериче-

ской кератодермии имеет большое научно-практическое и теоретическое значение [3, 6].

Исследованиями прошлых лет эмпирически была установлена взаимосвязь между наступлением менопаузы и развитием дерматоза, поражающего кожу ладоней и подошв. Эти взаимосвязи нашли отражение в названии данной патологии – климактерическая кератодермия, которую 80 лет назад *Haxthousen* выделил в самостоятельную нозологическую единицу [7]. В этой связи на сегодняшний день многие вопросы, связанные с изучением клинической и морфологической картины климактерической кератодермии, а также выбором ее рациональной терапии, требуют дальнейших, более углублённых исследований.

Цель работы – изучить клинические особенности, гистоморфологическую структуру поражений кожи, а также эндокринологические сдвиги у больных климактерической кератодермией, что позволит расширить познание механизмов развития этого дерматоза.

Задачи:

1. Изучение клинических особенностей и те-

чения климактерической кератодермии, а также осложняющих ее факторов.

2. Определение морфологических (гистологических и гистохимических) изменений в коже у больных климактерической кератодермией.

3. Определение уровня женских и мужских половых гормонов, а также гормонов щитовидной железы у исследованных больных.

Материалы. В 2016-2017 гг. под наблюдением пребывало 24 больных климактерической кератодермией за счет активного выявления среди женщин, находящихся в климактерическом периоде. Возраст больных составил 45-60 лет. Давность заболевания варьировала от 4-5 лет до 21 года. В качестве группы сравнения использовали 34 женщины в климактерическом периоде в возрасте 46-65 лет, но без проявлений кератодермии. Контрольная группа состояла из 36 женщин в возрасте 21-38 лет без проявлений климакса и кератодермий.

Методы:

- клиническое визуальное и пальпаторное исследование; исследовано 8 биоптатов патологического материала кожи ладоней и подошв с фиксацией ее в 10-процентном нейтральном формалине; материал проводили в спиртах и заливали в парафиновые блоки, а из него делали гистологические срезы толщиной 4-6 мкм; препараты окрашивали гематоксином и эозином, а также по ван Гизону, Гимза, Маллори;

- гистологические исследования, которые проводили для определения в тканях гликогена, хондриотинсульфатов и гиалуриновой кислоты;

- эндокринологические исследования, которые проводились иммуноферментным методом.

Результаты исследований обрабатывались методом вариационной статистики с оценкой достоверности различий по Стьюденту–Фишеру.

Полученные результаты. У 18 из 24 наблюдаемых нами больных климактерической кератодермией перенесенное заболевание было установлено в виде различных сочетаний:

- отита (3 больных);
- гайморита (2);
- холецистита (6);
- болезни Боткина (1);
- токсикодермии (6);
- оперативных вмешательств (5);
- цистита (3);

- варикозной болезни (4);
- аднексита (5).

Сопутствующие заболевания выявлены с помощью консультаций терапевта, кардиолога, хирурга, гинеколога, невропатолога и эндокринолога в виде:

- сахарного диабета (4 больных);
- сальпингоофорита (5);
- варикозного симптомокомплекса (5);
- депрессивного состояния (2);
- кардиосклероза (3);
- гипертонической болезни (2);
- хронического нефрита (2);
- гепатохолецистита (6).

У всех 24 обследованных больных с климактерической кератодермией проявление заболевания отмечено с наступлением менопаузы (2 больных) или в более поздние сроки климактерия (15 больных). Клиническая картина дерматоза была мономорфной и в начале заболевания была представлена гиперкератотическими папулами серовато-бурого цвета, не возвышающимися над уровнем здоровой кожи, склонными и периферическому росту и слиянию, с усилением гиперкератоза и появлением трещин. Локализация поражений строго ограничивалась ладонями и подошвами.

При поражении ладоней поражалась область тенара и гипотенара, при прогрессировании – также вовлекалась средняя часть ладоней и крайне редко – кожа дистальных фаланг пальцев. Поражения имели четкие границы, незначительную инфильтрацию; появлялись долго не заживающие болезненные трещины, порой – кровоточащие. Шелушение было незначительное или совсем отсутствовало.

На стопах очаги гиперкератоза были более крупные (до 3 см × 3 см), с четкими границами, возвышающимися над уровнем здоровой кожи. В этих местах образовывались глубокие болезненные трещины различной величины. Иногда очаги поражения были с эритематозными венчиком. Гиперкератоз локализовался чаще на подошвенной поверхности пяток, по заднему и латеральному ее краю. Так же с одинаковой частотой поражалась область плюсневых суставов, преимущественно – первого, где гиперкератотические наложения приобретали гребневидную форму с глубокими бороздами. У четырех больных гиперкератоз распространялся на кожу

пальцев. Шелушение кожи не наблюдалось, однако у пяти больных имелись крупные, с трудом отслаивающиеся участки рогового слоя.

Продолжительность этой, описанной нами как очаговая, стадии значительно колебалась и зависела от локализации, общего состояния организма, рациональности проводимой терапии. У всех 24 больных анамнестически было отмечено:

- прогрессирование заболевания с увеличением площади поражения, утолщения рогового слоя;
- потеря чёткости границ;
- усиление инфильтрации;
- увеличение количества и углубления трещин;
- усиление субъективных ощущений.

Всё это позволило нам трактовать эту фазу развития у 21 больного как диффузную.

Ногтевые пластинки теряли блеск, становились «мутными», несколько утолщались, легко ломались. У 6 больных отмечался воспалительный процесс околоногтевого ложа, у 4 – заусеницы.

Морфологические исследования 8 биоптатов пораженных участков кожи показали появление:

- а) в эпидермисе:
 - 1) выраженного акантоза;
 - 2) массивного гипер- и паракератоза;
 - 3) явления спонгиоза с образованием пузрырьков с клеточным инфильтратом;
 - 4) экзоцитоза;
- б) в дерме:
 - 1) отёка;
 - 2) очаговой и периваскулярной инфильтрации лимфоцитами, гистоцитами, тучными клетками в состоянии дегрануляции;
 - 3) утолщения и разрыхления коллагеновых волокон и явлений деструкции эластичной сети;

4) воспалительной инфильтрации сосочкового отдела дермы.

Гистохимические изменения проявлялись:

- при диффузной стадии дерматоза – в виде незначительного обложения границ гликогена в шиповатом слое в единичных клетках;
- при очаговой стадии – гликоген выявлялся в виде глыбок в небольшом количестве клеток шиповатого слоя.

Хондриотинсульфаты выявлялись только при диффузной стадии кератодермии в шиповатом слое эпидермиса, а гиалуроновая кислота – в основном веществе дермы в сосочковом слое.

Как видно из Табл. 1, до лечения у больных климактерической кератодермией отмечены статистически значимое ($p < 0,05$) снижение, в сравнении со здоровыми женщинами в возрасте 21-38 лет без климакса, средних показателей эстрадиола при повышении уровня общего тестостерона и особенно, – уровня 17-андроксипрогестерона (свободного тестостерона) в 2 раза; причем эти показатели были более выражены у больных кератодермией при сравнении с больными только климаксом, статистически значимые по 17-гидроксипрогестерону и эстрадиолу.

Следует отметить, что установлено повышение уровня:

- общего тестостерона – у 80 % (у 19 из 24) больных кератодермией;
- свободного тестостерона (17-ОН-прогестерона) – у 70 % (16) больных.

Эти показатели свидетельствуют о развитии у большинства исследованных гиперандрогении смешанного генеза, обусловленной продукцией соответствующий гормонов надпочечниками и яичниками.

Таблица 1 - Средние показатели гормонального спектра крови у больных климактерической кератодермией ($M \pm m$)

Гормон	Размерность	Практически здоровые женщины без климакса (контрольная группа $n = 36$)	Больные климактерической кератодермией ($n = 24$)	Больные только климактерией без кератодермии ($n = 34$)
Тиреотропный гормон	мк ЕД/мл	$1,8 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,2$
T_4 свободный гормон	нг/мл	$1,5 \pm 0,2$	$1,68 \pm 0,2$	$1,61 \pm 0,3$
Эстрадиол	нг/мл	$29,9 \pm 7,8$	$16,4 \pm 0,2$ ^{1), 2)}	$21,4 \pm 6,9$ ¹⁾
Тестостерон	нг/мл	$1,16 \pm 0,3$	$1,72 \pm 0,4$ ¹⁾	$1,64 \pm 0,5$ ¹⁾
17-гидроксипрогестерон (17-ОН-прогестерон)	нг/мл	$1,4 \pm 0,5$	$2,8 \pm 0,8$ ^{1), 2)}	$2,2 \pm 1,0$ ¹⁾

ПРИМЕЧАНИЕ: ¹⁾ $p < 0,05$ – статистически значимое при сравнении с контролем;

²⁾ $p < 0,05$ – статистически значимое при сравнении групп больных между собой.

При сопоставительном анализе этих показателей гормонального спектра и клинических особенностей кератодермии мы отметили их прямую связь с изменением уровня этих гормонов и степенью тяжести кожного процесса. Так, у всех 16 больных с гиперандрогенией, особенно 17-ОН-прогестерона, установлена диффузная стадия дерматоза. Необходимо подчеркнуть, что именно у этих больных были низкие показатели в крови эстрадиола.

Как видно из Табл. 1, у обследованных больных климактерической кератодермией, в сравнении со здоровыми женщинами более молодого возраста при сохранении менструального цикла, отмечена статистически достоверная тенденция к увеличению уровня тиреоидного гормона и T_4 свободного гормона. Лишь у 6 из 24 больных с климактерической кератодермией отмечено достоверное увеличение тиреотроп-

ного гормона и у трёх – T_4 , т. е. отмечена определенная тенденция к росту функции щитовидной железы у 25 % исследованных больных. Эти данные свидетельствуют о комплексном нарушении гормонального обмена у исследованных больных, т. е. повышение функции щитовидной железы у $1/4$ больных, что требует более углубленного исследования о возможности патогенетического влияния гормонов этой железы на формирование кератодермии.

Прямая корреляционная связь между изменением изученных гормонов с характером и тяжестью кожного патологического процесса свидетельствует о существенной роли показателей гормонального зеркала в механизмах развития климактерической кератодермии, что требует обязательного учета во время разработки тактики комплексного индивидуализированного лечения женщин, страдающих этой патологией.

Выводы

1. Изучение клинических особенностей климактерической кератодермии позволило выделить очаговую и диффузную стадии дерматоза и выработать основные клинические диагностические критерии дерматоза:

- гиперкератотические папулы, сливающиеся в бляшки, трещины;
- локализация на ладонях и подошвах без интактности кожи боковой поверхности, тыла и свода кистей и стоп;
- торпидность течения;
- прогрессирование заболевания.

2. Выявлены основные морфологические признаки дерматоза: акантоз, гиперкератоз, спонгиоз с образованием пузырьков с клетками дермального инфильтрата, экзоцитоз; в дерме – отёк,

лимфо-гистоцитарная инфильтрация, наличие тучных клеток в состоянии дегрануляции, деструкция коллагеновой и эластической тканей, увеличение ДНК в ядрах клеток эпидермиса, отложение гликогена в клетках шиповатого слоя, обилие мукополисахаридов на базальной мембране и в стенках сосудов дермы.

3. У большинства больных климактерической кератодермией установлена гиперандрогения и тенденция к гипертиреозу при значительном снижении в крови эстрогенов, зависящие от клинических особенностей дерматоза и свидетельствующие о существенной роли гормональных нарушений в патогенезе дерматоза, что необходимо учитывать при назначении адекватной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Адашкевич В. П.* Неотложная дерматология. М.: Триада-фарм, 2001. 196 с.
2. *Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В.* Грибковые инфекции: Руковод. для врачей. М.: Изд-во Бинном, 2003. 440 с.
3. *Дерматовенерологія: Навчальн. посіб. для лікарів і лікарів-інтернів : за ред. В. П. Федотова, А. Д. Дюдюна, В. І. Степаненка.* Дніпропетровськ-Київ, 2008. 600 с.
4. *Дерматология, венерология: учебник : под ред. В. И. Степаненко.* К.: Ким, 2012. – 904 с.
5. *Запорожский М. Э., Любедюк М. Н., Фролова*

- А. И., Квитко Я. П., Нерубащенко С. В.* Поражения кожи кистей и стоп при острых и хронических дерматозах. Терапевтические возможности на современном этапе. Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. 2015. № 3 (58). С. 101 – 108.
6. *Каламкарян А. А., Федорова Е. Г., Бухарина Е. В.* Синдром Хакстхаузена (климактерическая ладонно-подошвенная кератодермия). Вестн. дерматол. венерол. 1984. № 9. С. 4 – 6.
7. *Практическая дерматология: учеб. пособ. : под ред. Л. А. Болотной.* Харьков: С. А. М., 2015. 278 с.

8. Радионов В. Г. Энциклопедический словарь дерматовенеролога. Луганск: ОАО «Луганская обл. типография», 2009. 616 с.
9. Сизон О. О. Эпидемиология и взаимосвязь коморбидности артропатического псориаза и клинического течения болезни. Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. 2014. № 1 (52). С. 14 – 23.
10. *Andrews Diseases of the skin: clinical dermatology* / Eds.: P. B. Odom, W. D. James, T. G. Berger. W. B. Saunders Company, 2000. 1135 p.

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНИХ ТА ЕНДОКРИННИХ ЗРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА КЛІМАКТЕРИЧНУ КЕРАТОДЕРМІЮ

Синах О. К., Федотов В. П.

Запорізький державний медичний університет

Мета роботи: вивчити клінічні особливості, гістоморфологічну структуру уражень шкіри, а також ендокринологічні зрушення у хворих на клімактеричну кератодермію, що дозволить розширити знання механізмів розвитку цього дерматозу. **Матеріали:** У 2016-2017 рр. під наглядом було 24 хворих на клімактеричну кератодермію за рахунок активного виявлення серед жінок, які знаходились у клімактеричному періоді. Вік хворих складав 45-60 років. Давність захворювання варіювала від 4-5 до 21 року. В якості групи порівняння дослідили 34 жінок у клімактеричному періоді у віці 46-65 років, але без проявів кератодермії. Контрольна група складалася із 36 жінок у віці 21-38 років без проявів клімаксу і кератодермії. **Методи:** клінічні, гістологічні та гістохімічні дослідження; показники гормонального спектру крові. **Результати та обговорення.** Встановлено клінічні особливості дерматозу: гіперкератотичні папули, бляшки, тріщини – тільки на долонях і підшвах без ураження склепіння і бокових ділянок; торпідність перебігу з прогресуванням шкірного процесу. Виявлено основні морфологічні ознаки дерматозу: акантоз, гіпер- і паракератоз, спонгіоз, екзоцитоз; у дермі – набряк, периваскулярна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація, наявність опасистих клітин, зміни волокон, збільшення ДНК у ядрах клітин, зерен глікогену в клітинах шипуватого шару, а також нейтральних мукополісахаридів у базальній мембрані і стінках судин. У цих хворих встановлено гіперандрогенію при зниженні рівня естрадіолу у крові, тенденцію до зростання показників рівня гормонів щитовидної залози. **Висновки.** Виявлено клінічні особливості і гістоморфологічну структуру тканин у хворих на клімактеричну кератодермію при різкому зниженні у крові рівня естрадіолу та підвищенні рівня чоловічих статевих гормонів та, можливо, функції щитовидної залози.

Ключові слова: гормон, естрадіол, жінка, кератодермія, клімакс, клініка, морфологія, патогенез, тестостерон, щитовидна залоза, хворий.

FEATURES OF THE CLINICAL-AND-MORPHOLOGICAL AND ENDOCRINE ALTERATIONS IN PATIENTS WITH CLIMACTERIC KERATODERMA

Sinach O. K., Fedotov V. P.

Zaporizhzhya State Medical University

Purpose: studying the clinical features and histomorphological structure of skin lesions, as well as endocrinological alterations in patients with climacteric keratoderma, that will allow broadening the knowledge of the dermatosis development mechanisms. **Materials.** In 2016-2017, 24 patients with climacteric keratoderma were under supervision due to the active detection among women having been in the climacteric period. The patients were 45-60 years old. The period of the disease was from 4-5 years to 21 years. As a comparison group, 34 women in the climacteric period at the age of 46-65 years, but without keratoderma manifestations were examined. The control group consisted of 36 women aged 21-38 years without the climax and keratoderma symptoms. **Methods:** clinical, histological and histochemical studies; indices of the blood hormonal spectrum. **Results and discussion.** The clinical features of the dermatosis were revealed: hyperkeratotic papules, plaques, cracks – only on the palms and soles without damage to the vault and lateral portions; torpidity of the skin process course and progression. The basic morphological phenomena of the dermatosis were revealed: acanthosis, hyper- and parekeratosis, spongiosis, exocytosis; in the corium – edema, perivascular lympho-histiocytic infiltration, the presence of mast cells, changes in fibers, increase of DNA in cells nucleus, glycogen grains – in prickle layer cells, and also Neutral mucopolysaccharides in the basement membrane and vascular walls. These patients had hyperandrogenism with decreased estradiol in the blood, a tendency to increase thyroid hormones indices. **Conclusions.** The clinical features and histomorphological structure of tissues in patients with climacteric keratoderma with the reduction of the level of estradiol in the blood and increase of male sex hormones and possibly the function of the thyroid gland were revealed.

Keywords: climax, clinic, estradiol, hormone, keratoderma, pathogenesis, patient, morphology, testosterone, thyroid gland, woman.

Федотов Валерий Павлович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии с циклом эстетической медицины ФПО ЗГМУ.

Сынах Ольга Константиновна – заочный аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии с циклом эстетической медицины ФПО ЗГМУ.

ad900@ua.fm