

ACANTHOSIS NIGRICANS. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ.

Музыченко А.П.

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Беларусь*

Введение. Черный акантоз (*acanthosis nigricans*) или пигментная сосочковая дистрофия кожи – дерматоз, характеризующийся папилломатозным разрастанием и гиперпигментацией кожи подмышечных впадин, паховых складок, век, губ, слизистых оболочек, конечностей, шеи и живота. *Acanthosis nigricans* относится к редким заболеваниям, чаще встречается у лиц с темной кожей. Частота у светлокожих составляет менее 1%, у латиноамериканцев – 5,5%, а у афро-американцев – 13,3%. Встречается во всех возрастных группах, однако злокачественная форма черного акантоза в 80% случаев регистрируется в возрасте старше 40 лет. Заболеваемость женщин выше, чем мужчин и составляет 3:2.

Впервые черный акантоз был описан в 1890 г. Janovsky и Pollitze. До 1885 г. это заболевание ошибочно диагностировалось как болезнь Аддисона. Термин «черный акантоз» предложен P. Unna. В настоящее время данный дерматоз рассматривается в качестве кожного маркера инсулинорезистентности у людей с ожирением, часто сочетается с синдромом поликистозных яичников, сахарным диабетом 2 типа, метаболическим синдромом, реже – с генетическими нарушениями и злокачественными новообразованиями (чаще с аденокарциномами желудочно-кишечного тракта). С 2000 г., по данным Американской ассоциации диабетологов, черный акантоз рассматривается как фактор риска развития сахарного диабета у детей [2]. Лекарственно-индуцированная форма *acanthosis nigricans* может развиваться как побочный эффект применения некоторых медикаментов, которые способствуют гиперинсулинемии, таких как глюкокортикоиды, никотиновая кислота, инсулин, пероральные контрацептивы, ингибиторы протеаз, азатиоприн.

В основе патогенеза черного акантоза лежит воздействие инсулина или инсулиноподобного фактора роста (IGF) на эпидермальные кератиноциты и фибробласты дермы. У людей с инсулинорезистентностью повышенные концентрации инсулина приводят к активации IGF-1 рецепторов на кератиноцитах и фибробластах. Кроме того, некоторые медиаторы стимулируют пролиферативную активность других рецепторов тирозинкиназы, таких как EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) и FGFR (рецептор фактор роста фибробластов), приводящих к клеточной пролиферации и развитию *acanthosis nigricans*. Однако инсулин-зависимый механизм развития дерматоза не является единственным. Повышенное потоотделение и мацерация являются кофакторами в формировании *acanthosis nigricans*, что подтверждает типичная локализация клинических проявлений. Развитие злокачественных форм черного акантоза объясняется повышенным уровнем трансформирующего фактора роста (TGF- α),

оказывающего воздействие на эпидермис посредством активации рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) [1, 5].

Понимание связи между *acanthosis nigricans* и инсулинорезистентностью имеет решающее значение для клиницистов. Пациенты с черным акантозом подвержены риску развития всех составляющих метаболического синдрома: ожирения, артериальной гипертензии, повышенного уровня триглицеридов и низкого уровня липопротеинов высокой плотности, непереносимости глюкозы [6].

Существует несколько клинических классификаций *acanthosis nigricans*, согласно наиболее полной из них дерматоз делится на 8 типов:

1. Юношеская (доброкачественная, наследственная, идиопатическая) форма *acanthosis nigricans*;
2. Синдромальный *acanthosis nigricans*, сочетающийся с эндокринными заболеваниями: резистентностью к инсулину, инсулиннезависимым сахарным диабетом, гипотиреозом, синдромом Иценко-Кушинга, гиперандрогенией, болезнью Аддисона.
3. Медикаментозный *acanthosis nigricans*;
4. Псевдоакантоз;
5. Унилатеральный *acanthosis nigricans*;
6. Паранеопластический *acanthosis nigricans*;
7. Злокачественный *acanthosis nigricans*;
8. Смешанный *acanthosis nigricans*.

Синдромальный тип подразделяется на тип-А – *acanthosis nigricans* в сочетании с гиперандрогенией и резистентностью к инсулину и тип-В – с сахарным диабетом 2 типа и аутоиммунными нарушениями.

Синдром типа А, который встречается у девочек-подростков, был описан С. Kahn и соавт. в 1976 г. При этом синдроме у девочек наблюдалась выраженная инсулинорезистентность в сочетании с *acanthosis nigricans* и признаками вирилизации (увеличение мышечной массы, клиторомегалия, алоpecia, снижение тембра голоса). Синдром типа В встречается у женщин в постменопаузе и связан с образованием эндогенных антител к инсулиновым рецепторам. Около 80% случаев *acanthosis nigricans* являются идиопатическими или встречаются при доброкачественных процессах (эндокринопатии, наследственные заболевания) [4].

Гистологически при черном акантозе отмечаются гиперкератоз, акантоз, значительное увеличение количества пигмента меланина в клетках базального слоя эпидермиса, наличие в дерме большого числа хроматофоров, выраженная гипертрофия сосочкового слоя. В дерме определяется незначительный инфильтрат из лимфоцитов с примесью тканевых базофилов. Наблюдается также накопление кислых мукополисахаридов в сальных железах и наружном слое корня волос [1].

Диагностика черного акантоза помимо онкологического скрининга включает определение индекса массы тела, профиля артериального давления, липидограммы, пероральный глюкозотолерантный тест, определение гликированного гемоглобина А1с и аланинаминотрансферазы. У пациенток

женского пола диагностика должна включать выявление признаков вирилизации и менструальной дисфункции [5].

Лечение черного акантоза является трудным. Целью терапии является лечение основного заболевания. Коррекция гиперинсулинемии; снижение веса, связанного с ожирением; лечение злокачественного новообразования может привести к разрешению дерматоза. Рандомизированных контролируемых исследований не существует для любого из способов лечения. Препаратами первой линии терапии являются топические ретиноиды в связи с комплаентностью лечения и высоким профилем безопасности. Описана эффективность системных ретиноидов, таких как изотретиноин и ацитретин. Имеются сведения о положительном опыте применения кальципотриола, длинно-импульсного лазера александрита. Теоретически, лечебным эффектом могут обладать лекарственные средства, усиливающие инсулиновую чувствительность (например, метформин) [2, 3, 6].

Результаты нашего наблюдения.

Пациентка Я., 13 лет. Обратилась в Городской клинический кожно-венерологический диспансер с жалобами на высыпания темного цвета на коже шеи, туловища и конечностей.

Anamnesis morbi. Считает себя больной с 10 лет, когда впервые на коже шеи появились очаги темно-коричневого цвета, увеличивающиеся в размерах. Начало заболевания ни с чем не связывает. Лечилась амбулаторно топическими средствами, содержащими мочевины, салициловую кислоту. Патологический процесс прогрессировал.

Anamnesis vitae. В генеалогическом анамнезе регистрировалась наследственная отягощенность по сахарному диабету и сочетанию компонентов метаболического синдрома (ожирение, артериальная гипертензия) у родственников II степени родства. Неблагоприятных антенатальных факторов в виде патологии беременности не обнаружено. Из сопутствующей патологии наблюдаются многоузловой (эндемический) зоб (E01.1), ожирение I степени (E66.0), синдром инсулинорезистентности (составляющая метаболического синдрома).

Status localis. Патологический процесс носит распространенный характер, локализован на коже задней поверхности шеи, живота (в эпигастральной области), внутренней поверхности предплечий, представлен очагами гиперпигментации от серовато-желтого до темно-коричневого цвета с четкими границами, неровными очертаниями, от 4 до 10 см в диаметре с ворсинчатой бархатистой поверхностью. На коже бедер, живота и груди – множественные стрии розово-синюшного цвета.

Результаты обследования. Масса тела = 85 кг, рост = 164 см. Индекс массы тела (ИМТ) = $31,6 \text{ кг/м}^2$ (норма 18,5-24,9 кг/м^2), что соответствует ожирению I степени.

Параклинические методы исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови (общий холестерин, триглицериды, электролиты, мочевая кислота, аминотрансферазы,

билирубин, общий белок) – в пределах возрастной нормы. Уровень глюкозы натощак составил 6,2 ммоль/л; уровень инсулина натощак – 17 мкЕД/мл.

Инсулинорезистентность оценивали по косвенным показателям – уровню базальной инсулинемии и малой модели гомеостаза с определением параметра НОМА-R, вычисляемого по формуле: уровень гликемии натощак, ммоль/л × уровень инсулина натощак, мкЕД/мл / 22,5 [1]. Инсулинорезистентность регистрировалась при значениях НОМА-R более 4. В представленном случае он составил 4,7.

Гистологическое исследование. Биопсия очага показала пролиферацию кератиноцитов эпидермиса, выражающуюся в диффузном гиперкератозе, папилломатозе и незначительном акантозе кожи.

Пациентке установлен диагноз черный акантоз (L83). Рекомендовано наблюдение и коррекция эндокринологических расстройств.

Проводимое лечение: изотретиноин в стартовой суточной дозе 30 мг (0,4 мг/кг) со ступенчатым снижением дозы до 10 мг/сут. в течение 4 месяцев способствовал регрессу 70% высыпаний.

Обсуждение. По нашему мнению, в представленном наблюдении продемонстрирован случай синдромального черного акантоза (тип-A). Этот случай подчеркивает важное значение анамнестических данных и необходимости эндокринологического обследования пациентов с *acanthosis nigricans* в связи с тем, что в настоящее время растет удельный вес людей с избыточным весом или ожирением. Почти у 60% взрослых ожирение, начавшись в детском возрасте, продолжает прогрессировать и приводит к развитию серьезных осложнений, объединяемых в настоящее время понятием «метаболический синдром», что приводит к формированию метаболических и сердечно-сосудистых осложнений. У детей недостаточно изучена частота встречаемости инсулинорезистентности, играющей, по современным представлениям, ключевую роль в развитии метаболического синдрома. Черный акантоз может являться первым признаком серьезных системных заболеваний.

Литература:

1. Болотова, Н.В. Болезни эндокринной системы / Н.В. Болотова [и др.] // Болезни подростков: рук-во для врачей: в 2 т. / Под ред. П.В. Глыбочко, И.В. Козловой, А.А. Свистунова. – Саратов: изд-во СГМУ. – 2006. – Т. 1. – С. 439-601.
2. Adigun, C.G. Improvement of idiopathic acanthosis nigricans with a triple combination depigmenting cream / C.G. Adigun, A.G. Pandya // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2009. – Vol. 23 (4). – P. 486-487.
3. Darmstadt, G.L. Treatment of acanthosis nigricans with tretinoin / G.L. Darmstadt, B.K. Yokel, T.D. Horn // Arch. Dermatol. – 1991. Vol. 127 (8). P. 1139-1140.

4. Mailler-Savage. Exogenous insulin-derived Acanthosis nigricans / E.A. Mailler-Savage, B.B. Adams // Arch. Dermatol. – 2008. – Vol. 144(1). – P. 126-127.
5. Sinha, S. Juvenile acanthosis nigricans / S. Sinha, R.A. Schwartz // J. Am. Acad. Dermatol. – 2007. – Vol. 57 (3). – P. 502-508.
6. Walling, H.W. Improvement of acanthosis nigricans on isotretinoin and metformin / H.W. Walling [et al.] // J. Drugs. Dermatol. – 2003. – Vol.2. P. 677-681.
7. Walling, H.W. Improvement of acanthosis nigricans on isotretinoin and metformin / H.W. Walling // J. Drugs. Dermatol. – 2003. – Vol. 2. – P. 677-681.