

## Діагностика та ведення кільцевидної гранульоми

PEGGY R. CYR, M.D., *Maine Medical Center, Portland, Maine*

**Кільцевидна гранульома** – це доброякісна, безсимптомна, обмежена папульозна висипка, що виявляється у пацієнтів різного віку. Первинне ураження шкіри, як правило, проявляється згрупованими папулами кільцеподібної форми, що збільшуються, від кольору шкіри до еритеми. Є дві найпоширеніші форми кільцевидної гранульоми: локалізована, яка зазвичай виявляється на бічних або тільних поверхнях верхніх і нижніх кінцівок, і поширена (дисемінована). Локалізована форма, як правило, обмежена і проходить без лікування протягом одного-двох років, тоді як поширена форма захворювання триває довше. Не існує добре розроблених рандомізованих контрольованих досліджень по лікуванню кільцевидної гранульоми. Рекомендації щодо лікування ґрунтуються на патофізіології захворювання, висновках експертів та окремих повідомленнях про випадки захворювання. Для лікування локалізованої форми рекомендуються рідкий азот, ін'єкційні або місцеві стероїди. Кільцевидну дисеміновану гранульому можна лікувати одним із декількох системних методів: дапсон, ретиноїди, ніацинамід, протималарійні засоби, псорален плюс ультрафіолет А, ефіри фумарової кислоти, такролімус та пімекролімус. Рекомендована консультація дерматолога через можливу токсичність цих засобів. (*Am Fam Physician* 2006; 74: 1729-34. Copyright © 2006 Американська академія сімейних лікарів.)

**Кільцевидна гранульома** – це доброякісне утворення шкіри, висипка складається із згрупованих папул кільцеподібної форми. Від кольору шкіри до еритеми. Етіологія невідома, але захворювання зазвичай обмежене. Незважаючи на хвилюючу для пацієнтів появу висипу на шкірі, він, як правило, безсимптомний; однак, може спостерігатися помірний свербіж. Висип може спостерігатися на будь-якій ділянці тіла, але найменш часто воно відбувається на обличчі та найчастіше на бічних або тільних поверхнях верхніх та нижніх кінцівок (рис. 1).

### Епідеміологія

Кільцевидна гранульома вражає пацієнтів будь-якого віку. Більшість випадків локалізованої кільцевидної гранульоми діагностується у пацієнтів

до 30 років. Захворюваність є найвищою серед жінок, співвідношення 2,3 до 1,0 серед чоловіків. Приблизно у 15% усіх пацієнтів із кільцевидною гранульомою буде більше 10 уражень (тобто дисемінована форма). Ці пацієнти, як правило, - діти молодше 10-ти років або дорослі старше 40-а років. Хоча і нечасто, повідомляється про випадки гранульоми у братів і сестер, близнюків та у наступних поколіннях. Сезонні піки кільцевидної гранульоми спостерігаються восени та навесні.



**Рисунок 1.** Локалізована кільцева гранульома у 25-річної жінки на (А) зап'ястях і (В) в ділянці гомілковостопного суглоба із 17 років. Висипка самостійно зникла, але потім рецидивувала.

Тривалість висипу відрізняється. Більш ніж у половини пацієнтів воно проходить спонтанно протягом від двох місяців до двох років. Однак випадки розповсюдженої кільцевої гранульоми можуть тривати від 3 до 4 або навіть до 10 років. Висипка може виникнути знову, у 40% дітей спостерігаються рецидиви.

### **Етіологія**

Причина кільцевидної гранульоми невідома, але є повідомлення про її асоціацію з травмами, злоякісними захворюваннями, вірусними інфекціями (включаючи ВІЛ, вірус Епштейн-Барра та оперізуючий герпес), укусами комах та туберкульозом шкіри. Висуваються гіпотези про реакцію гіперчутливості уповільненого типу та клітинно-опосередковану імунну відповідь. В одному ретроспективному дослідженні 12% пацієнтів із кільцевидною гранульомою був цукровий діабет. У цьому дослідженні не було групи порівняння, тому не ясно, чи була поширеність цукрового діабету вищою або нижчою, ніж в загальній популяції. У пацієнтів із цукровим діабетом частота рецидивів

кільцевидної гранульоми була вищою, ніж у пацієнтів без діабету. У дослідженні «випадок-контроль», яке включало пацієнтів із діабетом та без нього, не вдалося виявити жодної статистично значущої кореляції між кільцевидною гранульомою та діабетом 2 типу. Повідомлялося про деякі поодинокі випадки кільцевидної гранульоми, виявлені у зв'язку зі злоякісним новоутворенням. У цих випадках злоякісними новоутвореннями були переважно лімфоми, але також були випадки раку передміхурової залози.

**Таблиця 1. Ключові практичні рекомендації**

Клінічні рекомендації	Рівень доказовості
Локалізована кільцевидна гранульома є обмеженою і безсимптомною і, як правило, не потребує лікування.	C
Варіанти лікування локалізованої кільцевидної гранульоми включають рідкий азот, ін'єкційні та топічні стероїди.	C
Лікування дисемінованої кільцевидної гранульоми слід проводити спільно з дерматологом; варіанти терапії включають дапсон, ретиноїди, протималарійні препарати, такролімус (Protopic) та пімекролімус (Elidel).	C

### **Клінічний дебют**

Чотири основні клінічні варіанти кільцевидної гранульоми: локалізована, дисемінована, підшкірна та перфоративна.

Локалізована форма кільцевидної гранульоми складає 75% випадків. Локалізована кільцевидна гранульома – це висип у вигляді кільця з дрібних, твердих, тілесного або червоного кольору папул. У міру прогресування стану спостерігається деяка центральна інволюція, і кільце папул повільно збільшується в діаметрі від 0,5 до 5,0 см. Ураження можуть бути ізольованими або зливатися в бляшки. Вони виявляються на бічних або тільних поверхнях кистей і стоп (рисунк 2). Більше 50% випадків будуть спонтанно розсмоктуватися протягом двох років.

Дисемінована або генералізована кільцевидна гранульома схожа на локалізовану форму, але є більш поширеною, наявні 10 і більше шкірних уражень (рис. 3). Папули можуть зростися, утворюючи кільцевидні

ураження кінцівок, тулуба та шиї. На відміну від локалізованої форми, ці ураження можуть зберігатися протягом трьох-чотирьох років або довше.

Підшкірна кільцевидна гранульома діагностується переважно у дітей віком від 2 до 5 років. Ураження протікають безсимптомно, виявляються у вигляді підшкірних вузликів, що швидко збільшуються, на кінцівках, кистях, волосистій частині голови, сідницях, претибіальній та периорбітальній областях. Ураження можуть бути поодинокими або множинними. Діагноз ставлять на основі ексцизійної біопсії. Цей висип може спонтанно зникнути або рецидивувати. Немає повідомлень про прогресування системного захворювання.

Перфоруюча кільцевидна гранульома зустрічається рідко і найчастіше у дітей, підлітків, а також у жінок. Перфоруюча кільцевидна гранульома може мати локалізовану та генералізовану форми. Локалізована форма спостерігається на верхніх кінцівках, а генералізована форма, яка зустрічається частіше, виникає у ділянці живота, тулуба, верхніх і нижніх кінцівок. Ураження являють собою папули від 1 до 4 мм із центральною кіркою або лускою з пупкоподібним вдавленням у центрі або без нього. Під час біопсії виявляють палісадну гранульому з трансепітеліальною елімінацією дегенеруючих колагенових волокон. Ця трансепітеліальна елімінація призводить до перфорації. 25% пацієнтів відзначають свербіж, ще 25% - біль, переважно розташуванні уражень на долонях.



**Рисунок 2.** Локалізована кільцевидна гранульома у 27-річної жінки на лівому вказівному пальці, безсимптомна, самостійно зникла протягом одного року.



**Рисунок 3.** Дисемінована кільцевидна гранульома у 62-річної жінки на (А) ліктях та (В) внутрішній частині стегна. Захворювання протікало безсимптомно.

### **Диференційна діагностика**

Кільцевидна гранульома може бути прийнята за інші поширені кільцеподібні захворювання шкіри, такі як трихофітія, рожевий лишай Жильбера, нумулярна екзема, псоріаз або мігруюча еритема при хворобі Лайма. Відсутність будь-яких поверхневих змін шкіри є основною особливістю, яка відрізняє кільцевидну гранульому від інших шкірних захворювань. Зокрема, немає лусочок, пухирців або пустул, поверхня шкіри гладка. Менш поширені кільцеподібні захворювання шкіри (наприклад, підгострий шкірний червоний вовчак, відцентрова кільцева еритема) мають характерне лущення шкіри і можуть бути виключені. Кропив'янка також може проявлятися у вигляді кільцеподібних бляшок, але її легко відрізнити від кільцеподібної гранульоми за швидкістю зникнення проявів.

Ще менш поширене захворювання – саркоїдоз, проявляється червоно-коричневими і фіолетовими інфільтрованими папулами та бляшками, зазвичай на обличчі. Хвороба Хансена (лепра) також має еритематозні кільцеві бляшки з супутніми лущенням, алопецією та порушеннями чутливості.

Часто діагноз можна поставити без пункційної біопсії, але в клінічно заплутаних ситуаціях вона може бути доречною, особливо при підшкірній формі кільцевидної гранульоми. Наявність епітеліоїдних гістіоцитів, що розпадаються навколо дерми з відкладенням муцину, характерно для кільцевидної гранульоми. Цей гранулематозний вигляд біопсії та типова кільцеподібна форма висипки поєднуються, утворюючи описовий термін "granuloma annulare". Якщо проводиться біопсія, результати зазвичай показують фокальну дегенерацію колагену з реактивним запаленням та фіброзом. Епідерміс в нормі.

## **Лікування**

Медична література містить обмежену достовірну інформацію про лікування кільцевидної гранульоми. Єдине подвійне сліпе плацебо-контрольоване перехресне дослідження, що стосується лікування дисемінованої кільцевидної гранульоми, передбачало застосування перорального йодиду калію. У цьому дослідженні з восьми пацієнтів не було переваг високих доз йодиду калію над плацебо.

Більшість інформації про лікування кільцевої гранульоми в медичній літературі обмежується окремими повідомленнями про випадки захворювання та невеликою кількістю пацієнтів, які отримували лікування без контрольної групи. Такі дослідження не можуть встановити ефективність лікування, особливо при обмеженій формі хвороби.

Оскільки локалізована кільцевидна гранульома є обмеженою та безсимптомною, лікування, як правило, не є необхідним. Тим не менше, багатьох пацієнтів турбує зовнішній вигляд і вони наполегливо шукають лікування. Для пацієнтів, які наполягають на лікуванні, варіанти включають місцеві (у ділянку ураження) ін'єкції кортикостероїдів із 2,5 - 5,0 мг/мл триамцинолону (Арістокорт) у межу утворення, що виступає над поверхнею шкіри, місцеві компреси з кортикостероїдами, криотерапію та електровисічення. Пацієнтів слід попередити, що всі ці методи лікування можуть спричинити утворення рубців та атрофію. Одне неконтрольоване дослідження 31 пацієнта з локалізованою кільцевидною гранульомою показало зникнення проявів у 81% досліджуваних після однієї обробки рідким азотом або закисом азоту.

Для поширеної кільцевидної гранульоми необхідна системна терапія, і було запропоновано багато різних методів лікування (табл.2). Можлива

користь від лікування недоведена через відсутність клінічних випробувань, тож необхідно зіставляти її зі значною токсичністю більшості методів лікування. Тому сімейний лікар повинен діяти обережно і розглянути можливість консультації дерматолога.

Дапсон – це антибіотик, який зазвичай використовується при герпетиформному дерматиті або хворобі Хансена. Повідомлялося, що він ефективний у боротьбі з розповсюдженою кільцевидною гранульомою.

Ізотретиноїн більш відомий для лікування тяжких форм акне, але в багатьох звітах про випадки виявлено, що він ефективний при лікуванні кільцевидної гранульоми. Можуть виникати серйозні побічні ефекти, такі як підвищення рівня тригліцеридів, печінкових ферментів та тератогенність. Також опублікована інформація про два невдалі випадки лікування ізотретиноїном. Повідомляється про ще один ефективний ретиноїд – Етретинат.

Антималярійні засоби: гідроксихлорохін та хлорохін, використовувались для лікування кільцевидної гранульоми. Їх вважали ефективними через імунодепресивні та протизапальні властивості. Можливі серйозні побічні ефекти: ретинопатія, апластична анемія та токсичний вплив на печінку. Повідомлялося про ефективне використання циклоспорину в окремих випадках. При застосуванні цього препарату потрібно ретельно контролювати рівень креатиніну в сироватці крові та артеріальний тиск. Ніацинамід застосовувався і є досить безпечним навіть у високих дозах. Проте токсичний вплив на печінку є важливим побічним ефектом, тому під час лікування слід контролювати рівень печінкових трансаміназ.

Повідомляється, що терапія пероральним псораленом (наприклад, антраліном Anthra-Derm) та псораленом плюс ультрафіолет А (PUVA) ефективна у двох випадках, за даними неконтрольованих досліджень із загальною кількістю 6 пацієнтів. Однак довготривала терапія PUVA має ризик збільшення захворюваності на меланому.

Вітамін Е у поєднанні з інгібітором 5-ліпоксигенази (наприклад, Зилейтон) був ефективним під час досліджень, але лише в серії з трьох пацієнтів. Ефіри фумарової кислоти, які також використовуються для лікування псоріазу, показали певну користь в недавньому дослідженні, яке

проводилось при лікуванні восьми пацієнтів. Половина учасників дослідження припинила терапію через побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту.

В останніх повідомленнях такролімус та пімекролімус місцево мали позитивні результати. Частота побічних ефектів дуже низька.

Інфліксімаб (Remicade), інгібітор фактора некрозу пухлин-а продемонстрував позитивний результат у пацієнта з рефрактерною до іншої терапії дисемінованою кільцевидною гранульомою.

Очевидно, що для кращого вибору лікування необхідні добре розроблені клінічні випробування.

**Таблиця 2. Підсумок досліджень по лікуванню дисемінованої кільцевидної гранульоми**

Лікування	Кількість пацієнтів	Дозування та тривалість лікування	Наслідок	Побічна дія
<b>Дапсон</b>				
Штайнер, 1985	10	100 мг на день протягом 2-18 тижнів	Четверо мали повне одужання, троє - часткову відповідь	Головний біль та слабкість
Чарнецькі, 1986	6	100 мг щодня протягом 4-12 тижнів	Повне одужання	Втомлюваність
Сейд, 1980	2	100 - 200 мг на день від 4 до 44 тижнів	Один мав повне одужання, один - часткову відповідь	Немає
<b>Ізотретиноїн (Аккутан)</b>				
Шлейхер, 1985	1	40 мг один-два рази на день протягом 12 тижнів	Одужання у 90%	Сухість губ, підвищений рівень тригліцеридів
Танг, 1996	1	30-50 мг на день протягом 16 тижнів	Повне одужання	Немає
Бенді-Есман, 2003	1	50 мг на день протягом восьми тижнів	Одужання у 90%	Немає
Шлейхер, 1992	7	40 мг щодня протягом 10 тижнів	100% одужання; У трьох випадках спостерігався рецидив	Підвищений рівень печінкових ферментів
<b>Етретінат (недоступний в США)</b>				
Ботелла-Естрада, 1992	1	50 мг на день протягом 28 тижнів	Одужання у 90%	Алопеція
<b>Гідроксихлорохін (Плаквеніл) / хлорохін (Арален)</b>				
Карлін, 1987	1	Гідроксихлорохін 200 мг двічі на день протягом 12 тижнів	Майже повне одужання	Немає



Саймон, 1994	1	Гідроксихлорохін 6 мг/кг/добу протягом 6 тижнів Хлорохін 3 мг/кг/добу протягом 6 тижнів	Повне одужання	Немає
<b>Циклоспорин (Сандімун)</b>				
Фіалло, 1998	2	3 мг/кг щодня протягом 12 тижнів	Повне одужання	Немає
<b>Ніацинамід</b>				
Ма, 1983	1	1500 мг щодня протягом 24 тижнів	Повне одужання	Немає
<b>Псорален плюс ультрафіолет А (PuVA)</b>				
Сеттерфілд, 1999	1	53 процедури PUVA	Повне одужання	Немає
Керкер, 1990	5	Від 21 до 95 процедур	Повне одужання	Немає
<b>Вітамін Е (Зілеутон)</b>				
Сміт, 2002	3	Вітамін Е, 400 МО щодня Зілеутон, 600 мг щодня протягом 8-12 тижнів	Повне одужання	Немає
<b>Ефіри фумарової кислоти</b>				
Еберлейн-Кеніг, 2005	8	Стандартна терапія, що застосовується при псоріазі	Четверо мали повну ремісію, троє - часткову.	Діарея, запаморочення, нудота
<b>Місцево такролімус 0,1% у формі мазі (Протопік)</b>				
Харт, 2004	4	Застосовувати двічі на день протягом восьми тижнів	У двох пацієнтів було загоєння запалення.	Печіння, свербіж
<b>Місцевий пімекролімус 1% крем (Елідель)</b>				
Ригопілуc, 2003	1	Застосовувати двічі на день протягом 12 тижнів	Часткове одужання	Немає
<b>Калію йодид</b>				
Сміт, 1994	8	Від 3 до 10 крапель тричі на день протягом 24 тижнів	Немає переваг порівняно з плацебо	Ринорея, металевий смак, вугровий висип
<b>Інфліксімаб (Ремікаде), інгібітор фактора некрозу пухлини</b>				
Гертл, 2005	1	5 мг/кг в/в в 0, 2, і 6 тиждень, потім щомісяця протягом чотирьох місяців	Майже повне одужання	Немає
*МО = міжнародні одиниці				

Переклад: Мороз Ірина

Джерело: <https://bit.ly/3jQMsol>