

Ошибки дерматолога при оценке лабораторных данных

В. Г. Акимов, д.м.н., проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва

Dermatologist errors in assessment of laboratory data

V. G. Akimov

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

Резюме

Постановка диагноза – результат синтеза врачом всех анамнестических, клинических и инструментальных данных обследования пациента. Однако по различным причинам предполагаемый клинический диагноз не всегда подтверждается результатами лабораторных анализов. В статье рассматриваются основные варианты таких несовпадений, подчеркивается ответственность лечащего врача за достоверную диагностику заболевания.

Ключевые слова: трактовка дерматологом лабораторных данных.

Summary

The diagnosis is the result of the physician's synthesis of all anamnestic, clinical and instrumental data from the patient's examination. However, for various reasons, the putative clinical diagnosis is not always supported by laboratory test results. The article discusses the main reasons for such discrepancies, emphasizes the responsibility of the attending physician for reliable diagnosis of the disease.

Key words: dermatologist's interpretation of laboratory data.

Современная диагностика кожных заболеваний редко обходится без помощи лабораторных служб. Без подтверждения клинического диагноза инструментальными методами мы не можем начать лечение многих дерматозов. Одного клинического диагноза недостаточно, чтобы объяснить пациенту, что у него, например, пузырчатка, требующая назначения больших доз кортикостероидов. Лишь нахождение акантолитических клеток позволит это сделать. Нельзя начать лечение цитостатическими препаратами, ориентируясь только на внешний вид высыпаний, похожих на саркому Капоши или злокачественную лимфому кожи, даже если характер высыпаний позволяет с достаточной уверенностью поставить такой диагноз.

Обычно мы прибегаем к лабораторной диагностике в сомнительных случаях. Чем вызвана эритродермия неясного генеза? Это эритродермическая форма грибкового микоза или болезнь Девержи? Или это псориаз эритродермический? В таких ситуациях патоморфологические исследования могут оказать нам существенную помощь в постановке диагноза. Однако специфическую патоморфологическую картину, характерную именно для данного дерматоза, имеют ограниченное количество за-

болеваний, так что этот метод далеко не всегда может дать нам убедительный ответ.

Чем меньше клиническая практика у доктора, тем больше у него доверия к инструментальным методам исследования. Всегда ли заключение лаборатории является определяющим для решения врача о природе заболевания пациента? Причины, по которым клинический диагноз не подтверждается лабораторными исследованиями, могут быть различными – ошибся врач, ошибся лаборант, или метод исследования не позволяет сделать заключение с высокой степенью уверенности. В рамках этой статьи мы не рассматриваем случаи ошибочных заключений лабораторных служб, но обращаем внимание на иногда возникающие трудности при оценке данных, полученных при помощи инструментальных методов исследования.

Возможны следующие варианты несовпадения клинического диагноза с результатами лабораторного исследования.

1. Верный клинический диагноз не подтвержден данными лабораторных исследований

Такая ситуация встречается чаще всего. Метод инструментального

исследования может иметь ограниченную специфичность, или врач придает ему неоправданно решающее диагностическое значение. Например, дерматолог подозревает эритематозную стадию классической формы грибкового микоза Алибера–Базена (Т-клеточной лимфомы), но патоморфологическое исследование не подтверждает этот диагноз. На этой ранней стадии пока еще нет полиморфизма, «микозных клеток», дермальных инфильтратов и микроабсцессов Потрие. Картина обычно напоминает банальное воспаление. Если выявляются резко выраженные спонгиоз и экзоцитоз, то в заключении будет указана экзема.

Клинические проявления хронической мигрирующей эритемы Афцелиуса–Липшютца (рис. 1) в виде круглого или овального пятна с чуть возвышающимся краем, быстрым периферическим ростом и нередкой красной папулой в центре (след присасывания клеща) имеют внешнее сходство с кольцевидной центробежной эритемой Дарье. Нам случалось консультировать таких больных, присланных для уточнения диагноза. Врача смущало наличие характерных для мигрирующей эритемы проявлений на коже, но лаборатория не об-

наружила антител в крови пациента. Диагноз действительно может быть уточнен серологическими тестами, но при этом необходимо помнить, что специфические антитела IgM к *Borellia burgdorferi* обнаруживаются только у 40–60 % больных. Обычно они появляются в крови через 2–4 недели после возникновения мигрирующей эритемы, их уровень становится максимальным через 6–8 недель, затем постепенно за 4–6 месяцев снижается.

Чувствительность полимеразной цепной реакции (ПЦР) с кровью невысока из-за ограниченного времени присутствия в ней спирохет. Наиболее информативным (57–90 %) диагностическим тестом на ранней стадии болезни является ПЦР с осадком мочи или кожным биоптатом из очага мигрирующей эритемы. Таким образом, ни один из существующих методов не гарантирует лабораторного подтверждения клинического диагноза хронической мигрирующей эритемы Афцелиуса–Липшютца. Что касается терминологии, то мы придерживаемся именно этого исторического названия болезни, а не «боррелиоза Лайма». В Европе заболевание вызывается *Borellia burgdorferi afzelii* или *Garinii*, а в США – *Borellia burgdorferi sensu stricto*. В первом случае болезнь проявляется мигрирующей эритемой, атрофическим акродерматитом и менингоградикулитом, а во втором – патологией суставов при отсутствии кожных проявлений.

Дерматологу бывает непросто отличить по внешнему виду герпетиформный дерматит Дюринга от буллезного пемфигоида Левера. И в том, и в другом случае на коже могут наблюдаться крупные субэпидермальные пузыри с плотной напряженной крышкой на неизменной и отечной коже. Зуд более характерен для герпетиформного дерматита, но встречается и при буллезном пемфигоиде. Какое исследование может помочь в дифференциальной диагностике?

Патоморфологическое заключение, дающее ответ о месте расположения пузыря (внутри эпидермиса или под ним), позволит только



Рисунок 1. Хроническая мигрирующая эритема Афцелиуса–Липшютца.

отличить истинную пузырчатку от герпетиформного дерматита или пемфигоида, но не один дерматоз от другого. Диагностическая ценность обнаружения подэпидермального неакантолитического пузыря также невелика, так как встречается при многих дерматозах: герпетиформном дерматите, пемфигоиде Левера, доброкачественном пемфигоиде слизистых оболочек, буллезном эпидермолизе, поздней кожной порфирии.

Нахождение эозинофилов в пузырной жидкости нередко расценивается врачами как доказательный признак герпетиформного дерматита Дюринга. На самом деле количество эозинофилов в пузырной жидкости не является достоверным отличием одного дерматоза от другого. Эозинофилы появляются на поздних стадиях развития болезни как при дерматите Дюринга, так и пемфигоиде Левера.

Доступной является накожная проба Ядассона. На неизменный участок кожи пациента на 24 часа под компрессную бумагу накладывается мазь, содержащая 50 % йодистого калия в вазелине или ланолине. Если на этом месте через сутки обнаруживается группа пузырьков, реакция считается положительной и указывает на герпетиформный дерматит Дюринга.

Наиболее информативный лабораторный метод – иммуноморфологический. Для герпетиформного дерматита характерно отложение IgA глыбками в дермоэпидермальном соединении, для пемфигоида Левера – отложение IgG и C3 в области базальной мембраны. Однако это исследование не является ру-



Рисунок 2. Дискайдная красная волчанка.

тинным и доступно не каждой лаборатории.

Очаги красного цвета с четкими границами, местами покрытыми плотно сидящими чешуйками белого цвета, с признаками начинающейся атрофии, позволяют предположить дискайдную красную волчанку (ДКВ) (рис. 2). Подтвердить этот диагноз могут неинвазивные или инвазивные (биопсия) методы лабораторной диагностики. Многие дерматологи продолжают считать наличие LE-клеток решающим диагностическим признаком заболевания. Однако они встречаются лишь у 4–7 % больных ДКВ, так что их отсутствие не исключает этого дерматоза.

Значительно более чувствителен метод обнаружения антиядерных антител (АНА), но при ДКВ частота их нахождения не превышает 50–60 %. Результаты могут быть ложноположительными у 3–5 % здоровых молодых людей и у 10 % людей старше 65 лет [1]. При некоторых соматических заболеваниях (малярия, хронический гепатит, идиопатический легочный склероз) АНА также становятся ложноположительными. Таким же эффектом обладают многие лекарственные средства (β-блокаторы, нифедипин, тетрациклины, сульфаниламиды, ловостатин, симвастан, нитрофурантоин, гризеофульвин, пероральные контрацептивы и др.). А глюкокортикоиды (преднизолон, метипред, дексаметазон), напротив, могут быть причиной ложноотрицательных ответов. При системной красной волчанке АНА обнаруживаются в 95 % случаев, так что отрицательный результат также должен быть сопоставлен с другими анамнестическими и клиническими

признаками. Диагностически значимым следует считать титр АНА 1:80. Антитела к Ro/SS-A направлены против ядерных рибонуклеопротеинов массой 60 и 52 кДа. Они более специфичны, чем АНА, и бывают положительными у 70 % больных ДКВ [1].

Тест волчаночной полосы – метод прямой иммунофлуоресценции для обнаружения иммуноглобулинов и комплемента в биоптатах кожи. При наличии высыпаний только на лице его применение не оправданно. Открытые участки кожи, подверженные солнечному воздействию, способны дать ложноположительный ответ.

Для уточнения диагноза можно использовать дерматоскоп, при помощи которого легче выявить фолликулярный гиперкератоз. В лучах лампы Вуда очаги гиперкератоза светятся снежно-белым светом. Если и это в совокупности с клиническими данными не позволит поставить диагноз ДКВ, то в таком случае самый надежный результат даст патоморфологическое исследование биоптата с очага поражения. Наиболее характерные изменения при ДКВ – очаговая фолликулярная дегенерация базального слоя и гиперкератоз с роговыми пробками в устьях волосяных фолликулов. Выявляют также атрофию росткового слоя эпидермиса и вакуольную дегенерацию базальных клеток.

Стойкое покраснение открытых участков кожных покровов после инсоляции (рис. 3) требует исключения дерматомиозита (ДМ). В пользу этого диагноза могут свидетельствовать блюдцеобразные папулы Готтрона с легким вдавлением в центре над межфаланговыми суставами пальцев (рис. 4) и признак Кейнинга – точечные телеангиэктазии в перионихии пальцев кистей (рис. 5). Следует учитывать, что поражения кожи у половины больных на 5–6 месяцев опережают мышечные симптомы, а у 5 % они вообще не возникают (амиопатический тип ДМ).

Какими лабораторными исследованиями можно подтвердить диагноз ДМ?

Фермент креатинфосфокиназа (КФК) обеспечивает энергией мы-



Рисунок 3. Дерматомиозит.



Рисунок 4. Блюдцеобразные папулы Готтрона.



Рисунок 5. Признак Кейнинга – мелкоточечные петехии в перионихии.

шечные сокращения и служит эффективным показателем повреждения мышц. Однако только у 65 % больных ДМ он бывает выше референтных значений (167 Ед/л у мужчин и 190 Ед/л у женщин). Кроме того, эти показатели могут снижаться при потере мышечной массы, гиперти-

реозе, приеме аспирина и аскорбиновой кислоты. А повышаться – при гипотиреозе, наличии опухолевого процесса во внутренних органах, приеме статинов и алкоголя. Фруктозадифосфатаальдолаза при ДМ бывает повышенной еще реже – в 40 % случаев. Антинуклеарный фактор тоже не является бесспорным признаком ДМ, так как его титр только у 50–80 % больных становится диагностически значимым (1:80). Однако это может наблюдаться у 3–5 % здоровых лиц и у 10 % (по некоторым данным, и больше) пожилых людей [2].

Диагноз дерматомиозита можно считать достоверным при сочетании нескольких клинических и лабораторных признаков: поражение кожи, симметричная мышечная слабость, повышение активности мышечных ферментов, электромиографические признаки миопатии.

Вариантом тяжелого течения дерматомиозита является антисинтетазный синдром, для которого характерно острое начало, лихорадка, феномен Рейно, поражение кожи ладоней и пальцев по типу «рука механика», артрит, артралгии [3]. Нахождение антисинтетазных антител к аминоксил-РНК-синтетазам (в частности, анти-Jo-1-антитела) подтверждает этот вариант течения ДМ. Центральное место в клинической картине антисинтетазного синдрома занимает интерстициальное поражение легких (синдром фиброзирующего альвеолита), что определяет прогноз заболевания [3, 4].

При дерматомиозите часто встречаются злокачественные опухоли. В одном из самых крупных исследований из 618 больных дерматомиозитом они были выявлены у 198 (32 %) человек [5]. Поэтому каждый больной ДМ должен быть подвергнут тщательному онкологическому поиску. Однако отрицательный результат не должен успокаивать ни врача, ни больного. Кожные поражения могут значительно опережать клинические проявления, иногда на несколько лет. Таким образом, онкопоиск следует проводить не только на этапе установления диагноза дерматомиозита, но и после, в течение не менее 2 лет [5, 6].

Редкая и нетипичная локализация грибкового поражения на коже лица нередко диагностируется как розацеа, себорейный дерматит, красная волчанка [7]. В сомнительных случаях больного посылают на микроскопическое исследование на грибы, при этом однократный отрицательный результат которого иногда становится для врача решающим.

В качестве примера можно привести историю болезни женщины, которая обратилась к дерматологу с жалобой на небольшой кольцевидный элемент на правой щеке. Клинические признаки позволили доктору заподозрить микоз гладкой кожи и направить больную в лабораторию на микроскопическое исследование. В соскобе нити мицелия не были обнаружены, поэтому с предположительным диагнозом «дискоидная красная волчанка» пациентке были назначены аппликации топического кортикостероида на очаг поражения, что привело к обострению процесса.

При осмотре больной на коже ее правой щеки, с переходом на кожу носа, имеется овальный кольцевидный элемент диаметром до 6 см в наиболее широкой его части. Края приподнятые, розово-красного цвета, местами прерывистые, четко отграниченные от окружающей кожи. Центр гладкий, без признаков воспаления (рис. 6). Субъективно отмечается умеренный зуд. В пахово-бедренных складках обнаружены очаги, образованные кольцевидными элементами бурого-красного цвета с прерывистым фестончатым валиком из мелких узелков, на котором видны кровянистые корочки и мелкие чешуйки. Ногти на 4 из 10 пальцев стоп тусклые, желтоватого цвета, утолщенные. Больной было рекомендовано сутки не умываться и повторить исследование на грибы, мицелий которых и был обнаружен как с очагов на туловище, так и на лице. Врачу следовало бы учесть, что отрицательный ответ лаборатории связан со спецификой локализации очага поражения на коже лица, которое обычно умывают не менее двух раз в сутки. Одного исследования бывает недостаточно, нужны повторные, в том числе с предварительным заклевыванием очага на сутки. Отсутствие



Рисунок 6. Микоз гладкой кожи на лице.



Рисунок 7. Экстрамаммарная форма болезни Педжета.

мицелия при однократном лабораторном исследовании, особенно на коже лица, является в этом случае ложно-отрицательным заключением.

При подозрении на грибковое поражение кожи лица врачу нужно было осмотреть и другие участки кожного покрова пациентки, что могло разрешить сомнения в характере дерматоза.

2. Неверный клинический диагноз подтвержден лабораторией

Это происходит в тех случаях, когда основное кожное заболевание маскируется другим. Например, псориаз складок, микроклимат которых (более высокая температура, влажность, трение) способствует их обсеменению грибами, дрожжами или бактериями. Если врач принимает эту патологию за микоз складок, а лаборатория находит мицелий или споры грибов, ошибочный клинический диагноз считается подтвержденным. Анамнез заболевания, осмотр всей кожи и ногтей больного помогут избежать неверного заключения.

Более редкая патология, имеющая некоторое клиническое сходство с микозом складок, тоже может подвергаться обсеменению грибами. Например, экстрамаммарная форма болезни Педжета в виде односторонней эритематозной бляшки с четкими границами в паховой складке была принята врачом за микоз. Нахождение спор грибов формально подтвердило диагноз, и пациенту в течение 2 лет назначали различные топические антимикотики, затем комбинированные препараты, содержащие антимикотик, кортикостероид и антибиотик. Процесс постепенно прогрессировал, что послужило причиной консультации больного в другом медицинском учреждении.

При осмотре больного обращает на себя внимание нетипичная для микоза односторонняя локализация процесса. Обширная эритематозная бляшка с четкими краями частично распространяется на кожу мошонки и бедра. Поверхность бляшки местами эрозированная, с мокнутием и незначительным мелкопластинчатым шелушением. Часть бляшки, переходящая на бедро, заметно инфильтрирована и возвышается над окружающей кожей (рис. 7).

Давнишнее заключение лаборатории о наличии грибов не позволило врачу критически осмыслить всю клиническую картину в ее динамике. Патоморфологическое исследование подтвердило наш направительный диагноз «экстрамаммарная форма болезни Педжета». Поздняя диагностика была обусловлена значительным клиническим сходством этого редкого заболевания с дерматозами такой же локализации, что уже отмечалось в публикациях [8].

Некоторые дерматозы с локализацией на коже лица (себорейный дерматит, дискоидная и системная красная волчанка, ознобленная волчанка Гетчинсона, красный волосной кератоз лица и др.) имеют сходство с проявлениями розацеа. Несмотря на множество публикаций, указывающих на возможность обнаружения клеща *Demodex folliculorum* на здоровой коже, его нахождение часто служит основанием для подтверждения диагноза «розацеа» или «демодекоз».

Клещи рода *Demodex* (*D. folliculorum* и *D. brevis*) встречаются в биопсийном материале как в нормальной коже, так и при разных дерматозах. Обычная локализация – голова, лицо, верхняя часть туловища. Однако если в здоровой коже средняя плотность составляет 0,7 особи на 1 см², то при розацеа количество клещей достигает 10,8 на 1 см² [9].

Таким образом, нахождение клеща *D. folliculorum*, учитывая высокую частоту его обнаружения у здоровых лиц, никак не может служить подтверждением диагноза «розацеа» или «демодекоз». Последний в Международной классификации болезней X пересмотра даже не выделен в качестве отдельной нозологической формы.

3. Достоверные лабораторные данные устарели и не соответствуют патоморфозу болезни

Классическая форма грибвидного микоза (Т-клеточной лимфомы) обычно начинается с сухих зудящих эритематозных участков кожи разного размера, которые на ранних этапах успешно поддаются воздействию топических средств, ПУВА-терапии или загару. В течение ряда лет болезнь диагностируется как экзема, нейродермит, крупнобляшечный параспориоз, пока не наступит обострение болезни. Кожа краснеет, инфильтрируется, появляется обильное крупнопластинчатое шелушение. На фоне общих явлений (повышение температуры тела, озноб, недомогание) увеличиваются лимфатические узлы, выпадают волосы в очагах поражения, наблюдается крупнопластинчатое шелушение кожи ладоней и подошв. Крупные бляшки застойно-красного цвета с мелкопластинчатым шелушением на поверхности внешне очень напоминают бляшечный параспориоз. И гистологические данные с помощью светооптического микроскопа также не выявляют ничего подозрительного. Только методами электронной микроскопии и цитофотометрии в инфильтрате обнаруживаются недифферен-



Рисунок 8. Злокачественная лимфома кожи.

цированные лимфоциты и активные гистиоциты, а также атипичные лимфоциты с cerebriformными ядрами – клетки Сезари, что дает основание считать крупнобляшечный параспориоз начальной стадией лимфомы. Этот период может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет, после чего наступает стадия инфильтрированных бляшек, а потом и опухолей. Заподозрить злокачественную лимфому кожи помогают сильный зуд и увеличенные регионарные лимфатические узлы, что не характерно для параспориоза.

Встречаются ситуации, когда диагноз и его лабораторное подтверждение не вызывают сомнения, а больной длительное время лечится от этого дерматоза. Однако за месяцы (а иногда и годы), прошедшие с момента получения результатов инструментального исследования, болезнь вполне могла перейти в другую, более тяжелую стадию. К сожалению, мы располагаем такими примерами, когда врачи не решаются опровергнуть предыдущее заключение. Тем более если оно было подтверждено московским профессором. Нарастают зуд, инфильтрация очагов, появляются опухоли, выпадают растущие на них волосы,

но авторитет профессора и устаревшие данные лаборатории мешают врачу увидеть произошедшую значительную трансформацию болезни, до последнего времени шедшей под маркой экземы (рис. 8).

Установление диагноза – результат осмысления врачом всех собранных фактов о болезни: анамнез; клиническая картина; локализация и взаиморасположение морфологических элементов; субъективные жалобы; динамика развития заболевания; сезонность; зависимость от физических и химических факторов; биохимические, иммунологические, патоморфологические и другие данные, которые нам может предоставить современная лабораторная техника. Использование диаскопии и дерматоскопии при некоторых дерматозах является решающим для постановки диагноза. И все же окончательное заключение должно быть сделано врачом, потому что именно он, а не врач-лаборант, отвечает за достоверную диагностику заболевания и адекватное лечение больного.

Список литературы

1. Лапин С.В., Тоголян А.А. Антиядерные антитела: лабораторные тесты и диагностическое значение. Мед. Иммунология, 2001, т. 3, № 1, с. 35–50.
2. Антелава О.А., Готуа М.А., Цинцадзе Н.Х., Насонов Е.Л. Миозит-специфические антитела как иммунологические маркеры полимиозита/дерматомиозита. Антисинтетазный синдром. Аллергология и иммунология, 2012, т. 13, № 3, с. 229–232.
3. Антелава О.А., Тарасова Г.М., Сажина Е.Г. и др. Антисинтетазный синдром – наиболее тяжелый тип полимиозита/дерматомиозита (описание случаев). Современная ревматология, 2009, № 4, с. 54–58.
4. Бондаренко И.Б., Мухин И.А., Насонов Е.Л. и др. Поражения легких при полимиозите и дерматомиозите. Клиническая Медицина, 1998, 2, с. 20–24.
5. Антелава О.А., Хелковская-Сергеева А.Н., Чичасова Н.В. и др. Миозит, ассоциированный со злокачественными опухолями. Научно-практическая ревматология, 2016, 54 (3), 289–298.
6. Зыкова А.С., Новиков П.И., Моисеев С.В. Дерматомиозит взрослых: новые критерии диагностики и перспективы терапии. Клиническая фармакология и терапия, 2017, 26 (2), 83–92.
7. Новоселов В.С., Львов А.Н., Шерстнева О.А. Возможные ошибки в диагностике миозов. Успехи медицинской микологии, 2003, Т. 2, с. 113–115.
8. Смирнова И.О., Петунова Я.Г., Белоусова И.Э. и др. Трудности диагностики экстрамаллярной болезни Педжета. Клиническая дерматоневрология, 2018, 17 (3), с. 36–40.
9. Forton F., Seys B. Demodex and rosacea: epidemiology and significance in daily dermatologic practice. J. Am. Acad. Dermatol., 2005, v. 52, p. 74–87.