48. Roccatello D., Baldovino S., Rossi D. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:3054–61.
49. Quartuccio L., Soardo G., Romano G. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinemia: efficacy and safety in the absence of steroids. *Rheumatol* 2006;45:842–6.
50. Sansonno D., de Re V., Lauletta G. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon- α with an anti-CD20. *Blood* 2003;101(10):3818–26.
51. Saadoun D., Resche-Rigon M., Sene D. Rituximab combined with peg-interferon-ribavirin in refractory HCV-associated cryoglobulinemia vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1431–6.
52. Chandesris M.-O., Gayet S., Schleinitz N. Infliximab in the treatment of refractory vasculitis secondary to hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia. *Rheumatol* 2004;43:532–3.
53. Ferri C., Ferraccioli G., Ferrari D. Safety of antitumor necrosis factor- α therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 2008;35:1944–9.
54. Vassilopoulos D., Calabrese L.H. Risks of immunosuppressive therapies including biologic agents in patients with rheumatic diseases and co-existing chronic viral infections. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:619–25.
55. De Vita S., Quartuccio L. Rituximab as possible first-line therapy for glomerulonephritis in HCV-related mixed cryoglobulinemia. *Rheumatology* 2006;45:784–5.
56. Fin Zheng Jun Cai, Ahern M., Smith M. Treatment of cryoglobulinemia associated peripheral neuropathy with rituximab. *Rheumatology* 2006;33:1197–8.
57. Thiel J., Peters T., Mas M.A. et al. Kinetics of hepatitis C (HCV) viraemia and quasispecies during treatment of HCV associated cryoglobulinemia with pulse cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:838–41.
58. Saadoun D., Landau D.A., Calabrese L.H., Cacoub P.P. Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation. *Rheumatology* 2007;46:1234–42.
59. Vassilopoulos D., Manolakopoulos S. Rheumatic manifestations of hepatitis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:91–6.

Поступила 01.02.10

Б.С. Белов, О.Н. Егорова, Ю.А. Карпова, Р.М. Балабанова

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

УЗЛОВАТАЯ ЭРИТЕМА: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ

Контакты: Борис Сергеевич Белов belovbor@yandex.ru
Contact: Boris Sergeyevich Belov belovbor@yandex.ru

В современных условиях узловая эритема (УЭ) рассматривается как неспецифический иммуновоспалительный синдром, который может быть вызван широким спектром этиологических факторов (инфекции, медикаменты и др.). Несмотря на то что УЭ не является редким заболеванием и характеризуется достаточно выразительной клинической симптоматикой, до настоящего времени не существует цельной и единой концепции ее этиопатогенеза, клинико-морфологического субстрата и терапии. Нередко УЭ выступает как один из симптомов системной патологии, включая ревматические заболевания (РЗ), что может послужить причиной поздней диагностики и соответственно задержки адекватной терапии.

Терминология

Историческая последовательность описания клинической картины и терминологии УЭ представлена в монографии О.К. Шапошникова [1]. Впервые описание УЭ дано в 1798 г. английским дерматологом R. Willan, который подчеркнул высокую встречаемость этой кожной патологии у женщин. Через полвека, в 1842 г., E. Wilson описал мультиформную эритему. В 1860 г. F. von Hebra предложил термин «контузиформный дерматит» (*dermatitis contusifformis*), представил развернутую клиническую симптоматику и динамику цветовых изменений кожи при этой патологии и причислил ее к острым лихорадочным заболеваниям. Аналогичные изменения кожи при туберкулезе описал R. Bazin (1861) и предложил термин «индуративная эритема». J. Neuman (1881) выделил 2 варианта течения УЭ: идиопатический, характеризующийся острым началом, лихорадочным состоянием, кратковременным периодом развития, и симптоматический, или септический, наблюдаемый при многих инфекционных и токсических заболеваниях. Практически в это же время J. Hardy (1886) и G. Hutchinson

(1893) показали, что при этом заболевании могут наблюдаться изъязвления узлов (цит. по [1]).

Публикации начала XX в. свидетельствуют о внимании к этой патологии: ведутся исследования по изучении морфологического субстрата, этиологического фактора, в частности, роли туберкулеза (W. Pick, 1904).

Предложенный A. Wallgren (1924) термин «возвратная узловая эритема» (*erythema nodosum recurrens*) использовали до 70-х годов прошлого столетия.

I. Pierini и соавт. (1968) выделили так называемую атипичную УЭ, отличающуюся от острой формы рецидивирующим характером процесса или наличием очагов поражения в виде бляшек, и предложили термин «идиопатический лимфогранулематозный пиодермит» [2].

В середине прошлого века активно обсуждался вопрос, не являются ли эти кожные изменения проявлениями аллергического васкулита. H. Montgomery и соавт. (1945) ввели понятие «узловато-аллергический васкулит» (*vasculitis allergica nodosa*), характеризующийся хроническим нетуберкулезным поражением голеней, преимущественно у женщин, и связанный с поражением кровеносных сосудов подкожной клетчатки [3]. Однако имелись и другие суждения, утверждавшие, что узловатый васкулит является соматической нозологией в дерматологии и отличается от других аллергических гиподермитов. Несмотря на сходную с УЭ клиническую картину, при узловатом васкулите имеются патоморфологические различия (табл. 1).

Шведский ученый B. Båfverstädt (1951) выделил особый клинический вариант УЭ, отличающийся более длительным, подострым течением с продолжительностью одной стадии высыпаний до 1,5–3,5 мес, в некоторых случаях даже до года, формированием немногочисленных малочувствительных к надавливанию узлов и склонностью к рецидивам,

назвав его «мигрирующая УЭ» (*erythema nodosum migrans*) [4]. Подобную форму болезни Н. Ренгу и соавт. расценивали как «подострый мигрирующий узловатый панникулит» [5].

Х. Vilanova и соавт. выделили в группе воспалительных поражений подкожной клетчатки особую форму, названную ими подострым мигрирующим узловатым гиподермитом (*hypodermite nodulaire subaigue migratrice*), при котором возникают 1—2 плотных узелка величиной с горошину на передненаружной поверхности голени. Узлы не спаяны с окружающими тканями, безболезненны. В течение нескольких дней узел увеличивается по периферии, превращаясь в плоский плотный, иногда склеродермоподобный инфильтрат, который захватывает голени или бедра. В центральной части инфильтрат наиболее выражен, а в периферических отделах он постепенно, без резких границ переходит в здоровую ткань. Рубцовых изменений не образуется, но могут быть временное шелушение и гиперпигментация кожи. Этот вариант свойствен только женщинам, УЭ имеет асимметричный характер, протекает без поражения крупных сосудов и отличается своеобразным составом клеточного инфильтрата [6].

В России одно из первых описаний УЭ в клинике внуренних болезней принадлежит Е.М. Тарееву и его ученикам [7]. Известные отечественные дерматологи О.К. Шапошников (1971) и О.Л. Иванов (1998) в своих монографиях причисляют УЭ к гиподермальным ангиитам кожи, выделяя острую, подострую (мигрирующую) и хроническую формы, а также хронический узловато-язвенный ангиит [1, 8].

Распространенность и этиология

УЭ встречается в любом возрасте у 5—45% населения, но наиболее часто в фертильном периоде, что, по мнению ряда авторов, может быть связано с высокой частотой саркоидоза в этом возрасте [1, 4, 9, 10]. По данным эпидемиологических исследований, частота болезни в различных регионах мира широко варьирует и зависит от распространенности того или иного заболевания, являющегося этиологическим фактором УЭ в данной конкретной местности. Большинство случаев УЭ регистрируется в первой половине года, что, вероятно, связано с большей частотой А-стрептококковой, вирусной и других инфекций в этот период [1, 4, 9, 10].

Предрасполагающими факторами могут служить: сезонность, переохлаждение организма, застойные явления в нижних конечностях и др. [1, 4, 7, 9].

Анализ литературы показывает, что факторы, которые могут привести к УЭ, многочисленны и разнообразны: инфекции, злокачественные опухоли, аутоиммунные заболевания, лекарственные средства и т. д. (табл. 2).

Еще в 1798 г. R. Willan считал УЭ заболеванием *sui generis*. Это мнение сохранялось в течение нескольких десятилетий, пока в 1872 г. J. Uffelmann не сообщил о сочетании УЭ с активными формами туберкулеза у 17 из 18 больных детей и одной 20-летней больной (цит. по [1]). В наши дни туберкулез

Таблица 1

Особенности гистологической картины биоптатов кожи при болезни Бехчета, узловатом васкулите и УЭ [48]

Параметры	Болезнь Бехчета	Узловатый васкулит	Узловатая эритема
Септальный панникулит	±	—	+
Лобулярный панникулит	+	+	±
Преимущественно нейтрофильная инфильтрация	++	+	+
Преимущественно лимфоцитарная инфильтрация	+	++	++
Вовлечение артерий	+	++	—
Вовлечение вен	++	+	+
Отложение фибриноидных масс в сосудистой стенке	++	++	—
Лейкоцитоклазия	++	++	—
Наличие микротромбов	++	+	—
Васкулит	++	++	—
Очаги некроза	+	++	—
Некробиоз	++	++	+
Гранулома	+	++	+

Примечание. «—» — отсутствует, «±» — очень редко, «+» — иногда, «++» — часто.

в качестве этиологического фактора УЭ встречается редко, в основном у детей. При этом кожные проявления обычно свидетельствуют о первоначальной легочной инфекции, сопровождающейся конверсией туберкулинового теста [11].

В дальнейшем описали развитие УЭ не только при туберкулезе, но и у больных с острым полиартритом, бактериальной эмболией, тонзиллитом, хореей, диареей, нарушениями менструального цикла, беременностью, бронхитом, пневмонией, плевритом, сифилисом, пурпурой и даже как осложнение лекарственной терапии.

Во 2-й половине XIX в. многие исследователи отмечали при УЭ наряду с кожной патологией вовлечение суставов в патологический процесс. Полиартралгии расценивали как «ревматизм», предполагая последний в качестве главной причины УЭ [3, 12]. В настоящее время хорошо известна взаимосвязь между предшествующей инфекцией глотки β-гемолитическим стрептококком группы А и УЭ, особенно у детей и подростков. Обычно очаги поражения на коже появляются через 2—3 нед после ангины и сопровождаются повышением титров антистрептолизина-О. Интрадермальный тест к стрептококковым антигенам часто бывает позитивным у пациентов с УЭ, но при этом в мазках из зева микроорганизмы обычно не обнаруживаются [13]. Сердечная патология в виде вальвулита у таких больных не выявляется. УЭ не служит проявлением острой ревматической лихорадки и не характерна для нее как таковой [14].

Многочисленные исследования подтвердили, что важнейшими этиологическими агентами при УЭ являются стрептококковая и стафилококковая инфекции [1, 3, 8].

В литературе описаны случаи развития вторичной УЭ при системной красной волчанке (СКВ), ревматоидном артрите (РА), болезни Бехчета и других ревматических заболеваниях [15—18].

P. van Trimont и соавт. (1976) описали 4 случая иерсениозного «ревматизма» с развитием олигоартрита в дебюте

Таблица 2

Этиологические факторы узловой эритемы

Инфекционные	Соматические заболевания	Прочие состояния
Заболевания, вызываемые β-гемолитическим стрептококком группы А	Саркоидоз	Прием лекарственных препаратов: сульфаниламиды, бромиды, кломифен, кодеин, котримоксазол, D-пеницилламин, дапсон, диклофенак, диклосациллин, эстрогены, ибупрофен, индометацин, интерлейкин-2 и др.
Туберкулез	Неспецифический язвенный колит	
Иерсиниоз	Регионарный илеит	
Хламидиоз	Болезнь Ходжкина	
Гепатиты В/С	Лимфосаркома	
<i>Herpesviridae</i>	Лейкозы	Беременность
Кокцидиоидоз и другие микозы	Реактивный артрит	Ожог медузы
Гистоплазмоз	Болезнь Бехчета	Ингаляция дыма у пожарных и др.
Пситтакоз	Злокачественные новообразования	
Лимфогранулема венерическая	Хронический активный гепатит	
Орнитоз	Анкилозирующий спондилит	
Корь	Гранулематозный мастит	
Болезнь кошачьей царапины	Артериит Такаясу	
Протозойные инфекции	Болезнь Фогта—Коянаги	
ВИЧ и др.	Гранулематоз Вегенера	
	Антифосфолипидный синдром	
	Системная красная волчанка и др.	

болезни и последующим полиартритом, а также кожными изменениями, характерными для УЭ, на фоне иерсиниозной инфекции. Эти случаи были выделены в особую группу заболевания среди «инфекционного ревматизма» [19].

N. Ajubi и J.C. Nossent описали 2 случая панникулита, подтвержденного морфологически, с последующим развитием СКВ. Авторы полагают, что симптоматика УЭ в 3% случаев может быть первым проявлением СКВ [15].

УЭ входит в разряд кожных поражений при синдроме/болезни Шегрена. В работе японских авторов [16] развитие УЭ предшествовало появлению клинической симптоматики синдрома Шегрена у 3 из 4 наблюдавшихся больных. В биоптатах кожи обнаружен септальный или дольковый панникулит с лимфоцитарной и нейтрофильной инфильтрацией дермы различной степени выраженности. Достоверных признаков васкулита не выявили, однако в 2 случаях определяли утолщение и фибриноидные изменения стенок сосудов дермы и подкожной ткани. При прямой иммунофлюоресценции каких-либо депозитов в сосудистой стенке не выявлено. Авторы полагают, что в генезе УЭ при синдроме/болезни Шегрена существенную роль играют молекулы клеточной адгезии, которые экспрессируются в слезных и слюнных железах у этих больных.

Продемонстрирована взаимосвязь УЭ с антифосфолипидным синдромом (АФС). G.I. Remondino и соавт. на-

блюдали 26-летнюю женщину с УЭ, синдромом Рейно, полиартралгиями, миалгиями, головокружением, кратковременными обморочными состояниями, артериальной гипертензией и люпус-нефритом. При лабораторном обследовании были выявлены антинуклеарный фактор, антитела к двуспиральной ДНК, волчаночный антикоагулянт и антитела к кардиолипинам. На основании полученных данных диагностированы СКВ-подобный синдром и вторичный АФС [17]. У 3 из 28 больных с АФС наряду с типичными кожными проявлениями основного заболевания диагностирована УЭ с признаками продуктивного лимфоцитарного васкулита [20].

УЭ входит в состав диагностических критериев болезни Бехчета (ББ). З.С. Алекберова и соавт. обследовали 151 пациента с ББ, которых разделили на две группы: I (ювенильная) — 58 больных и II (взрослая) — 93 пациента — с началом болезни в возрасте до и после 16 лет соответственно. УЭ диагностирована в 41,4 и 53,8% случаев соответственно ($p=0,09$). [21]. По сводным данным, очаги поражения, клинически сходные с УЭ, развиваются у 15—78% пациентов с ББ [18], но при этом существуют гистологические различия (см. табл. 1).

P. Риссо и соавт. обследовали 22 ребенка с УЭ. У 16 пациентов выявлена вторичная УЭ, причинами которой были стрептококковый фарингит ($n=5$), хроническое заболевание кишечника ($n=3$), ББ ($n=2$), иерсиниозный энтерит ($n=2$), мононуклеоз, атипичная микобактериальная инфекция, иммунодефицитное состояние, связанное с инфекцией, СКВ-подобный синдром с дефицитом C4-компонента комплемента (по 1 случаю). При исследовании провоспалительных цитокинов повышенный титр интерлейкина (ИЛ) 6 наблюдали у всех пациентов, тогда как уровень фактора некроза опухоли α (ФНО α) оставался в пределах нормы [22].

Патогномичным симптомом болезни Лайма является мигрирующая эритема, развивающаяся на месте укуса клеща. Она наблюдается у большинства больных (до 70%) [23, 24]. Во II стадии заболевания могут иметь место неспецифические поражения кожи в виде УЭ, капилляритов ладоней, сплошной некольцевидной эритемы, а у отдельных больных — своеобразной доброкачественной лимфоцитомы, характеризующейся развитием узелков или бляшек буроватого цвета на участках очаговой лимфоретикулярной пролиферации [24].

Многие лекарственные средства рассматриваются как причина УЭ. Давно известно, что сульфаниламиды, бромиды и оральные противозачаточные таблетки являются наиболее распространенными лекарственными средствами, вызывающими острое развитие УЭ (см. табл. 2) [25]. Имеются отдельные сообщения о развитии УЭ на фоне длительного приема глюкокортикоидных препаратов, что,

возможно, связано с активацией латентной инфекции [9]. Так, в работе E. Heindl описано, что в подобной клинической ситуации при посеве пунктата кожных узлов был выделен стафилококк [26].

При саркоидозе УЭ сочетается с двусторонней прикорневой лимфоаденопатией, поражением суставов и лихорадкой (синдром Лефгрена) и имеет ряд особенностей:

- интенсивный отек нижних конечностей, часто предшествующий появлению УЭ;
- выраженность артралгий и периартикулярных изменений, преимущественно голеностопных, реже коленных и лучезапястных суставов;
- тенденция к слиянию элементов УЭ;
- преимущественная локализация УЭ на заднебоковых поверхностях голени, над коленными суставами, в области бедер и предплечий;
- крупные размеры элементов УЭ (>2 см в диаметре);
- нередко повышение антител к иерсиниям и А-полисахариду стрептококка при отсутствии клинических симптомов инфекций, вызываемых этими возбудителями;
- клинические признаки поражения бронхолегочной системы: одышка, кашель, боль в грудной клетке.

УЭ при саркоидозе не всегда является неспецифичной. В 9% случаев в биопсийном материале обнаруживаются эпителиоидноклеточные гранулемы.

Увеличение внутригрудных лимфатических узлов у больных УЭ может также наблюдаться при других заболеваниях: лимфоме, туберкулезе, стрептококковой инфекции, кокцидиоидозе, гистоплазмозе и острых инфекциях, вызванных *Chlamydomydia pneumoniae* [27, 28].

У взрослых УЭ, вызванная энтеропатией, часто бывает связана с обострением основного заболевания, хотя сыпания на коже могут предшествовать клиническим симптомам воспалительного заболевания кишечника. Показано, что язвенный колит сопровождается УЭ чаще, чем болезнь Крона [29, 30].

По мнению ряда авторов, сочетание синдрома Свита (острого фебрильного нейтрофильного дерматоза, протекающего с сыпью и лихорадкой) и УЭ встречается редко [31], как правило, при саркоидозе, инфекции верхних дыхательных путей, остром миелобластном лейкозе [32], болезни Крона [30]. Другие исследователи полагают, что одновременное появление двух указанных синдромов наблюдается в 15–30% случаев и может быть вызвано общим этиологическим агентом (стрептококковая инфекция верхних дыхательных путей или воспалительное заболевание кишечника).

Обращает на себя внимание то, что у больных с УЭ нередко диагностируется артериальная гипертензия [26].

Несмотря на предпринятые многочисленные клинические и лабораторные исследования, у 37–60% больных не удается установить этиологический фактор УЭ или выявить ее связь с каким-либо заболеванием/воздействием. В подобных случаях речь идет об идиопатической УЭ [1, 7–10].

Патогенез

Большинство авторов рассматривают УЭ как гиперергическую реакцию на воздействие бактериальных и некоторых других антигенов. Разнообразие возможных антигенных факторов, способных вызвать УЭ, свидетельствует о том, что кожа является реактивной зоной, реагирующей на различные провоцирующие агенты [1, 3, 4, 9–11, 25, 26].

УЭ, вероятно, возникает в результате образования иммунных комплексов, которые накапливаются внутри и вокруг венул перегородок (септ) соединительной ткани в под-

кожном жире. При УЭ выявляются циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) и активация комплемента [33]. Гистопатологические особенности сформировавшихся очагов повреждений свидетельствуют о механизме замедленной гиперчувствительности [34]. Исследования с применением метода прямой иммунофлюоресценции выявили депозиты иммуноглобулинов в стенках кровеносных сосудов перегородок подкожного жира [35]. Однако другие авторы не обнаружили ЦИК у пациентов с УЭ [36]. Предполагается, что замедленная реакция гиперчувствительности IV типа может играть важную роль в патогенезе данного заболевания [9].

На ранней стадии морфологическая картина УЭ характеризуется нейтрофильными воспалительными инфильтратами в септах подкожной жировой ткани. Выработка перекисных форм кислорода активированными нейтрофилами периферической крови при УЭ в 4 раза превышает таковую у доноров. Кроме того, процент клеток, продуцирующих указанные реактивные формы кислорода, коррелирует с тяжестью клинических проявлений, что подтверждает их участие в патогенезе УЭ за счет окислительного поражения тканей и стимуляции воспаления в них [37].

Иммунный ответ при вторичной УЭ обусловлен, как правило, основным заболеванием. Так, при саркоидозе отмечается накопление CD4+ Т-лимфоцитов вследствие иммунного ответа Th-1 типа. Саркоидоз сопровождается высоким уровнем иммунологической активности макрофагов и лимфоцитов в местах развития патологического процесса, повышенной продукцией ИЛ 1, 2, 12, ФНО α. Последний считают ключевым цитокином, участвующим в формировании гранулемы при саркоидозе [37, 38]. У таких больных обнаруживается обмен нуклеотидов (G—A) в позиции 308 активатора (промотора) гена ФНО, в то время как у больных УЭ, не ассоциированной с саркоидозом, частота аналогичного аллеля не отличается от контроля [39].

Иммуногенетические исследования, выполненные у пациентов с заболеваниями кишечника, свидетельствуют о выраженной взаимосвязи между развитием УЭ и уровнем ФНО α, а также о слабой корреляции УЭ с HLA B15 [39]. В то же время другими авторами было показано, что при УЭ, вне зависимости от связи с инфекционным агентом, имеют место высокие концентрации ИЛ 6 при незначительном повышении ФНО α [22]. Обнаружена высокая встречаемость УЭ у женщин, имеющих HLA B8, что может указывать на наличие наследственной предрасположенности к данному заболеванию [40].

Среди наиболее распространенных патогенов, которые могут индуцировать интраваскулярный воспалительный процесс наряду с активацией синтеза ряда прокоагуляционных и вазоактивных веществ, особое место занимает *Chlamydomydia pneumoniae* [41]. Данный микроб характеризуется повышенным тропизмом к сосудистому эндотелию и после попадания в кровоток может длительно персистировать и размножаться в гладкомышечных и эндотелиальных клетках сосудов, моноцитах/макрофагах и в измененных тканях. В этом же плане рассматриваются *Helicobacter pylori*, а также некоторые представители семейства герпесвирусов: вирус простого герпеса человека 1-го типа — *Herpes simplex virus*, 4-го типа — вирус Эпштейна—Барр, 5-го типа — *Cytomegalovirus*, — которые путем геномных изменений могут вызвать клональную экспансию популяций интимальных гладкомышечных клеток [42]. Известно, что различные группы вирусов могут годами существовать в клетках тканей и органов (в том числе в эндоте-

Таблица 3

Клинические особенности узловой эритемы в зависимости от этиологического фактора и характера течения процесса

По наличию этиологического фактора	По степени выраженности, течению и давности воспалительного процесса	Клиническая характеристика течения
<p>Первичная (идиопатическая) — основное заболевание не выявлено</p> <p>Вторичная — выявлено основное заболевание</p>	Острая	<p>Появляется остро на голенях в виде ярко-красных болезненных сливного характера узлов на фоне отека голеней и стоп.</p> <p>Сопутствующие проявления: температура до 38—39 °С, слабость, головная боль, артралгии.</p> <p>Заболеванию предшествуют вирусные инфекции и ангина. Узлы бесследно исчезают через 3—4 нед без изъязвлений. Рецидивы редки</p>
	Мигрирующая	<p>Клинические проявления аналогичны острому течению, но с менее выраженным асимметричным воспалительным компонентом.</p> <p>Основному узлу могут сопутствовать единичные мелкие узелки, в том числе и на противоположной голени. Заболевание может длиться до нескольких месяцев</p>
	Хроническая	<p>Упорное рецидивирующее течение, обычно у женщин среднего и пожилого возраста, нередко на фоне сосудистых, аллергических, воспалительных, инфекционных или опухолевых заболеваний. Обострение возникает чаще весной и осенью. Узлы локализуются на голенях (на переднебоковой поверхности), величиной с грецкий орех, с умеренной болезненностью и отечностью голеней/стоп. Рецидивы длятся месяцами, одни узлы могут рассасываться, другие появляться</p>

лии сосудов, миокарде, эндокарде), вызывая полиорганную патологию [42, 43].

Существует предположение, что в процессе хронизации инфекций эти возбудители активно включаются в сложную цепь патогенеза васкулита, придавая патологическому процессу более агрессивный характер [44].

Показано, что при хроническом инфекционном процессе, на фоне трансформации иммунной компетентности организма, происходит повреждение клеток сосудистого эндотелия за счет образования иммунных комплексов или цитокинов [45].

Таким образом, в этиопатогенезе УЭ существенная роль отводится иммунному ответу макроорганизма-хозяина на инфекционный патоген. Механизмы этого взаимодействия, как и роль реактивности человеческого организма в развитии УЭ, до сих пор не изучены.

Патоморфология

Основные патологические изменения, развивающиеся при УЭ в коже и в подкожной жировой клетчатке, были описаны W. Pick (цит. по [1]).

Н. Montgomery и соавт. рассматривали УЭ как узловатый васкулит, представляющий собой первичное воспалительное поражение кровеносных сосудов подкожной клетчатки с лимфогистиоцитарным составом клеточного инфильтрата, приводящее впоследствии к их облитерации различной степени. Развивающийся фиброз ведет к атрофии жировой ткани. Эти же авторы указывают на трудно-

сти гистологической дифференцировки узловой васкулита, индуративной эритемы, панникулита, эритроцианоза и других клинически близких к ним форм [3].

Показано что у больных с ББ и высыпаниями на коже, похожими на УЭ (erythema nodosum-like), имеется дольковый панникулит в сочетании с выраженной клеточной инфильтрацией нейтрофилами и лейкоцитокластическим васкулитом [44]. Основные гистологические различия при УЭ, узловатом васкулите и ББ представлены в табл. 1.

Ряд исследователей придерживаются мнения, что в зависимости от этиологического фактора и формы УЭ меняется и гистологическая картина болезни [4, 26, 27, 37].

Морфологическая картина УЭ имеет свои особенности в зависимости от стадии заболевания. Сочетание воспалительного процесса с вазодилатацией обуславливает эритематозную окраску кожи в начале заболевания, в то время как изменения в подкожной клетчатке являются причиной образования узлов, определяемых при пальпации. В поздней стадии инфильтрат состоит преимущественно из гистиоцитов, плазматических клеток, лимфоцитов. Местами обнаруживаются эпителиоидные и гигантские клетки. Стенки сосудов резко инфильтрированы, с выраженными симптомами пролиферации эндотелия [1, 4, 8, 25].

Одной из особенностей УЭ является наличие так называемых радиальных гранулем Мишера [46], которые состоят из маленьких, четких узловых скоплений гистиоцитов вокруг центральной области, имеющей вид

звезды или банана. Природа центральной области остается неизвестной, при иммуногистохимических и ультраструктурных исследованиях радиальных гранулем Мишера не выявлено эндотелиальных или других клеток в этой области. Другой патоморфологической особенностью УЭ считают отсутствие васкулита, хотя в редких случаях некротизирующий васкулит мелких сосудов с фибриноидным некрозом сосудистой стенки обнаруживается в междольковой перегородке. Со временем, несмотря на обширный фиброз, процесс регрессирует без атрофии или рубцевания септы [47].

Несмотря на многочисленные исследования, в современной литературе по-прежнему ведется дискуссия о морфологическом субстрате УЭ. Остается спорной оценка характера воспалительных изменений сосудистой стенки и/или подкожной жировой ткани, определяющих клиническую картину заболевания.

Зарубежные исследователи [46] считают УЭ септальным панникулитом, протекающим без васкулита. Однако отечественные ученые в соответствии с характером течения, степенью выраженности воспалительных явлений и давностью заболевания выделяют острую, мигрирующую и хроническую формы УЭ. Эти разновидности УЭ различаются не только клинически (табл. 3), но и патогистологически. Так, при остром течении УЭ морфологические изменения локализуются главным образом в подкожной жировой клетчатке, а в дерме обнаруживается лишь неспецифическая периваскулярная инфильтрация с рассеянными скоплениями лимфоидных и гистиоцитарных клеток. При подостром течении наряду с признаками инфильтративно-продуктивного васкулита мелких гиподермальных сосудов выявляется распространенный воспалительный инфильтрат в междольковых перегородках. Хроническая УЭ — одна из самых частых форм кожного ангиита — проявляется гиподермальным васкулитом средних и мелких сосудов с утолщением стенок и пролиферацией эндотелия капилляров междольковых перегородок. В клеточном инфильтрате, помимо лимфоидных и гистиоцитарных элементов, нередко обнаруживаются гигантские клетки [8].

Ультраструктурные особенности поражения кожи при УЭ проявляются набуханием эндотелиальных клеток с увеличением микропиноцитозных пузырьков. На свободной поверхности эндотелиальных клеток определяется значительное количество цитоплазматических выростов [8]. Подобные изменения, вероятно, могут быть обусловлены инфекционными факторами, которые, как указано выше, играют непосредственную роль в развитии УЭ.

Лечение

В настоящее время тактика ведения больных УЭ включает:

- постельный режим из-за резко выраженного ортостатизма;

- нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, индометацин, напроксен и т. д.) для уменьшения воспалительных и болевых явлений;
- антиинфекционные препараты (антибиотики, виростатики) как средства этиотропной терапии;
- ангиопротективные препараты (пентоксифиллин и др.), улучшающие кровоток в системе микроциркуляции;
- средства, тормозящие свертывание крови (гепарин и т. д.) и в определенной степени подавляющие реакцию гиперчувствительности замедленного типа;
- препараты, содержащие йод и йодозаменители (йодид калия), стимулирующие высвобождение гепарина тучными клетками [противопоказаны в период гестации из-за возможного развития зоба у плода; назначать с осторожностью пациентам с патологией щитовидной железы (!)];
- аминоксинолиновые препараты (плаквенил), оказывающие угнетающее влияние на синтез нуклеиновых кислот, активность некоторых ферментов и иммунные процессы;
- глюкокортикоиды назначают при высокой воспалительной активности или недостаточной эффективности вышеуказанного лечения (исключить наличие инфекционного заболевания!); схема лечения — преднизолон 20—40 мг/сут *per os* в течение 8—10 дней с последующим постепенным снижением дозы до полной отмены;
- локальная терапия — противовоспалительные, рассасывающие инфильтрат и восстанавливающие микроциркуляцию средства: компрессы с 5% линиментом дибунуола; 5—10% раствором ихтиола; аппликации с 33% раствором димексида;
- физиотерапевтические процедуры: фонофорез с 5% линиментом дибунуола, аппликации озокерита, фонофорез с лидазой, гепарином, гидрокортизоном, индуктотермия, ультразвуковая терапия, магнитотерапия, УВЧ-терапия и воздействие лучами лазера непосредственно на очаги поражения;
- лечение основного заболевания.

Хотелось бы отметить, что, несмотря на разнообразие перечисленных лекарственных средств и физиотерапевтических методик, какие-либо единые рекомендации или стандарты лечения УЭ в настоящее время отсутствуют. Одной из причин этого, на наш взгляд, является отсутствие общепринятой четкой патогенетической концепции болезни.

Таким образом, несмотря на длительное изучение УЭ, данная нозологическая форма по-прежнему представляет большой интерес как в научном, так и в практическом аспектах для врачей различных специальностей, включая ревматологов. На сегодняшний день констатированы многообразие этиологических агентов и полиморфность клинической симптоматики УЭ. Однако остается много вопросов, ждущих своего решения. Это касается морфологического субстрата УЭ, участия в патогенезе провоспалительных цитокинов и кодирующих их синтез генов, разработки классификации, а также единых подходов к диагностике и терапии этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шапошников О.К. Хроническая узловатая эритема. Л., 1971;3—42.
2. Pierini I., Abulafia E., Wainfeld S. Idiopathic lipogranulomatous hypodermatitis. Arch Dermatol 1968;98(3):290—8.
3. Montgomery H., O'Leary P.A., Barker N.W. Diseases of the skin. JAMA 1945;128:335—41.
4. Båfverstå dt B. Erythema nodosum and induratum; clinical and diagnostic points of view. Nord Med 1951;46(35):1300—3.
5. Perry H.O., Winkelman R.K. Subacute nodular migratory panniculitis. Arch Dermatol 1964;89:170—9.
6. Vilanova X., Pinol J. Cutaneovisceral interrelations; dermatorenal syndromes. Actas Dermosifiliogr 1953;44(8):620—7.
7. Иванов О.Л. Кожные и венерические болезни. М., 1998;167—98.
8. Тарев Е.М., Корнев Б.М., Моисеев В.С. Узловатая эритема в клинике внутренних болезней. Тер арх 1986;58(6):36—9.
9. Requena L., Yus E.S. Erythema nodosum. Dermatol Clin 2008;26(4):425—38.

10. Mert A. Erythema nodosum: an evaluation of 100 cases. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(4):563–70.
11. Simila S., Pietilla J. The changing etiology of erythema nodosum in children. *Acta Tuberc Scand* 1965;46:159–68.
12. Nekhlyudov L., Gradzka M., Conti-Kelly A.M., Greco T.P. Erythema nodosum associated with antiphospholipid antibodies: a report of three cases. *Lupus* 2000;9:641–5.
13. Garcia-Porrúa C., Gonzalez-Gay M.A., Vázquez-Caruncho M. et al. Erythema nodosum: etiologic and predictive factors in defined population. *Arthr Rheum* 2000;43:584–92.
14. Ревматология: клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;752 с.
15. Ajubi N., Nossent J.C. Panniculitis as the first manifestation of systemic lupus erythematosus: description of two cases. *Neth J Med* 1993;42(1–2):25–9.
16. Yamamoto T., Yokoyama A., Yamamoto Y., Mamada A. Erythema nodosum associated with Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1997;36(6):707–8.
17. Remondino G.I., Mysler E., Pissano M.N. et al. A reversible bilateral renal artery stenosis in association with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2000;9(1):65–7.
18. Alpsyoy E., Zouboulis C.C., Ehrlich G.E. Mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *Yonsei Med J* 2007;48(4):573–85.
19. Van Trimpont P., Dubois J.L., Dequeker J. Acute polyarthritis in *Yersinia enterocolitica* infection. 4 cases in Belgium. *Rev Rheum Mal Osteoartic* 1976;43(2):117–21.
20. Раденска-Лоповок С.Г., Решетняк Т.М., Забек Я., Войцеховска Б. Морфологические особенности сосудов при антифосфолипидном синдроме. 2006. www.rheumatolog.ru
21. Алекберова З.С., Голоева Р.Г., Елонаков А.В. Болезнь Бехчета у детей. *Рус мед журн* 2006;14(25):1783–5.
22. Picco P., Gattorno M., Vignola S. et al. Clinical and biological characteristics of immunopathological disease-related erythema nodosum in children. *Scand J Rheumatol* 1999;28(1):27–32.
23. Stiefelhagen P. Even in fever, joint pain and erythema: *Borrelia* antibodies do not prove Lyme disease. *MMW Fortschr Med* 2006;148(11):14.
24. Ананьева Л.П., Скрипникова И.А. Болезнь Лайма — системная инфекция с кожными проявлениями. *Вестн дерматол* 1995;1:32–6.
25. Вермель А.Е. Узловатая эритема в клинике внутренних болезней. *Клин мед* 2004;4:4–9.
26. Heindl E. Erythema nodosum staphylococci in lymphogranulomatosis. *Hautarzt* 1965;16(10):453–5.
27. Löfgren S. Primary pulmonary sarcoidosis. *Acta Med Scand* 1953;145:424–31.
28. Marie I., Lecomte F., Levesque H. et al. Lofgren's syndrome as the first manifestation of acute infection due to *Chlamydia pneumoniae*: a prospective study. *Clin Infect Dis* 1999;28:691–2.
29. Sams W.M., Winkelmann R.K. The association of erythema nodosum with ulcerative colitis. *South Med J* 1968;61:676–9.
30. Mc Callum D.I., Kinmont P.D. Dermatological manifestations of Crohn's disease. *Br J Dermatol* 1968;80:1–8.
31. Ginarte M., Toribio J. Association of Sweet syndrome and erythema nodosum. *Arch Dermatol* 2000;136:673–4.
32. Suzuki Y., Kuroda K., Kojima T. et al. Unusual cutaneous manifestations of myelodysplastic syndrome. *Br J Dermatol* 1995;133:483–6.
33. Jones J.V., Cumming R.H., Asplin C.M. Evidence for circulating immune complexes in erythema nodosum and early sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1976;278:212–9.
34. Winkelmann R.K., Fostrom L. New observations in the histopathology of erythema nodosum. *J Invest Dermatol* 1975;65:441–6.
35. Niemi K.M., Forstrom L., Hannuksela M. et al. Nodules on the legs. *Acta Derm Venereol* 1977;57:145–54.
36. Nunnery E., Persellin R.H., Pope R.M. Lack of circulating immune complexes in uncomplicated erythema nodosum. *J Rheumatol* 1983;10:991–4.
37. Kunz M., Beutel S., Brocker E. Leucocyte activation in erythema nodosum. *Clin Exp Dermatol* 1999;24:396–401.
38. Визель А.А., Гурьева М.Э. Саркоидоз. *Consilium medicum* 2002;4(4):34–9.
39. Cohen P.R. Sweet syndrome and erythema nodosum. *South Med J* 2007;100(10):1057–8.
40. Моисеев С.В., Корнев Б.М. Узловатая эритема: ревматизм или саркоидоз? *Новый мед журн* 1996;1–2:8–10.
41. Cascina A., Marone Bianco A., Mangiarotti P. et al. Cutaneous vasculitis and reactive arthritis following respiratory infection due to *Chlamydia pneumoniae*: report of a case. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(6):845–7.
42. Yokoyama S., Kasahara M., Fukuda A. et al. Epstein-Barr virus-associated erythema nodosum after living-donor liver transplantation: a case report. *Liver Transpl* 2009;15(4):446–8.
43. Львов Н.Д., Мельниченко А.В., Никитина А.А. и др. Лабораторная диагностика герпесвирусных инфекций человека. *Вопр вирусол* 2000;4:7–13.
44. Kim B., LeBoit P.E. Histopathologic features of erythema nodosum-like lesions in Behcet disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis. *Am J Dermatopathol* 2000;22:379–90.
45. Jackson L.A., Campbell L.A., Schmidt R.A. et al. Specificity of detection of *Chlamydia pneumoniae* in cardiovascular atheroma: evaluation of the innocent bystander hypothesis. *Am J Pathol* 1997;150(5):1785–90.
46. Sanchez Yus E., Sanz Vico M.D., de Diego V. Miescher's radial granuloma: a characteristic marker of erythema nodosum. *Am J Dermatopathol* 1989;11:434–42.
47. White W.L., Hichcock M.G. Diagnosis: erythema nodosum or not? *Sem Cutan Med Surg* 1999;18:47–55.
48. Demirkesen C., Tuzuner N., Mat C. et al. Clinicopathologic evaluation of nodular cutaneous lesions of Behcet syndrome. *Am J Clin Pathol* 2001;116:341–6.

Поступила 06.04.10

А.И. Дубиков

Владивостокский государственный медицинский университет, Владивосток

БЕЛОК Р-53: НОВАЯ ЖИЗНЬ СТАРОЙ МОЛЕКУЛЫ. Часть II

Контакты: Александр Иванович Дубиков aihavlad@online.vladivostok.ru
Contact: Aleksandr Ivanovich Dubikov aihavlad@online.vladivostok.ru

С тех пор как были опубликованы работы, описывающие стрессорное фосфорилирование и ацетилирование белка р-53, появилось большое количество исследований, детально раскрывающих эти и другие модификации молекулы р-53, в том числе с анализом их влияния на функции р-53 как транскрипционного белка-регулятора [1–3].

Влияние фосфорилирования на функции белка р-53

Серин 46 (S46) и N-терминальный сайт фосфорилирования в молекуле человеческого р-53 обладают свойствами влиять на функцию р-53 как активатора транскрипции. Фосфорилирование этих остатков коррелирует с опосредованной р-53 транскрипционной программой, которая включает