

Литература

1. Зазерская И.Е., Кузнецова Л.В., Дячук А.В. и др. Оценка эффективности применения половых стероидов в лечении остеопении и остеопороза в раннем постменопаузальном периоде (трехлетнее исследование) // Журн. акушерства и женских болезней. – 2008; LVII (1): 66–75.
2. Зазерская И.Е., Кузнецова Л.В. Обоснованность и относительная безопасность применения заместительной гормональной терапии для профилактики поздних менопаузальных осложнений // Журн. акушерства и женских болезней. – 2010; LIX (2): 46–56.
3. Караченцев А.Н., Кузнецова И.В., Кобалава Ж.Д. и др. Заместительная гормональная и гипотензивная терапия в пери- и постменопаузе у больных с артериальной гипертензией // Акушерство и гинекология. – 2004; 6: 10–13.
4. Прилепская В.Н., Ледина А.В., Малышева О.И. и др. Постменопаузальный остеопороз, контрацепция и заместительная гормонотерапия // Consilium. – 2000; 2 (6): 257–260.
5. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. – М., 2008. – С. 475.
6. Сметник В.П., Kloosterboer H.J. Эволюция заместительной гормональной терапии // Климактерий. – 2003; 1: 3–7.
7. Чеботникова Т.В., Мельниченко Г.А., Андреева Е.Н. Этнические аспекты постменопаузы и эффективность заместительной терапии половыми стероидами // Акуш. и гин. – 2005; 6: 57–60.
8. Экспертная рабочая группа Международного общества по менопаузе. Practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause / Практические рекомендации по применению заместительной гормональной терапии у женщин в пери- и постменопаузе // Climacteric. – 2005; 7.
9. Fournier A., Berrino F., Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study // Breast Cancer Res. Treat. – 2008; 107 (1): 103–111.
10. Haines C. et al. A prospective, randomized, placebo-controlled study of the dose effect of oral estradiol on bone mineral density in postmenopausal Chinese women // Maturitas. – 2003; 45: 169–173.
11. Humphrey L. Hormone Replacement Therapy and Breast Cancer. Systematic Evidence Reviews, 2002. № 14, Oregon Health Sciences University Evidence-based Practice Center, Portland, Oregon.
12. Humphrey L., Takano L., Chan B. et al. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy and Cardiovascular Disease. Systematic Evidence Reviews, 2002, № 10, Oregon Health Sciences University Evidence-based Practice Center, Portland, Oregon.
13. International Menopause Society HRT in the early menopause: scientific evidence and common perceptions Summary of the First IMS Global Summit on menopause-related issues. 2008, March 29–30.
14. Leblanc E., Chan B., Nelson H. Hormone Replacement Therapy and Cognition Systematic Evidence Reviews, 2002. № 13, Oregon Health Sciences University Evidence-based Practice Center, Portland, Oregon Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US).
15. Miller J., Chan D. Nelson H. Hormone Replacement Therapy and Risk of Venous Thromboembolism. Systematic Evidence Reviews, 2002. № 11, Oregon Health Sciences University Evidence-based Practice Center, Portland, Oregon. Rockville (MD).
16. Nelson H. Hormone Replacement Therapy and Osteoporosis, Systematic Evidence Reviews, 2002. № 12 Oregon Health Sciences University Evidence-based Practice Center, Portland, Oregon Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US).
17. Sitruc-Ware R., Husmann F., Thijssen J. et al. // Climacteric. – 2004; 7 (3): 108–196.
18. Warming L., Ravn P., Christiansen C. Levonorgestrel and 17beta-estradiol given transdermally for the prevention of postmenopausal osteoporosis // Maturitas. – 2005; 50: 78–85.

HORMONAL REPLACEMENT THERAPY IN TREATMENT FOR CLIMACTERIC SYNDROME

E. Mejevitinova, MD; E. Dovletkhanova, Candidate of Medical Sciences;

A. Ledina, Candidate of Medical Sciences

V. I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow

A number of investigations have indicated that hormonal replacement therapy (HRT) initiated at perimenopause significantly suppresses bone resorption activity and fails to increase the risk of cardiovascular disease and breast cancer when used for a long time (for 5 years). In addition, HRT has beneficial effects on the preservation of cognitive functions.

Keywords: hormonal replacement therapy, climacteric syndrome, osteoporosis, cardiovascular diseases, breast cancer, cognitive functions, dementia.

КОЛЬЦЕВИДНАЯ ЦЕНТРОБЕЖНАЯ ЭРИТЕМА

Е. Сорокина, кандидат медицинских наук,
С. Масюкова, доктор медицинских наук, профессор
Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ
E-mail: dermatology-giuv@mail.ru

Обобщены сведения об этиологических факторах и звеньях патогенеза эритемы кольцевидной центробежной Дарье, особенностях ее клинических проявлений и данные гистологического изучения поверхностных и глубоких форм заболевания. Освещены проблемы дифференциальной диагностики центробежной эритемы с другими кольцевидными дерматозами.

Ключевые слова: эритема кольцевидная центробежная Дарье, кольцевидные высыпания, дифференциальная диагностика.

Эритема кольцевидная центробежная (ЭКЦ) Дарье представляет интерес с точки зрения сложности ее дифференциальной диагностики. Под кольцевидной эритемой (термин впервые применен Дарье в 1916 г.) понимают одиночные или множественные кольцевидные и фигурные эритематозные высыпания, характеризующиеся хроническим течением, регрессирующие через 1–2 нед или длительно существующие на одном месте [10]. Все фигурные эритемы чаще всего обозначают термином «эритема кольцевидная центробежная». Ее называют также персистирующей эритемой, дугообразной персистирующей эритемой, фигурной персистирующей эритемой [2], что связано с различиями в локализации высыпаний, в их конфигурации, а также с разными вариантами эволюции кольцевидной эритемы. Патогенез заболевания неясен, в целом оно может рассматриваться как реактивный процесс.

На протяжении почти 100 лет многие авторы пытались анализировать возможные причины ЭКЦ, но в большинстве случаев триггерные факторы не могли быть идентифицированы. В литературе эритема кольцевидная описана как полиэтиологическая аллергическая реакция. Была постулирована теория реакции гиперчувствительности по множеству экзогенных и эндогенных факторов. Факторы окружающей среды могут являться причиной периодических рецидивов. Отсутствие высыпаний на открытых участках тела (лицо, кисти) и их наличие на участках, не подверженных инсоляции, свидетельствует о том, что ультрафиолетовое облучение не имеет отношения к этиологии заболевания. Часто эритема ассоциируется с инфекционными болезнями, гормональными дисфункциями, аутоиммунными заболеваниями, с приемом некоторых пищевых продуктов и лекарственных препаратов (салицилаты, антималярийные препараты, циметидин, амитриптилин), а также с онкологическими заболеваниями [7, 18, 20, 23, 24, 28, 32, 34]. Рядом авторов выявлена частая ассоциация ЭКЦ с грибковой инфекцией (до 50% случаев), с другими дерматозами неинфекционной этиологии (до 20% случаев) [22]. Рассматривают ее и как аллергический феномен в со-

стае дерматомикозов наряду с такими их клиническими формами, как экземагтозные высыпания, многоформная эксудативная эритема, псориазиформный дерматит, узловатая эритема, крапивница [26]. Наблюдалось также развитие ЭКЦ на фоне линейного IgA-дерматоза [12]. Описано появление эритемы в 3 поколениях, что указывает на роль в ее развитии генетических факторов. А. Askerman в 1978 г., исходя из различий в гистологической картине ЭКЦ выделил 2 ее типа: поверхностный и глубокий. В 1986 г. К. Yoshikuni и соавт. [38] описали поверхностную форму ЭКЦ в виде кольцевидных эритематозных высыпаний с характерной экзацербацией летом, персистенцией высыпаний в течение срока от 15 дней до 5 мес и спонтанным разрешением осенью; по наблюдениям авторов, заболевание сопровождается мышечными симптомами и ассоциируется с наследственным дефицитом лактатдегидрогеназы [38]. Предполагается его аутоиммунный генез с выявлением отложений IgG в зоне базальной мембраны эпидермиса. Однако в большинстве таких случаев ставят диагноз идиопатической ЭКЦ, при которой этиологический фактор неизвестен.

В литературе описаны единичные случаи диссеминированной кольцевидной эритемы, сочетающейся с хронической лимфоцитарной лейкемией, лимфомой, при которых химиотерапия способствовала регрессу кожных высыпаний, а также с аутоиммунным гепатитом [8, 18, 24, 32]. При рецидивирующем полихондрите наблюдались случаи кольцевидной эритемы, проявления уртикарноподобного васкулита и несколько случаев высыпаний, подобных таковым при многоформной эксудативной эритеме [34].

Нередко кольцевидная эритема сочетается с эндокринными дисфункциями. В литературе приводятся случаи возникновения ЭКЦ после применения финастериды для лечения андрогенной алопеции. Наблюдалась манифестация глубокой формы ЭКЦ на фоне аутоиммунного прогестеронового дерматита. Повышенная чувствительность к прогестерону была определена *in vivo* интрадермально и в patch-тестах, *in vitro* — по результатам теста высвобождения α -интерферона, что позволяет предположить возможную роль TNF-цитокинов в развитии аутоиммунного прогестеронового дерматита [19]. Нередко отмечались проявления ЭКЦ в поздние сроки беременности [13, 14, 31]. Немаловажная роль стресса в развитии кожных заболеваний подтверждается наблюдением впервые развившейся кольцевидной эритемы на фоне психоэмоционального стресса [21].

Заболевание характеризуется хроническим течением с дебютом в любом возрасте, однако чаще наблюдается у лиц молодого и среднего возраста независимо от пола. Вначале отмечают небольшие инфильтрированные папулы розового цвета с медленным периферическим ростом, формирующие кольцевидные очаги с западением в центре. Высыпания не всегда прогрессируют равномерно, вследствие чего распространяются дугообразно. Очаги могут быть одиночными, но чаще они множественные. Их периферический край слегка уплощен и едва пальпируется, выглядит гладким или незначительно шелушащимся; изредка по краю наблюдается везикуляция. Высыпания сопровождаются зудом, который редко бывает сильным. Чаще высыпания поражают туловище, нижние конечности, верхние конечности, реже — лицо и шею. Одинаково часто встречаются локализованная и генерализованная формы. Обычно длительность существования очагов варьирует от нескольких дней до нескольких

месяцев, но они могут существовать и несколько лет, периодически рецидивируя. Ряд авторов отмечают ремиссию очагов в осенне-зимний период [15, 35].

Многие случаи, описанные позже 1916 г., отличаются от приведенных Дарье и характеризуются медленно мигрирующими кольцевидными или фигурными эритематозными высыпаниями, без шелушения, корочек и везикул с гистологической картиной в виде поверхностных и глубоких лимфоцитарных инфильтратов без эпидермальных изменений. Поверхностная форма ЭКЦ ежегодно регистрируется на протяжении многих лет и впервые была описана в 1930 г. Christine. В 1978 г. А. Askerman в книге «Гистологическая диагностика воспалительных заболеваний кожи» подчеркнул разницу между поверхностным и глубоким типами фигурных эритем, но в отличие от Дарье применил термин «кольцевидная центробежная эритема» для обозначения поверхностного дерматоза [10]. Во 2-м издании книги в 1997 г. А. Askerman и соавт. указали, что поверхностный тип фигурной эритемы (с шелушением и незначительно выраженной инфильтрацией, известный как ЭКЦ, не связан с так называемым глубоким типом фигурной эритемы (без признаков шелушения, значительно возвышающейся над кожей), представленным Дарье [5, 7]. Однако в дерматологии до сих пор принято выделение поверхностного и глубокого типов ЭКЦ.

Поверхностный вариант ЭКЦ характеризуется эритематозными высыпаниями кольцевидных и фестончатых очертаний без инфильтрации. На внутренней части периферической границы очага возможно тонкое шелушение, которое появляется через несколько дней от начала заболевания. Регресс высыпаний сопровождается гиперпигментацией разной интенсивности. Данный вариант эритемы обычно наблюдается у женщин (в 50% случаев) в возрасте от 16 до 83 лет, его описание, данное в 1986 г. К. Yoshikuni и соавт., приведено выше.

При гистологическом исследовании ЭКЦ поверхностного типа в большинстве случаев в верхних и средних отделах дермы обнаруживают плотные поверхностные периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты, иногда включающие в себя мононуклеарные клетки и эозинофильные гранулоциты с участками спонгиоза и образованием микровезикул, отек сосочкового слоя дермы. В очагах шелушения наблюдается очаговый паракератоз. Эпидермис обычно не изменен. В периферической зоне шелушения иногда выявляется спонгиоз, нередко сочетающийся с паракератозом. Учитывая выделение А. Askerman 2 типов заболевания — поверхностного и глубоко, G. Bressler в 1981 г. предложил вместо термина «кольцевидная центробежная эритема» термины «поверхностная и глубокая кольцевидные эритемы» [7]. При классическом глубоком или индуративном типе ЭКЦ в среднем и глубоких слоях дермы определяется четко очерченный периваскулярный инфильтрат из мононуклеаров, преимущественно — лимфоцитов [1, 3, 7].

В настоящее время особый интерес для специалистов представляет проблема дифференциальной диагностики ЭКЦ с другими кольцевидными высыпаниями (см. таблицу).

При обильном шелушении большинство кольцевидных высыпаний могут быть вызваны дерматофитами, для диагностики которых не требуется гистологического исследования. Поверхностные формы микозов кожи чаще вызываются *Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton*. Распознаются они с помощью методов микроскопии и куль-

туральной диагностики. В литературе описаны случаи необычного варианта острого эруптивного псориаза по типу кольцевидной эритемы [17, 33]. Эритему кольцевидную необходимо отличать от кольцевидного типа крапивницы – реакции кожной гиперчувствительности, выявляемой, как правило, у детей и характеризующейся кольцевидными полициклическими уртикарными высыпаниями, ассоциированными с акральным отеком.

В случаях выраженной инфильтрации очагов при ЭКЦ ее целесообразно дифференцировать с кольцевидной гранулемой, саркоидами, подострой формой красной волчанки, ее кольцевидной или папулосквамозной формами, с проявлениями лимфомы кожи, чаще – с лимфоцитарным инфильтратом Еснера и другими пролиферативными процессами [6, 27]. В перечисленных случаях гистологическое исследование позволяет поставить окончательный диагноз.

Высокая частота ошибок при диагностике ЭКЦ частично объясняется разнообразием клинических форм заболевания, недостаточно тщательным обследованием и некоторой путаницей в терминологии.

Группой исследователей проведен клинико-патологический анализ 66 случаев ЭКЦ, подтвержденных гистологически [23]. Авторы установили, что заболевание развивалось главным образом в условиях спонгиозитического дерматита, в 48% случаев – на фоне грибковой инфекции.

W. Weyers и соавт. [37] попытались ответить на вопрос, являются ли поверхностный и глубокий типы ЭКЦ вариантами одного или родственных процессов и представляют ли они собой неспецифические или специфические клинико-патологические феномены. С этой целью был проведен анализ 82 биопсий от 73 пациентов с клиническим и гистопатологическим диагнозами кольцевидной или фигурной эритемы. В результате были отмечены существенные различия между поверхностными и сочетанными формами, которые характеризовались поверхностными и глубокими инфильтратами. Такие признаки, как спонгиоз, паракератоз, отек в сосочковом слое дермы, гиперплазия эпидермиса, гистологически были выражены больше при поверхностном типе заболевания. При глубоком типе ЭКЦ гистологически отмечались карманоподобное «sleeve-like» расположение инфильтрата, меланофаги, тонкие вакуолярные изменения в дермоэпидермальном соединении, отдельные некротизированные кератиноциты. Большинство случаев ЭКЦ глубокого типа, по данным гистологического исследования, оказались разными типами красной волчанки. По мнению авторов, при отсутствии родственного сходства клинических и гистологических признаков ЭКЦ поверхностного и глубокого типов, эти формы заболевания не могут характеризоваться одним диагнозом. Авторы полагают, что термином «эри-

Дифференциальная диагностика кольцевидных высыпаний

Диагноз	Клинические проявления
ЭКЦ Дарье	Эритематозные высыпания и папулы розового цвета кольцевидных и фестончатых очертаний, иногда сопровождающиеся шелушением (поверхностный тип) или инфильтрацией очагов и образованием эритематозных бляшек (глубокий тип); зуд отсутствует или незначительный
Дерматофития гладкой кожи	Эритематозные бляшки с четкими границами, приподнятым краем и шелушением, более выраженным по периферии, сопровождающиеся зудом
Розовый лишай	Небольшие бледно-розовые пятна овальной или округлой формы с четкими границами и бляшки с желтоватым оттенком, покрытые тонкими отрубевидными чешуйками
Крапивница	Мономорфная уртикарная сыпь без признаков шелушения, иногда – с трансформацией стойких уртикарных элементов в папулы (папулезная форма). Очаги могут принимать кольцевидные очертания
Хроническая мигрирующая эритема Афцелиуса–Липшютца	Эритема округлых очертаний с нешелушащейся периферической каймой, эксцентрическим ростом и отсутствием субъективных ощущений
Многоформная экссудативная эритема	Мишеневидные эритематозные очаги кольцевидной формы, в центре – цианотичного оттенка; наиболее часто локализуются на кистях, голенях, лице и половых органах
Подострая форма красной волчанки	Эритематозные бляшки кольцевидной формы, иногда покрытые чешуйками; локализуются на участках кожи, подверженных инсоляции
Псориаз	Эритематозные бляшки, иногда кольцевидных очертаний, покрытые серебристыми чешуйками, с шелушением по периферии
Нуммулярная экзема	Папулы и бляшки с везикуляцией, разрешением в центральной части, что формирует кольцевидный характер высыпаний, наиболее часто локализуются на нижних конечностях
Дермальный ангиит	Эритематозные, пурпурные, папулезные, инфильтрированные или уртикарные высыпания с полициклическими очертаниями и центрифужным ростом, сопровождающиеся нарушением общего состояния; наиболее часто локализуются на нижних конечностях и предплечьях
Кольцевидная гранулема	Индуративные нешелушащиеся кольцевидные папулы и бляшки с наиболее частой локализацией на кистях и стопах
Саркоидоз	Индуративные эритематозные бляшки, иногда изъязвляются и трансформируются в узлы
Болезнь Гансена (лепра)	Эритематозные кольцевидные бляшки без признаков шелушения
Острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита)	Внезапное появление болезненных воспалительных папул и бляшек с четкими границами, которые наиболее часто локализуются на коже лица, шеи и верхних конечностей

тема кольцевидная» может обозначаться поверхностный тип заболевания, так как его клинико-патологическая картина специфична. Для большинства же случаев кольцевидной эритемы глубокого типа, при которых гистологические признаки не укладываются в картину красной волчанки, авторы применили описательный термин «глубокая фигурная эритема», который указывает на неспецифичность клинических признаков.

Другой группой исследователей с 1976 по 2006 г. были изучены истории болезни 278 пациентов с кольцевидными экзантемами, клинически сходными с ЭКЦ (эритематозные, аннулярные или полициклические очаги, разрешающиеся в центре). Ретроспективно тщательно обследовали 90 больных с клиническими и(или) гистологическими диагнозами ЭКЦ и провели дифференциальную диагностику с боррелиозом. Боррелиоз по праву можно назвать хамелеоном в медицине, однако возможна ассоциация с боррелиозной инфекцией многих самостоятельно протекающих заболеваний. Для исключения лайм-боррелиоза пациентам с положительными результатами полимеразной цепной реакции ретроспективно был проведен иммуногистохимический анализ методом focus-floating микроскопу для детекции *Borrelia*. Оказалось, что клинические проявления ЭКЦ в большинстве случаев не складывались в специфическую клинико-патологическую картину, диагноз ЭКЦ был подтвержден лишь у 40% больных; при гистологическом исследовании дискоидная красная волчанка была установлена у 26% больных, спонгиозитический дерматит – у 22%, лайм-боррелиоз подтвердился у 12% больных в виде ассоциированной с *Borrelia* псевдолимфомы [36, 39].

ЭКЦ Дарье необходимо дифференцировать с хронической кольцевидной эритемой, сопровождающейся пурпурой, или с лейкокластическим васкулитом – редким состоянием, характеризующимся хроническими пруригинозными кольцевидными высыпаниями мишеневидных или полициклических очертаний без проявлений системности, ежемесячно рецидивирующих на протяжении нескольких лет и регрессирующих спонтанно. Гистологическая картина хронической кольцевидной эритемы, которая сопровождается пурпурой, имеет сходство с таковой при лейкокластическом васкулите [9, 29]. Хотя эти заболевания имеют сходную клиническую картину, при поверхностном варианте идиопатической ЭКЦ инфильтрат – почти исключительно лимфоцитарный без признаков васкулита в отличие от лейкокластического васкулита. Тем не менее в 2 из 4 исследованных случаев имелись пруригинозные высыпания, и авторы не смогли исключить связь между васкулитом и ЭКЦ [15].

В основе успешной терапии кольцевидной эритемы лежат выявление и устранение этиологического или триггерного фактора. В лечении ЭКЦ Дарье как аллергического феномена в составе дерматомикозов эффективны антимикотики [26]. При симптоматическом характере терапии используют антигистаминные препараты, однако эффективность их невысока. Длительная клиническая ремиссия достигалась в результате применения топических и системных кортикостероидов [15, 24, 25]. В клинических

случаях, резистентных к терапии глюкокортикостероидами, с успехом использовали топический кальципотриол, в том числе – в комбинации с УФО [16, 30]. Описаны случаи успешного лечения эритемы метронидазолом [11].

Несмотря на определенные успехи в изучении этиопатогенеза ЭКЦ и определении клинических и гистологических признаков, характерных для разных форм заболевания, многие вопросы, связанные с данным дерматозом, пока не решены. И прежде всего это относится к усовершенствованию методов дифференциальной диагностики с целью снижения частоты диагностических ошибок и, возможно, к пересмотру места данной нозологической единицы в спектре дерматологических заболеваний и повышению эффективности этиопатогенетической терапии.

Список литературы см. на сайте www.rusvrach.ru

ERYTHEMA ANNULARE CENTRIFUGUM

E. Sorokina, Candidate of Medical Sciences; Professor S. Masyukova, MD State Institute for Postgraduate Training of Physicians, Ministry of Defense of the Russian Federation

The paper summarizes information on the etiological factors and links of the pathogenesis of Darier's erythema annulare centrifugum (EAC), the specific features of its clinical manifestations, and the histological findings of the superficial and deep forms of the disease. It covers the problems of differential diagnosis of erythema centrifugum with other types of annular dermatoses.

Key words: Darier's erythema annulare centrifugum, annular eruptions, differential diagnosis.

Журнал «Медицинская сестра» —

издание, необходимое
руководителям
медицинских учреждений —
главным врачам,
их заместителям
по сестринскому
персоналу,
специалистам-практикам,
преподавателям
и студентам
всех медицинских
образовательных
учреждений

Подписаться можно
с любого месяца

Полугодовой
подписной индекс
по каталогу
«Роспечать» — **47989**
по каталогу

«Пресса России» — **44463**

по каталогу «Почта России» — **73257**

Подписка на электронную версию журнала
на сайте www.rusvrach.ru



ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«РУССКИЙ ВРАЧ»