

Идиопатическая узловатая эритема и беременность: описание случая

Б.С. Белов, О.Н. Егорова, Р.М. Балабанова

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Узловатая (нодозная) эритема (УЭ) — дерматоз неясной этиологии, характеризующийся поражением сосудов кожи; проявляется возникновением в дерме или подкожной клетчатке на голенях и бедрах плотных болезненных узлов. УЭ была описана при многих хронических инфекционных процессах с некоторыми особенностями клинического течения. В большинстве случаев заболевание расценивается как неспецифический иммуновоспалительный ответ на широкий круг этиологических факторов, в том числе и при гестации, что вызывает определенные трудности курации пациента. Приводимый ниже пример подтверждает необходимость своевременного обследования на инфекционные маркеры при беременности и в случае развития УЭ применения не только нестероидных противовоспалительных препаратов, но и патогенетического лечения.

Ключевые слова: узловатая эритема, беременность.

Контакты: Борис Сергеевич Белов belovbor@yandex.ru

IDIOPATHIC ERYTHEMA NODOSUM AND PREGNANCY: DESCRIPTION OF A CASE

B.S. Belov, O.N. Egorova, R.M. Balabanova

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Erythema nodosum (EN) is a dermatosis of unclear etiology, which is characterized by vascular lesion of the skin; it shows itself as hard painful nodes occurring in the derma or subcutaneous fat on the shins and thighs. EN has been described in many chronic infectious processes with some features of its clinical course. In most cases, the disease is regarded as a nonspecific immunoinflammatory response to a wide spectrum of etiological factors, including that in gestation, which presents certain problems in curing the patient. The example given below supports the need for timely testing for infectious markers in pregnancy and, in case of evolving EN, for using not only nonsteroidal anti-inflammatory drugs, but also pathogenetic treatment.

Key words: erythema nodosum, pregnancy.

Термин «узловатая эритема» (erythema nodosum) — УЭ — был предложен R. Willan в 1798 г. J. Hebra (1860) подробно описал клинические признаки этого дерматоза, причислив его к острым лихорадочным заболеваниям [1, 2].

В последующем УЭ была описана при многих хронических инфекционных процессах с некоторыми особенностями клинического течения. В большинстве случаев заболевание расценивается как неспецифический иммуновоспалительный ответ на широкий круг этиологических факторов: инфекцию (стрептококк, туберкулез, лепра, сифилис, микозы, вирусы), лекарственные препараты, беременность, а также при заболеваниях с патологией иммунной системы — саркоидоз, болезни кишечника, злокачественные новообразования, ревматические заболевания [1–7].

В литературе описаны единичные случаи развития вторичной УЭ при системной красной волчанке (СКВ), ревматоидном артрите (РА) и других ревматических заболеваниях [1–5].

Предрасполагающими факторами для возникновения УЭ могут служить: сезонность, переохлаждение организма, застойные явления в нижних конечностях, гипертоническая болезнь [1–3].

Согласно современной классификации кожных васкулитов данная нозология относится к гиподермальным ангиитам, которые в свою очередь подразделяются на собственно УЭ и хронический узловато-язвенный ангиит [8, 9].

Согласно классификации выделяют: по этиологическому фактору — идиопатическую и вторичную УЭ; по степени выраженности, течению и давности воспалительного процесса — острую, мигрирующую и хроническую (см. таблицу) [1–3, 8, 9].

Клинические проявления УЭ зависят от этиологического фактора, состояния иммунной системы больного, локализации и распространенности патологического процесса [1, 2, 8] и характеризуются кожной реакцией в виде воспалительных болезненных узловых образований, обычно располагающихся на передней части нижних конечностей [1–9].

Несмотря на использование всех современных методов определения известных на сегодняшний день этиотропов и применения различных схем терапии, сохраняется высокая частота хронической формы УЭ, что обычно связано со стрептококково-вирусной инфекцией, беременностью, приемом пероральных контрацептивов и др. [1–7].

Беременность — уникальное состояние организма, которое возможно лишь при равновесии между специфическим и неспецифическим иммунитетом матери, когда центральной клеткой иммунологической адаптации становится не лимфоцит, а моноцит. Именно факторы естественного иммунитета направляют специфический иммунный ответ по Th₁ (T-helpers)-клеточному, воспалительному или Th₂-гу-

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

моральному, иммунному пути. В ранние сроки беременности происходит увеличение числа моноцитов и гранулоцитов в крови матери, повышается поглотительная активность макрофагов. Моноциты секретируют большое количество цитокинов, в том числе ИЛ 12. Также возрастает концентрация белков комплемента в сыворотке крови [10–12].

При гестации на фоне перестройки эндокринно-иммунного каскада может развиваться и УЭ. По данным литературы, при беременности УЭ диагностируется в 1,9–7,5% случаев [4–7]. По нашим сведениям, из 38 пациентов с УЭ, направленных в НИИ ревматологии для исключения ревматических заболеваний, у 6 (15,7%) женщин УЭ впервые развилась на фоне беременности.

Лечение УЭ у беременных мало освещено в литературе и сводится в основном к снижению тяжести кожных проявлений [1, 2, 13] и использованию нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) системно и локально, что, как правило, недостаточно эффективно и приводит к хроническому течению заболевания. Несмотря на то что беременность может провоцировать УЭ, необходимо исключать и другие факторы, в частности наличие инфекции.

Наше наблюдение подтверждает важность своевременного обследования на инфекционные маркеры при беременности и в случае развития УЭ применения не только НПВП, но и патогенетического лечения.

Больная М., 37 лет, обратилась в НИИ ревматологии 27.10.2008 г. для уточнения диагноза. Считает себя больной с 12.10., когда после ОРВИ стала отмечать периодический подъем температуры тела до 38°C с ознобом, боль в горле, миалгии нижних конечностей. В конце сентября впервые появилась боль в коленных и правом голеностопном суставах, а на переднелатеральной поверхности голени возникли 4 ярко-красных болезненных уплотнения величиной от 2 до 5 см, выступающие над поверхностью кожи. Акушер-гинеколог (беременность 24 нед) заподозрил УЭ. При обследовании выявлены: Hb 110 г/л, лейкоцитоз $11,0 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 32 мм/ч, моноцитоз 10%. Антитела (АТ) к нативной и денатурированной ДНК не обнаружены. По данным УЗИ малого таза плод соответствует срокам 24 нед беременности. Диагностирована УЭ, назначены парацетамол в дозе 0,5 г 3 раза в сутки, локально — мазь Вишневского и индовазин, что привело к снижению температуры тела до 37°C, уменьшению боли в мышцах и суставах. Однако продолжали появляться новые болезненные узлы на голених и в проекции коленных суставов, возник плотный отек нижней трети голени. Учитывая прогрессирование заболевания, недостаточную эффективность проводимой терапии и для исключения аутоиммунного заболевания направлена на консультацию в НИИ ревматологии.

При поступлении жалобы на множественные болезненные узлы разной окраски — от красно-бурых до синюшных, субфебрильную температуру, артралгии коленных и голеностопных суставов, плотный отек голени, повышенную температуру тела — 37,5°C. При осмотре состояние больной близко к удовлетворительному; видимые слизистые оболочки обычного цвета; периферические лимфатические узлы не увеличены. На голених и нижней трети бедра множест-

Классификация УЭ

По наличию этиологического фактора	По степени выраженности, течению и давности воспалительного процесса
Первичная (идиопатическая) — основное заболевание не выявлено или микстинфекция	Острая
Вторичная — выявлено основное заболевание	Мигрирующая
	Хроническая

венные узлы — от ярко-красных до синюшно-желтых, величиной от 2 до 6 см, некоторые имеют сливной характер. Уровень боли при пальпации узла — 62 мм по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) — определяли с помощью надавливания на центр узла до побеления ногтевой фаланги. Плотный отек голени. Артралгии коленных и голеностопных суставов. Мышечная система без патологии. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца звучные, короткий систолический шум над областью верхушки, ритм сердечных сокращений правильный. Живот мягкий, безболезненный. Матка увеличена и соответствует 29 нед беременности. Печень у края реберной дуги, селезенка без особенностей. Симптом поколачивания поясничной области отрицательный. При лабораторном обследовании выявлено: Hb 110 г/л, л. $10 \cdot 10^9$ /л, тр. $170 \cdot 10^9$ /л, лимф. 15%; СОЭ 34 мм/ч; общий белок 72,1 г/л; печеночные ферменты не изменены (АЛТ 21 ммоль/л, АСТ 32 ммоль/л; ЩФ 52 ЕД/л, γ -ГТП 15 ЕД/л). Маркеры гепатита HBS AG, anti-HCV и RW, ВИЧ не обнаружены. Иммунологическое обследование: анти-ds-ДНК 28 ед., АНФ-Нер2 1/160 sp, АНФ и криоглобулины — отрицательные, РФ 1/20, С3/С4 70/16, ЦИК 217 ед.; IgG 20,0 мг/мл, IgA 3,24 мг/мл, IgM >2 мг/мл; СРБ 0,2 мг%, АСЛ-О 300 ЕД/мл. В общем анализе мочи патологии не выявлено. По данным ЭКГ — нарушение проводимости по правой ножке пучка Гиса. Проведение рентгенологического исследования и компьютерной томографии органов грудной клетки и других инструментальных методов диагностики было ограничено из-за беременности. В результате дополнительного обследования: методом иммунотурбидиметрии был обнаружен АСЛ-О в титре 400; методом иммуноферментного анализа (ИФА) АТ к Yersinia, Chlamydia 3 классов (trachomatis, pneumonia, psittaci), Mycoplasma 2 классов (trachomatis, pneumonia) не выявлены. В ГУ Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН проведено определение семейства Herpesviridae 2 методами. ИФА позволил выявить в высоких титрах АТ к вирусу Эпштейна–Барр (ВЭБ) и цитомегаловирусу (ЦМВ) — IgM 1:8100, IgG 1:72 900, вирусу простого герпеса (ВПГ) 1-го и 6-го типов — IgG 1:72 900. Реакция иммунофлюоресценции в мазках-отпечатках с зева, половых органов и крови показала изоляцию 2+ вирусов в чувствительных клеточных культурах (инфекционный титр $2,0 \lg$ TCID₅₀/мл) к ВЭБ, ЦМВ и ВПГ 6.

Полученные данные позволили исключить СКВ, РА и подтвердить диагноз: идиопатическая УЭ смешанной этиологии (стрептококк, Herpesviridae) подострого течения, активность III в стадии созревания с поражением суставов (артралгии), беременность 29 нед. С учетом течения и активности заболевания впервые был назначен метипред 8 мг/сут на 1 мес, свечи виферон 3 млн МЕ №10 через день, затем в той же дозе 2 раза в неделю №10, локально — найз-гель 2 раза в день.

Повторная консультация в НИИ ревматологии в декабре 2008 г.: состояние пациентки значительно улучшилось,

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

температура тела нормализовалась, исчезли массивные воспалительные кожные узлы и артралгии, появился аппетит. При осмотре нижних конечностей определялось 4 малобольных (10 мм по ВАШ) подкожных узелка диаметром до 2 см на переднелатеральной поверхности голени. По другим системам — без особенностей. Отмечена положительная динамика лабораторных показателей (Hb 120 г/л, л. $8,2 \cdot 10^9$ /л, тр. $210 \cdot 10^9$ /л, лимф. 24%; СОЭ 12 мм/ч) и АТ-ответа на инфекционные агенты (стрептококк <200), ВЭБ, ЦМВ и ВПГ 1 — 6 (IgG 1:32 000 и 1+ в мазках-отпечатках); общий анализ мочи, биохимические и иммунологические показатели без изменений. По данным УЗИ малого таза развитие плода соответствует 33–34 нед беременности, без патологии. Анализ клинико-лабораторных показателей позволил констатировать I степень активности идиопатической УЭ подострого течения на фоне хронической Herpesviridae-инфекции. Рекомендовано снижение дозы метипреда с 8 мг/сут по 1/4 таблетки 1 раз в неделю до полной отмены, продолжить использование свечей виферон по 3 млн МЕ 2 раза в неделю до 10 свечей, локально — найз-гель 2 раза в день. Больная переведена под наблюдение акушеров-гинекологов.

Представленный случай демонстрирует необходимость проведения дополнительных методов диагностики для определения этиотропов и назначения патогенетической терапии у беременных с УЭ.

Обсуждение

Упоминания о развитии инфекции во время беременности можно обнаружить уже в трудах Аристотеля, Гиппократа, Ибн Сины. Однако и сегодня нет однозначных представлений о распространенности УЭ, степени риска инфицирования плода от матери. Известно около 2500 различных инфекционных болезней человека. Как до, так и во время беременности женщина может перенести одну или несколько инфекций, которые способны оказать неблагоприятное влияние на течение беременности и плод. Если инфекция хроническая, беременность протекает уже на фоне имеющегося инфекционного заболевания, которое нередко наблюдается на протяжении нескольких лет, предшествующих беременности, а иногда и всю жизнь [10, 14, 15]. Активации инфекции во время гестационного периода способствует включение механизмов системной иммуносупрессии: снижение активности NK-клеток периферической крови, абсолютного числа Т-клеток (CD3, CD4 и CD8), что ведет к угнетению продукции ИЛ 2 Т-лимфоцитами, уменьшению числа активированных Т-клеток, несущих ИЛ 2-рецептор, повышению уровня растворимых ИЛ 2-рецепторов в сыворотке крови, усилению синтеза простагландинов моноцитами крови, появлению в крови растворимых плацентарных продуктов. Количество В-лимфоцитов несколько увеличивается в начале беременности и постепенно снижается к ее концу, особенно за счет В1-фракции [10–12, 14, 15].

Таким образом, развитие УЭ во время беременности не исключает реактивацию активной или хронической инфекции на фоне иммуносупрессии, что приводит к сенсibilизации сосудов кожи и подкожной клетчатки [1, 3, 4, 7].

Ряд авторов относят УЭ к васкулярным дерматозам, которые являются результатом первичного поражения дермогиподермальной (артериальной, венозной, капиллярной) сосудистой системы [2, 8, 9, 13]. Другие считают УЭ васкулитом, при котором особое значение приобретают иммунопатологические механизмы, что и происходит во время беременности [9].

В диагностике васкулитов наряду с клиническим симптомом комплексом большое значение имеют результаты патогистологических исследований сосудов субмикроскопического (микроциркуляторного) характера, находящихся в коже и подкожной клетчатке [2, 8, 9, 13]. Инфекционные агенты могут индуцировать интраваскулярный воспалительный процесс наряду с активацией синтеза ряда прокоагуляционных и вазоактивных веществ, особенно с учетом их тропизма к сосудистому эндотелию. После попадания в кровяной ток инфекционные агенты могут длительно персистировать и размножаться в гладкомышечных и эндотелиальных клетках сосудов, моноцитах-макрофагах и атеросклеротически измененных тканях, придавая патологическому процессу все более агрессивный характер [2, 6, 9].

Активация латентно текущей инфекции при беременности ставит под угрозу вынашивание плода. В связи с этим необходимы тщательное обследование беременных и поиск более эффективных методов лечения для сохранения здоровья матери и плода [14, 15].

К сожалению, современная тактика фармакотерапии идиопатической УЭ направлена только на уменьшение длительности и выраженности локального воспалительного процесса, что может привести к хроническому течению УЭ. Широко применяемые для лечения УЭ антибиотики действуют лишь на бактериальную инфекцию, не влияя на вирусы [1–3, 16, 17]. В целом ключевым моментом в разработке более эффективных методов терапии как идиопатической, так и вторичной УЭ является уточнение этиологии и патогенеза, а также многих факторов риска, ведущих к развитию этой болезни. В гестационном периоде особенно важен ранний скрининг инфекционных факторов риска развития УЭ.

В настоящее время для лечения УЭ используют:

- постельный режим, поскольку у таких больных обычно резко выражен ортостатизм [1–7, 13];
- НПВП (парацетамол, диклофенак, индометацин, напроксен и др.), уменьшающие воспалительные и болевые явления [1–3, 13];
- антибактериальные препараты, так как бактерии и другие микроорганизмы часто являются первопричиной развития УЭ [1–7]. Акушеры-гинекологи советуют во время беременности избегать приема антибиотиков, ведь многие из них способны проникать через плаценту и влиять на рост и развитие плода. Однако в ряде случаев прием лекарств, в частности антибиотиков, необходим. Наиболее безопасными препаратами, не оказывающими вредного воздействия на организм беременной и плода, являются антибиотики пенициллинового ряда (оксациллин, ампициллин), цефалоспорины (цефазолин) и некоторые макролиды (эритромицин, азитромицин). Особенно неблагоприятно воздействие антибактериальных препаратов в I триместре беременности, когда идет закладка всех органов и систем ребенка. По этой причине лечение ими по возможности переносится на II триместр беременности. Во второй половине беременности набор антибиотиков, которые может принимать женщина, существенно расширяется [14, 15];
- ангиопротективные препараты (пентоксифиллин, трентал, курантил и др.), улучшающие кровяной ток в системе микроциркуляции [1–3, 13];
- средства, тормозящие свертывание крови (гепарин и др.) и в определенной степени подавляющие реакцию гиперчувствительности замедленного типа [1];

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

• препараты, содержащие йод, и йодозаменители (йодид калия), стимулирующие высвобождение гепарина тучными клетками. Однако эти препараты способствуют развитию зоба и должны с осторожностью назначаться пациентам с патологией щитовидной железы. Описаны случаи тяжелого гипотиреоза, индуцированного йодидом калия [18];

• аминоксинолиновые препараты (плаквенил) — при детальном изучении механизмов их действия выявлены противовоспалительный, антиагрегантный, гиполипидемический, фотопротективный, антиоксидантный, антимикробный и анальгетический эффекты, что позволило по-новому взглянуть на перспективы их включения в схему лечения УЭ [1, 3, 19, 20]. Применение этих препаратов при гестации и сопутствующей ревматической патологии активно изучается [21–23]. Тем не менее, при нормальном течении беременности и первичном развитии УЭ назначение этих препаратов, на наш взгляд, не показано;

• при высокой воспалительной активности или недостаточной эффективности указанного выше лечения рекомендуется назначение глюкокортикоидов — ГК (преднизолон *per os* 20–40 мг/сут в течение 8–10 дней с последующим постепенным снижением дозы в течение 2–3 нед до полной отмены препарата) [1–3, 13, 24]. Назначение таких доз при беременности не оправдано;

• препараты локальной терапии — противовоспалительные, рассасывающие инфильтрат и восстанавливающие микроциркуляцию (компрессы с 5% линиментом дибунола; 5–10% раствором ихтиола; аппликации с 33% раствором димексида; преднизолоновая мазь; флуцинар и мази, содержащие НПВП [1–5, 15, 24, 25];

• физиотерапевтические процедуры (не всегда показаны при беременности): фонофорез с 5% линиментом дибунола, аппликации озокерита, фонофорез с лидазой, гепарином, гидрокортизоном, индуктотермия, УЗИ-, магнито-, УВЧ-терапия и воздействие лучами лазера непосредственно на очаги поражения [3, 15, 24].

Таким образом, арсенал лекарственных препаратов при УЭ значительно ограничен в период гестации, не охватывает весь спектр этиотропов и не влияет на звенья иммунитета.

Приведенный клинический пример — сложная не только этиологическая, но и терапевтическая задача. С помощью дополнительных методов исследования была диагностирована микстинфекция (стрептококк, *Herpesviridae*) при агрессивном течении УЭ на фоне беременности. Нами использован ГК метипред в дозе 8 мг/сут в течение 1 мес с последующим снижением дозы до 1/4 таблетки в неделю и полной отмены, что значительно меньше его рекомендуемых доз при УЭ. Впервые в терапии УЭ при беременности был назначен иммуномодулятор виферон (α -интерферон) №20 в дозе 3 млн МЕ/сут — высокоэффективный комплексный препарат с противовирусным, антибактериальным, антихламидийным и иммуномодулирующим действием, широко используемый при беременности [26].

Таким образом, необходимо накопление клинического опыта для выработки алгоритма обследования и схем лечения УЭ при беременности совместно с другими специалистами — гинекологами, ревматологами, иммунологами, инфекционистами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Requena L., Requena C. Erythema nodosum. *Dermatol Online J* 2002;1. <http://www.medscape.com/viewpublication/464>.
2. Шапошников О.К. Хроническая узловатая эритема. Л., 1971. с. 3–42.
3. Requena L., Yus E.S. Erythema nodosum. *Dermatol Clin* 2008;26(4):425–38.
4. Mert A. Erythema nodosum: an evaluation of 100 cases. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(4):563–70.
5. Tay Y.K. Erythema nodosum in Singapore. *Clin Exp Dermatol* 2000;25(5):377–80.
6. Psychos D.N., Voulgari P.V., Skopouli F.N. Erythema nodosum: the underlying conditions. *Clin Rheumatol* 2000;19(3):212–6.
7. Atanes A., Gomez N., Aspe B. et al. Erythema nodosum: a study of 160 cases. *Med Clin (Barc)* 1991;96(5):169–72.
8. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль, 1999. с. 15–173.
9. Иванов О.Л. Кожные и венерические болезни. М.: Медицина, 1998. с. 167–98.
10. Овсянникова Т.В., Сидорова И.С., Данилова О.С. Современный взгляд на иммунологические аспекты невынашивания беременности. *Гинекология* 2004;2(6):53–62.
11. Sanguansernsri D., Pongcharoen S. Pregnancy immunology: decidual immune cells. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2008;26(2–3):171–81.
12. Silver R.M. Immune activation early in pregnancy: trouble down the road? *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(4):327–8.
13. Белов Б.С., Гришаева Т.П. Узловатая эритема. *Рус мед журн* 2005;13(8):565–9.
14. Нисвандер К., Эванс А. Акушерство и гинекология. М.: Практика, 1999. с. 167–234.
15. Sweet R.L., Gibbs R.S. Infectious diseases of the female genital tract. 3d ed.: Williams and Wilkins, 1995. p. 469–79.
16. Spear J.B., Kessler H.A., Dworin A., Semel J. Erythema nodosum associated with acute cytomegalovirus mononucleosis in an adult. *Arch Intern Med* 1988;148(2):323–4.
17. Tojo M., Zheng X., Yanagihori H.O. et al. Detection of herpes virus genomes in skin lesions from patients with Behcet's disease and other related inflammatory diseases. *Acta Derm Venereol* 2003;83(2):124–7.
18. Johnson T.M., Rapini R.P. The Wolff–Chaikoff effect: Hypothyroidism due to potassium iodide. *Arch Dermatol* 1988;124:1184–5.
19. Jarrett P., Goodfield M.J. Hydroxychloroquine and chronic erythema nodosum. *Br J Dermatol* 1996;134(2):373.
20. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М.: МСИТИ, 1996. с.169,181.
21. Ruiz-Irastorza G., Ramos-Casals M., Brito-Zeron P., Khamashta M.A. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2008;22:1541–5.
22. Berezne A., Mouthon L. Pregnancy in systemic sclerosis. *Presse Med* 2008;37(11):1636–43.
23. Florea A., Job-Deslandre C. Rheumatoid arthritis and pregnancy. *Presse Med* 2008;37(11):1644–51.
24. Kolyvanos N.U., Nigg C., Käser L., Vetter W. Erythema nodosum. *Praxis* 2007;18,96(16):621–6.
25. Иванов О.Л., Потекаев Н.С., Алябьева А.П. Аппликации диметилсульфоксида в терапии узловатой эритемы. *Тер арх* 1983;9:104–7.
26. Малиновская В.В. Новый отечественный комплексный препарат Виферон и его применение в перинатологии и педиатрии при инфекционной патологии. *Рос вестн перинатол и педиатр* 1999;3(4):36–43.