Эритема кольцевидная центробежная Дарье: редкий или редко диагностируемый дерматоз?

Е.В. СОРОКИНА[1,2], С.А. МАСЮКОВА[2,3]

[1]ФГБУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН; [2]Институт аллергологии и клинической иммунологии, Москва; [3]ГОУ ВПО Московский государственный университет пищевых производств, Медицинский институт усовершенствования врачей (ГУПП НИУВ)

Darie erythema annulare centrifugum: Rare or rarely diagnosed dermatosis?

E.V. SOROKINA, S.A. MASYUKOVA

I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Russian Academy of Medical Sciences; Institute of Allergology and Clinical Immunology, Moscow; Moscow State University of Food Products, Medical Institute for Postgraduate Training of Physicians

Представлены и обобщены современные данные, касающиеся этиологии, патогенеза, особенностей клинических проявлений и гистологии «поверхностного» и «глубокого» вариантов кольцевидной центробежной эритемы Дарье, методов терапии, а также освещены проблемы дифференциальной диагностики и терминологии этого дерматоза.

Ключевые слова: эритема кольцевидная центробежная Дарье.

The paper presents and summarizes current data on the etiology, pathogenesis, clinical manifestations, and histology of the superficial and deep types of Darie erythema annulare centrifugum, and therapy methods and covers the problems of the differential diagnosis and terminology of this dermatosis.

Key words: Darie erythema annulare centrifugum.

Согласно современной зарубежной классификации, фигурные эритемы включают ряд поражений кожи, характеризующихся кольцевидными или полициклическими эритематозными очагами. Имеющиеся противоречия в терминологии и классификации, а также отсутствие единого определения одного и того же дерматоза, создают определенные сложности при дифференциальной диагностике этой группы эритем.

Термином «эритема» обозначают ограниченное покраснение кожи, вызванное расширением кровеносных сосудов дермы. В России нет единой классификации и отечественные дерматологи эту группу эритем относят к самостоятельным нозологическим формам с недостаточно изученными этиологией и патогенезом.

Общепризнано, что ведущую роль в этиопатогенезе играют инфекционные агенты бактериальной, вирусной природы, простейшие, гельминты, формируя инфекционно-аллергический генез заболевания. К таким нозологическим формам относятся эритема мигрирующая Афцелиуса—Липшутца (erythema migrans), многоформная экссудативная эритема (erythema multiforme), эритема кольцевидная центробежная Дарье (ЭКЦ; erythema annulare centrifugum), стойкая дисхромическая эритема (erythema dyschromicum), эритема возвышающаяся стойкая (erythema elevatum diutinum) [1].

ЭКЦ — редко встречающееся и диагностируемое заболевание, которое занимает особое место в структуре фигурных эритем. Впервые термин «эритема кольцевидная центробежная» был применен французским дерматологом J.-F. Darier (1856—1938) в 1916 г., хотя подобные высыпания были описаны ранее другими авторами [2]. Разные конфигурация и локализация, а также разнообразие клинических проявлений в ходе эволюции кольцевидной эритемы объясняют множество синонимов в источниках литературы, таких как «персистирующая эритема», «дугообразная персистирующая эритема», «фигурная персистирующая эритема».

Термин был предложен J. Darier для характеристики одиночных или множественных кольцевидных высыпаний, которые при их распространении быстро увеличиваются в размерах и регрессируют через 1—2 нед и/или могут длительно не разрешать-

© Е.В. Сорокина, С.А. Масюкова, 2013

[1,2]e-mail: sorokina-cathrine@rambler.ru
[3]тел.: +7(495) 695-5695

ся на одних и тех же местах, в то время как новые высыпания продолжают развиваться. В результате эволюции элементов через 10 сут границы кольцевидных высыпаний становятся уплотненными, охарактеризованными J. Darier как «плотный шнур». При гистологическом исследовании в этих очагах наблюдаются изменения только на уровне дермы. Через 9 мес высыпания исчезают также внезапно, как и появляются.

Течение заболевания, как правило, носит хронический характер с дебютом в любом возрасте, однако чаще наблюдается у лиц молодого и среднего возраста, независимо от пола. Клиническая картина дерматоза характеризуется появлением небольших инфильтрированных папул розового цвета с медленным периферическим ростом, в результате чего формируются кольцевидные очаги с западением в центре. Прогрессирование кожного процесса не всегда равномерное, поэтому высыпания приобретают дугообразный характер. Периферический край высыпаний слегка уплощен и едва пальпируется, гладкий или незначительно шелушащийся, изредка по краю наблюдается везикуляция. Высыпания сопровождаются зудом, который редко бывает сильным. Чаще поражаются туловище, нижние и верхние конечности, реже — лицо и шея. Встречаются одинаково часто локализованная и генерализованная формы. Длительность существования очагов высыпаний обычно варьирует от нескольких дней до нескольких месяцев и лет. Имеется тенденция к рецидивам и/или длительным ремиссиям, особенно в осенне-зимний период [3, 4].

Еще с 1916 г. до настоящего времени исследователи уделяли огромное значение патогистологической картине заболевания, а также изучению различий между так называемыми поверхностным и глубоким типами эритемы. Дискуссии продолжаются. J. Darier в 1916 г. дал гистологическую характеристику эритемы и описал «нормальный и интактный эпидермис» на протяжении всего слоя, дермальные плотные «sleeve-like-coat» («подобно рукавам пальто») периваскулярные инфильтраты, преимущественно представленные лимфоцитами без участия плазматических клеток [2].

J. Darier полагал, что эти изменения могут быть вариантом экземы и расценил их как «экзематозные папулоцирцинарные мигрирующие высыпания», требующие проведения дифференциальной диагностики с двумя заболеваниями — «папулоцирцинарным вариантом герпетиформного дерматита», сопровождающимся везикуляцией, который являлся, вероятно, вариантом герпетиформного дерматита или буллезного пемфигоида, и вторым заболеванием — «кольцевидным мигрирующим импетиго», ассоциированным с пустулами, который интерпретировал его как манифестацию пустулезного псориаза.

Таким образом, J. Darier предполагал, что описанная им клиническая картина может быть с одинаковой долей вероятности атипичным вариантом четырех разных заболеваний. Причина, которая побудила его дать два различных названия описанным им высыпаниям («эритема кольцевидная центробежная» и «эритема папулоцирцинарная мигрирующая хроническая»), не известна. В результате термин «кольцевидная центробежная эритема» стал применяться как общий термин для описанных ранее заболеваний, пока не сформировалась ясность в терминологии.

Необычная форма поверхностной кольцевидной центробежной эритемы впервые была описана Christine в 1930 г. На этой поверхностной форме не было акцентировано внимание исследователей, и только отдельные сообщения в европейской литературе были опубликованы позже [5].

Некоторые авторы придерживались оригинального термина, включая J. Butler [6], который в 1932 г. подчеркнул, что «в аутентичных случаях очаги без признаков шелушения, корок и везикул» расцениваются как «чрезвычайно редкий дерматоз», и объяснил, что «много случаев, описанных под этим названием, не имеют ничего общего с описанием Дарье». Большинство других авторов не делали различий между шелушащимися и нешелушащимися типами этого дерматоза и полагали, что это два варианта одного заболевания. Среди них T. Graham и B. Throne [7], которые в 1930 г. констатировали, что «десквамация или зуд могут быть или отсутствовать в равной степени».

В действительности все случаи, описанные как кольцевидная центробежная эритема, были поверхностным, шелушащимся типом заболевания и отражены во многих монографиях. Например, R. Sutton и R. Sutton [8] в 1939 г. в монографии «Болезни кожи» расценили ее как «эритема-мультиформно-подобное заболевание», которое сопровождалось незначительным шелушением, а при гистологическом исследовании характеризовалось как «поверхностное воспаление». В 1978 г. A. Ackerman [9] в монографии «Гистологическая диагностика воспалительных болезней кожи» подчеркнул важность различий между поверхностным и глубоким типом кольцевидной эритемы, но в отличие от J. Darier использовал термин «эритема кольцевидная центробежная» как синоним для поверхностного типа.

Во втором издании в 1997 г. A. Ackerman и соавт. [10] особо подчеркнули, что «так называемый поверхностный тип фигурной эритемы (шелушащиеся приподнятые очаги с гладкой поверхностью, известный как ЭКЦ) не связан с так называемым глубоким типом фигурной эритемы (нешелушащийся, заметно приподнятый очаг, названный нами как фигурная эритема)». Однако G. Bressler и соавт. [11—13] утверждают, что необходимо четко разде-

лять эти два типа, но другие авторы расценивают их как два варианта одного патологического кожного процесса.

Что касается гипердиагностики, то, согласно данным литературы [14, 18], встречаются диагностические ошибки, допущенные при дифференциальной диагностике кольцевидных эритематозных высыпаний. Достаточное число представленных случаев ЭКЦ будет правильнее интерпретировать как кольцевидные манифестации «ассоциированных болезней». Например, в 1963 г. P. Lazar [14] описал случай ЭКЦ, ассоциированный со «сквамозной клеточной эпителиомой», хотя гистологическая картина при исследовании кольцевидных очагов соответствовала проявлениям инфильтрированной сквамозной клеточной эпителиомы. В 1993 г. M. Reichel и R. Wheeland [15] оценили сходные высыпания более корректно как «воспалительная карцинома, маскирующаяся под ЭКЦ».

Итак, существуют две разные формы эритемы — поверхностная и глубокая. При поверхностном варианте наблюдаются кольцевидные высыпания с фестончатыми границами, шелушением на поверхности без признаков инфильтрации. По данным гистологии, при поверхностном типе выявляются хорошо выраженные «как рукава пальто» («coat-sleeve like») поверхностные периваскулярные дермальные лимфогистиоцитарные инфильтраты с эозинофилами, отек сосочкового слоя дермы, спонгиоз и паракератоз. При глубоком типе гистопатологическая картина представлена отдельными периваскулярными инфильтратами с вовлечением ретикулярного слоя дермы.

Необычный рецидивирующий вариант идиопатической ЭКЦ, впервые описанный, Christine в 1930 г., обычно наблюдается у женщин в 50% случаев, в возрасте 16—83 лет [5, 16]. Высыпания появляются весной и летом, персистируют от 15 сут до 5 мес и регрессируют спонтанно летом или осенью. Лечение оказывается неэффективным. Возможно, факторы окружающей среды могут являться причиной периодических рецидивов. Однако отсутствие высыпаний на открытых участках тела (лицо, кисти) и наличие кольцевидных высыпаний на не подверженной инсоляции коже исключает роль воздействия ультрафиолетового излучения.

Таким образом, наибольшее число исследований, в том числе фундаментальных, по изучению ЭКЦ посвящено исследованию патогистологических признаков, характеризующих варианты заболевания.

В 2002 г. K. Kim и соавт. [17] провели ретроспективное исследование 66 случаев ЭКЦ. Были обследованы 24 мужчины и 42 женщины, средний возраст которых составил 39,7 года. Наибольшее число очагов представляло собой шелушащиеся эритематозные, инфильтрированные папулы размерами более 1 см. При анализе сопутствующей патологии в 72% случаев (48 больных) выявилась ассоциация с другими заболеваниями: 48% имели грибковые заболевания, у 18% наблюдалась другая кожная патология, у 13% выявлены злокачественные опухоли внутренних органов, у 21% — системные болезни. Гистологическое исследование биоптатов кожи у 78% больных подтвердило поверхностный тип и у 22% — глубокий тип ЭКЦ. Применение системных и топических стероидов и антигистаминных препаратов не давало эффекта. Авторы исследования подчеркивают высокую частоту ассоциации ЭКЦ с грибковой инфекцией. В 2003 г. W. Weyers и соавт. [18] изучили 82 биопсии от 73 больных из архива Центра дерматопатологии (Freiburg, Германия) и Отделения дерматологии и андрологии (Justus-Liebig-University, Giessen, Германия). Лично были осмотрены лишь 7 пациентов. Клиническая картина в виде фотографий была представлена в 21 случае. Авторы полагают, что поверхностный и глубокий типы не имеют родственного сходства и не могут обобщаться одним диагнозом. Авторы считают поверхностную фигурную эритему специфической клинико-патологической реакцией, в отличие от которой глубокий тип с sleeve-like расположением поверхностных и глубоких лимфоцитарных инфильтратов, представленных меланофагами, вакуолярными изменениями в дермо-эпидермальном соединении и отдельными некротизированными кератиноцитами, характерны для кольцевидного варианта красной волчанки, особенно ее варианта tumid. В тех случаях, когда гистологически выявляются глубокие инфильтраты, но диагноз волчанки не может быть поставлен с уверенностью, авторы применяли описательный термин «глубокая фигурная эритема», который указывает на отсутствие специфичности клинических проявлений.

M. Pilar García Muret и соавт. [19] в 2006 г. сделали обзор клинических, гистопатологических и биохимических признаков необычных и повторяющихся форм кольцевидной центробежной эритемы. Авторы описали четыре клинических случая поверхностной формы ЭКЦ с длительностью заболевания от 8 до 23 лет. У одного больного последние рецидивы удавалось контролировать курсами системной кортикостероидной терапии. Всем пациентам было проведено комплексное рутинное лабораторное исследование, которое включало гематологическое, биохимическое (глюкоза, почечные и печеночные параметры) и иммунологические (антинуклеарный фактор, ревматоидный фактор, иммуноглобулины) тесты. Антитела к *Borrelia burgdorferi* были негативными. Прямое и культуральное исследование на грибы и бактерии из очагов не идентифицировали микроорганизмов. При гистологическом исследовании 5 кожных биопсий в папиллярной и средней дерме выявлен воспалительный периваскулярный

лимфогистиоцитарный инфильтрат разной интенсивности с единичными эозинофилами. Признаков фибриноидного некроза не обнаружено. Эритроциты в папиллярной дерме были обнаружены в 3 биопсиях. Отек папиллярной дермы был непостоянным признаком (в 2 биопсиях). Акантоз (в одной биопсии) и мягкий спонгиоз (в двух биопсиях) также были выявлены случайно (не были закономерностью). Прямой метод иммунофлюоресценции в 4 очагах биопсий продемонстрировал IgM-, IgG-, IgA- или C3-специфические отложения в зоне базальной мембраны. У этих пациентов высыпания не сопровождались общими симптомами.

Несколько позже M. Ziemer и соавт. [20] была поставлена под сомнение правильность установления диагноза ЭКЦ. Ретроспективно изучив случаи ЭКЦ, авторы заключили, что ЭКЦ является лишь «своеобразной гистопатологической реакцией». Авторы выделили условно три большие группы заболеваний, наиболее сложных для дифференциальной диагностики. На основании клинической картины, сходной с ЭКЦ, и данных гистологических исследований, при которых выявлены признаки ретикулярного эритематозного муциноза и лимфоцитарной инфильтрации, они расценили эритему как вариант эритематоза. Вторая группа больных была выделена на основании клинических и гистологических признаков как группа с проявлениями «спонгиотического дерматита», которая включает случаи подострого и хронического дерматита и экземы. Гистологически в очагах у этих больных выявляются поверхностный лимфоцитарный инфильтрат, спонгиоз и паракератоз. Третью группу представляли псевдолимфомы. Ни клинически, ни гистологически в этих случаях не выявлялись признаки вовлечения в патологический процесс эпидермиса.

Результаты этих исследований указывают на актуальность проблемы дифференциальной диагностики ЭКЦ. Определенную сложность представляет дифференциальная диагностика с рядом заболеваний с манифестацией эритематозных высыпаний, в том числе кольцевидной формы: подострая кожная форма красной волчанки, фотодерматит с полиморфной сыпью, солнечная крапивница и лимфоцитарный инфильтрат Джесснера. Однако подробное и внимательное изучение клинических и гистопатологических признаков позволяет эти диагнозы исключить.

ЭКЦ — полиэтиологичный дерматоз. Наибольшее число гипотез базируется на данных изучения иммунопатологических процессов в коже, которые обусловлены нарушением взаимодействия между иммунокомпетентными клетками, их медиаторами и неизвестным антигеном, проникающим через эпидермальный барьер. В зарубежной литературе существуют только два масштабных исследования, посвященных изучению этиологических факторов и гистологических признаков заболевания: в них включены 66 клинических случаев и 73 биопсии [17, 18]. В ходе проведения обследования 24 пациентов с ЭКЦ исследователями не было выявлено ни одной причины возникновения заболевания [21]. В литературе описаны случаи возникновения дерматоза после применения медикаментов, однако лекарственные средства обычно не индуцируют появления ЭКЦ. В другом крупном исследовании лекарственных реакций, проведенном в 1998 г. A. Mahboob и соавт. [22], при обследовании 450 больных с фиксированной лекарственной реакцией, в том числе единичных случаев ЭКЦ, наиболее частой причиной ее возникновения являлись сульфаниламиды и Котримоксазол. Другие препараты (тетрациклин, метамизол, фенилбутазон, парацетамол, ацетилсалициловая кислота, метронидозол, тинидазол, амоксициллин, эритромицин, белладонна, гризеофульвин, фенобарбитон, диклофенак, индометацин, ибупрофен, пирантел, аллопуринол, орфенадрин) также могут выступать в роли этиологического фактора.

P. Sambucety и соавт. [23] в 2006 г. описали клинический случай возникновения ЭКЦ после контакта с металлом. Рецидивирующие эритематозные высыпания с периферическим ростом на коже туловища и ягодиц у 36-летней женщины с длительностью заболевания более 6 лет наблюдались одновременно с экзематозными очагами в области контакта с металлическими кнопками и застежками на джинсах. Через 3 мес клинической ремиссии после отмены контакта с металлом был проведен patch-тест на сульфат никеля 5% и кобальта хлорид 1%. Через 48 ч тестирование показало интенсивную экзематозную реакцию на никель и позитивную реакцию на кобальт с появлением новых высыпаний на туловище в виде ЭКЦ. Также случай развития ЭКЦ в виде контактного дерматита описывает J. Mahood [21]. В исследовании 1983 г. ассоциация с системными болезнями была отмечена лишь у 4 из 24 пациентов с ЭКЦ, но ни в одном из этих случаев причина заболевания лабораторно не была подтверждена. В 1986 г. K. Yoshikuni и соавт. [24] высказали предположение об ассоциации заболевания с наследственным дефицитом лактатдегидрогеназы. Эти проявления были описаны как кольцевидные эритематозные высыпания с характерной экзацербацией летом и спонтанным разрешением осенью, ассоциирующиеся с мышечными симптомами. На взаимосвязь возникновения периодических эритематозных высыпаний и врожденного дефицита лактатдегидрогеназы указывают другие более поздние исследования [25, 26].

У некоторых больных ЭКЦ развитие заболевания связывают с нарушением синтеза половых стероидных гормонов. Так, по данным S. Halevy и соавт. [27], аутоиммунный прогестероновый дерматит

явился манифестацией глубокой формы ЭКЦ. Чувствительность к прогестерону была определена *in vivo* интрадермально и patch-тестах, *in vitro* — по результатам теста высвобождения интерферона-α, который вероятно указывал на возможную роль Th1-типа цитокинов в развитии аутоиммунного прогестеронового дерматита. В зарубежной литературе описаны 4 случая ассоциации ЭКЦ с беременностью [28—31].

Все чаще в литературе встречаются наблюдения паранеопластической формы ЭКЦ [32]. Предположение об ассоциации ЭКЦ со злокачественными новообразованиями находит подтверждение в регрессировании высыпаний после успешной терапии онкологического заболевания и появлении новых очагов эритемы при рецидивах опухоли. Описаны единичные клинические случаи диссеминированной кольцевидной эритемы у больных хронической лимфоцитарной лейкемией, лимфомой, при которых химиотерапия способствовала регрессу кожных высыпаний, а также первичной манифестации эритемы на фоне развития аутоиммунного гепатита [33—36]. Ряд исследований [37] указывает на ассоциацию ЭКЦ с аутоиммунными заболеваниями. Случаи кольцевидной эритемы наблюдались при рецидивирующем полихондрите.

В роли провоцирующего фактора могут выступать инфекционные агенты (бактерии, грибы рода *Candida*, вирусы и др.) [38]. Несмотря на то что роль инфекционных заболеваний в патогенезе ЭКЦ Дарье общепризнанна, исследования, посвященные выявлению непосредственной связи формирования этой патологии с инфекционными патогенами, немногочисленны [39—41]. В публикации 2008 г. описано возникновение центробежной эритемы Дарье на фоне вирусной инфекции, вызванной *virus varicella zoster*: у 59-летнего пациента кольцевидные эритематозные высыпания появились на 3-и сутки развития везикулезных герпетических элементов. Через 14 сут в ходе терапии валацикловиром в дозе 3000 мг/сут в течение 5 дней герпетические проявления регрессировали, однако проявления ЭКЦ были купированы лишь после 2-недельной терапии топическими глюкокортикоидами [42]. Ранее, в 2005 г., впервые был описан случай ассоциации ЭКЦ и инфекции, вызванной *virus varicella zoster* [43]. В 1974 г. зарубежными исследователями был описан клинический случай возникновения у ребенка ЭКЦ на фоне инфекции, вызванной вирусом Эпштейна—Барр (ВЭБ) [44]. К настоящему времени в литературе описаны 3 случая возникновения кольцевидных эритематозных высыпаний на фоне инфекционного мононуклеоза как на фоне приема амоксициллина, так и без применения медикаментов. Кольцевидные высыпания были также описаны у пациентов с хронической ВЭБ-инфекцией в виде кольцевидной гранулемы в 1988 г. и персистирующей многоформной эритемы в 1992 и 1995 гг. [45, 46].

B. Cribier и соавт. [47] в 1996 г. описали случай хронической кольцевидной эритемы в ассоциации с пурпурой как впервые описанный в литературе вариант лейкокластического васкулита. Позже, в 2002 г., клинический случай возникновения хронической кольцевидной эритемы с проявлениями васкулита на фоне лейкокластического васкулита был представлен в виде хронических пруригинозных кольцевидных высыпаний с мишеневидными или полициклическими очертаниями. Высыпания исчезали спонтанно через 2 нед, но рецидивировали ежемесячно годами. Гистологически изменения были сходны с лейкокластическим васкулитом. Развития системности не выявлено. Описанные два заболевания могут представлять похожую клиническую картину, однако в поверхностном варианте идиопатической ЭКЦ инфильтрат почти исключительно лимфоцитарный и изменения имеют васкулярный характер [48]. Эти наблюдения еще раз подчеркивают сложность дифференциальной диагностики эритем, и ЭКЦ в частности. Дифференциальную диагностику ЭКЦ прежде всего следует проводить с другими, как правило, одиночными эритематозными высыпаниями. Прежде всего с мигрирующей эритемой как первичным проявлением Лайм-боррелиоза, эритемой извилистой ползучей Гаммела (erythema gyratum repens), которая обычно быстро распространяется и является паранеопластическим процессом. Другие заболевания, такие как лейкокластический васкулит, гранулематозные высыпания, метастазы и эозинофильные инфильтраты, кольцевидная гранулема, саркоидоз, красная волчанка, лимфома кожи и лимфопролиферативные заболевания, могут иметь сходную клиническую картину, но в этих случаях гистологическое исследование помогает поставить правильный диагноз. Некоторые редко встречающиеся заболевания, имеющие характерные для ЭКЦ клинические признаки, являются причиной неправильных диагнозов. Так, например, кольцевидные эритематозные высыпания, ассоциированные с хронической гранулематозной болезнью или дефицитом М-субъединицы лактатдегидрогеназы, проявления инфекции, вызванной *Malassezia furfur*, широкий спектр кольцевидных эритематозных заболеваний у детей, включая неонатальный люпус, могут быть неверно расценены как проявления ЭКЦ. В то же время идиопатические варианты, при которых при гистологическом исследовании могут выявляться эозинофильные и нейтрофильные инфильтраты наряду с атрофией, а также нейтрофильные или лихеноидные варианты кольцевидной эритемы, могут привести к гиподиагностике ЭКЦ.

Таким образом, с 1916 г. и до настоящего времени при описании клинических особенностей тече-

ния ЭКЦ многие исследователи уделяли огромное внимание наряду с изучением этиологических или провоцирующих факторов, патогистологической картине заболевания, выявлению и уточнению различий между так называемым поверхностным и глубоким типом эритемы. По этому вопросу имеются разногласия и ведутся дискуссии. Недостаточно изучены патогенетические механизмы развития и иммунологические особенности дерматоза, а имеющиеся данные фрагментарны и нуждаются в систематизации. В литературе практически отсутствуют данные об особенностях функционирования иммунной системы у больных ЭКЦ.

Алгоритм лечебных мероприятий при ЭКЦ наряду с симптоматической терапией включает выявление и устранение триггерных факторов. До настоящего времени в терапии ЭКЦ применяют симптоматическую терапию антигистаминными препаратами, однако эффективность их невысока. Длительная клиническая ремиссия достигалась в результате применения только топических и системных кортикостероидов [19, 49]. Имеются сообщения об успешном применении в комбинированной терапии ЭКЦ топического аналога витамина D_3-кальципотриола в комбинации с фототерапией. Описан клинический случай ЭКЦ с длительностью заболевания 3 года у 73-летнего пациента с резистентностью к проводимой терапии топическими и системными глюкокортикоидами, антифунгальными препаратами. Терапия кальципотриолом в течение 3 мес способствовала регрессу высыпаний и 6-месячной ремиссии [50, 51]. Для лечения ЭКЦ Дарье как аллергического феномена в составе дерматомикозов терапевтический эффект оказывает применение антимикотиков [52]. Эмпирическое назначение антибиотиков, наряду с антифунгальными препаратами, иногда также бывает успешным. Некоторые авторы [53] указывают на эффективность применения метронидазола в терапии ЭКЦ. К настоящему времени в арсенале клиницистов имеются лишь препараты симптоматической терапии ЭКЦ, поэтому активное выявление триггерных факторов и по возможности их устранение могут повысить эффективность терапевтических мероприятий. Необходимы систематизация имеющихся данных и дальнейшее комплексное изучение особенностей функционирования иммунной системы, что позволит приблизиться к пониманию взаимодействия и кооперации клеток в иммунном ответе и взаимосвязи особенностей функционирования врожденного и адаптивного иммунитета и рецидивирующего торпидного течения ЭКЦ.

Несмотря на определенные успехи в изучении клинических, гистологических признаков, характеризующих разные формы ЭКЦ и этиопатогенеза, значительный круг вопросов, связанных с данным дерматозом, требует своего решения. Прежде всего это относится к усовершенствованию методов дифференциальной диагностики с целью снижения числа диагностических ошибок и, возможно, пересмотру значимости данной нозологической единицы в структуре дерматологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С.* Клиническая дерматовенерология. М: Гэотар-Медиа 2009; 2: 928.
2. *Darier J.* De l'errythe`me annulaire centrifuge. Ann Dermatol Syphilig 1916; 6: 57—76.
3. *Garca Muret M.P., Pujol R.M., Gimenez-Arnau A.M.* Annually recurring erythema annulare centrifugum: a distinct entity? J Am Acad Dermatol 2006; 54: 6: 1091—1095.
4. *Vocks E., Worret W.I., Ring J.* Erythema annulare centrifugum-type psoriasis: a particular variant of acute-eruptive psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003;17: 4: 446—448.
5. *Pinol Aguader J., Gimenez Camarasa J., De Moragas J.M.* Annually recurring erythema: a curious variety of erythema annulare centrifugum? Arch Argent Dermatol 1966; 16: 75—87.
6. *Butler J.* Erythema annulare centrifugum. Arch Dermat Syph 1932; 25: 111—121.
7. *Graham T.N., Throne B.E.* Erythe`me annulaire centrifuge. Arch Dermat Syph 1930; 22: 777—789.
8. *Sutton R.L., Sutton R.L.* Diseases of the Skin. 10th ed. St. Louis: C.V. Mosby 1939.
9. *Ackerman A.B.* Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases. Philadelphia: Lea & Febiger 1978; 231—233.
10. *Ackerman A.B., Chongchitnant N., Sanchez J.* Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases. 2 ed. Baltimore: Williams & Wilkins1997; 347.
11. *Bressler G.S., Jones R.E.* Erythema annulare centrifugum. J Am Acad Dermatol 1981; 4: 597—602.
12. *Toussaint S., Kamino H.* Erythema annulare centrifugum. Lever's Histopathology of the Skin. Philadelphia (New York): Lippincott-Raven 1997; 153.
13. *Weedon D.* Skin Pathology. 2 ed. London — Edinburgh — New York: Churchill Livingstone 2002; 245—246.
14. *Lazar P.* Cancer erythema annulare centrifugum, autoimmunity. Arch Dermatol 1963; 87: 246—251.
15. *Reichel M., Wheeland R.G.* Inflammatory carcinoma masquerading as erythema annulare centrifugum. Acta Dermatol Venereol 1993; 73: 138—140.
16. *Janss G., Schmidt K., Gattuo P., Massa M., Welykyj S.* An intensive care unit nurse with a recurring annular lesion: erythema annulare centrifugum (EAC). Arch Dermatol 1992; 128: 7: 977—980.
17. *Kim K.J., Chang S.E., Choi J.H.* Clinicopathologic analysis of 66 cases of erythema annulare centrifugum. J Dermatol 2002; 29: 61—67.
18. *Weyers W., Diaz-Cascajo C., Weyers I.* Erythema annulare centrifugum: Results of a clinicopathologic study of 73 patients. Am J Dermatopathol 2003; 25: 451—462.
19. *García Muret M.P., Pujol R.M., Gimenez-Arnau A.M., Barranco C., Gallardo F., Alomar A.* Annually recurring erythema annulare centrifugum: A distinct entity? J Am Acad Dematol 2006; 54: 6: 1091—1095.
20. *Ziemer M., Eisendle K., Zelger B.* New concepts on erythema annulare centrifugum: a clinical reaction pattern that does not represent a specific clinicopathological entity. Br J Dermatol 2009; 160: 119—126.
21. *Mahood J.M.* Erythema annulare centrifugum. A review of 24 cases with special reference to its association with underlying disease. Clin Exp Dermatol 1983; 8: 383—387.

22. *Mahboob A., Haroon T.S.* Drugs causing fixed eruptions: a study of 450 cases. Int J Dermatol 1998; 37: 11: 833—838.
23. *Sambucety P.S., Agapito P.G., Prieto M.A.* Contact erythema annulare centrifugum. Contact Dermatitis 2006; 55: 5: 309—310.
24. *Yoshikuni K., Tagami H., Yamada M., Sudo K., Kanno T.* Erythematosquamous skin lesions in hereditary lactate dehydrogenase M-subunit deficiency. Arch Dermatol 1986; 122: 12: 1420—1424.
25. *Takayasu S., Fujiwara S., Waki T.* Hereditary lactate dehydrogenase M-subunit deficiency: lactate dehydrogenase activity in skin lesions and in hair follicles. J Am Acad Dermatol 1991; 24: 339—427.
26. *Nazzari G., Crovato F.* Annually recurring acroerythema and hereditary lactate dehydrogenase M-subunit deficiency. J Am Acad Dermatol 1992; 27: 262—263.
27. *Halevy S., Cohen A.D., Lunenfeld E., Grossman N.* Autoimmune progesterone dermatitis manifested as erythema annulare centrifugum: Confirmation of progesterone sensitivity by in vitro interferon-gamma release. J Am Acad Dermatol 2002; 47: 2: 311—313.
28. *Choonhakam C., Seramelhakun P.* Erythema annulare centrifugum associated with pregnancy. Acia Dermatol Venereol 1998; 78: 3: 237—238.
29. *Rosina P., D'Onghia F.S., Barba A.* Erythema annulare centrifugum and pregnancy. Int J Dermatol 2002; 41: 8: 516—517.
30. *Gursoy D.* Pregnancy as a Possible Etioiogic Factor in Erythema Annulare Centrifugum. Am J Cnn Deimatol 2010; 10: 1: 33—35.
31. *Senel E., Gulec A.T.* Erythema annulare centrifugum in pregnancy. Indian J Dermatol 2010; 55: 1: 120—121.
32. *Carlesimo M., Fidanza L., Mari E.* Erythema annulare centrifugum associated with mantle b-cell non-Hodgkin's lymphoma. Acta Dermatol Venereol 2009; 89: 3: 319—320.
33. *Gulati S., Mathur P., Saini D., Mannan R., Kalra V.* Erythema annulare centrifugum with autoimmune hepatitis. Indian J Pediatr 2004; 71: 6: 541—542.
34. *Shah K.N., Honig P.J., Yan A.C.* «Urticaria multiforme»: a case series and review of acute annular urticarial hypersensitivity syndromes in children. Pediatrics 2007; 119: 5: 1177—1183.
35. *Panasiti V., Devirgiliis V., Curzio M., Rossi M., Roberti V., Bottoni U., Calvieri S.* Erythema annulare centrifugum as the presenting sign of breast carcinoma. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23: 3: 318—320.
36. *Chodkiewicz H.M., Cohen P.R.* Paraneoplastic erythema annulare centrifugum eruption: PEACE. Am J Clin Dermatol 2012; 13: 4: 239—246.
37. *Watkins S., Magill J.M. Jr., Ramos-Caro F.A.* Annular eruption preceding relapsing polychondritis: case report and review of the literature. Int J Dermatol 2009; 48: 4: 356—362.
38. *Jones R.E., Bressler G.S.* Erythema annulare centrifugum. Clin Dermatol 1991; 2: 1—5.
39. *Borbujo J., de Miguel C., Lopez A., de Lucas R., Casado M.* Erythema annulare centrifugum and Escherichia coli urinary infection. Lancet 1996; 347: 897—898.
40. *Furue M., Akasu R., Ohtake N., Tamaki K.* Erythema annulare centrifugum induced by molluscum contagiosum. Br J Dermatol 1993; 129: 646—647.
41. *Hendricks A.A., Lu C., Elfenbein G.J., Hussain R.* Erythema annulare centrifugum associated with ascariasis. Arch Dermatol 1981; 117: 582—585.
42. *Sugita K., Kabashima K., Tokura Y.* Erythema annulare centrifugum associated with herpes zoster. Eur J Dermatol 2008; 18: 2: 205—206.
43. *Lee H.W., Lee D.K., Rhee D.Y., Chang S.E., Choi J.H., Moon K.C., Koh J.K.* Erythema annulare centrifugum following herpes zoster infection: Wolf's isotopic response? Br J Dermatol 2005; 153: 6: 1241—1243.
44. *Hammar H.* Erythema annulare centrifugum coincident with Epstein-Barr virus infection in an infant. Acta Paediat Scandin 1974; 63: 788—792.
45. *Gonzalez-Delgado P., Blanes M., Soriano V., Montoro D., Loeda C., Niveiro E.* Erythema multiforme to amoxicillin with concurrent infection by Epstein—Barr virus. Allergol Immunopathol 2006; 34: 2: 76—78.
46. *Spencer S.A., Fenske N.A., Espinoza C.G., Hamill J.R., Cohen L.E., Espinoza L.R.* Granuloma annulare-like eruption due to chronic Epstein-Barr virus infection. Arch Dermatol 1988; 124: 2: 250—255.
47. *Cribier B., Cuny J.F., Schubert B., Colson A., Truchetet F., Grosshans E.* Recurrent annular erythema with purpura: a new variant of leucocytoclastic vasculitis responsive to dapsone. Br J Dermatol 1996; 135: 6: 972—975.
48. *Perrinaud A., Esteve E., Martın L., Armingaud P.* Recurrent erythema annulare-type vasculitis. Ann Dermatol Venereol 2002; 129: 4: Pt 1: 457.
49. *Kuroda K., Yabunami H., Hisanaga Y.* Etizolam-induced superficial erythema annulare centrifugum. Clin Exp Dermatol 2002; 27: 1: 34—36.
50. *Gniadecki R.* Calcipotriol for erythema annulare centrifugum. Br J Dermatol 2002; 146: 2: 317—319.
51. *Reuter J., Braun-Falco M., Termeer C., Bruckner-Tuderman L.* Erythema annulare centrifugum Darier. Successful therapy with topical calcitriol and 311 nm-ultraviolet B narrow band phototherapy. Hautarzt 2007; 58: 2: 146—148.
52. *Miljkovic J., Bartenjev I.* Hypereosinophilic dermatitis-like erythema annulare centrifugum in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005; 19: 2: 228—231.
53. *De Aloe G., Rubegni P., Risulo M., Sbano P., Poggiali S., Fimiani M.* Erythema annulare centrifugum successfully treated with metronidazole. Clin Exp Dermatol 2005; 30: 5: 583—584.