

Узловатая эритема у детей

Х.С. Хаертынов¹, В.А. Анохин¹, К.А. Макарова², С.В. Халиуллина¹, А.Х. Булатова³, С.Ю. Юмашева²¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;²ГБУЗ «Городская детская больница №1», Казань, Россия;³Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия

Erythema nodosum in children

Kh.S. Khaertynov¹, V.A. Anokhin¹, K.A. Makarova², S.V. Khaliullina¹, A.Kh. Bulatova³, S.Yu. Yumasheva²¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;²City Children's Hospital No. 1, Kazan, Russia;³Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

Один из редких кожных проявлений в практике педиатра и детского инфекциониста — узловатая эритема, развитие которой часто ассоциируется с инфекционными заболеваниями.

Цель исследования. Изучение клинико-лабораторных проявлений узловой эритемы у детей.

Материал и методы. В исследование вошли 17 детей с узловатой эритемой в возрасте от 2 до 17 лет, находившихся на стационарном лечении в Городской детской больнице №1 Казани.

Результаты. У 6 (35%) детей выявлены повышенные уровни антистрептолизина-О, у 5 (29%) — высокие титры антител к сальмонеллам, в 1 (12%) случаях — IgM к *Chlamidia pneumonia*, у 2 (12%) других детей — IgM к капсидному антигену вируса Эпштейна–Барр, в 1 (6%) случае — IgM к *Mycoplasma pneumonia*. Повышение в крови СОЭ и уровня С-реактивного белка отмечалось у 15 (88%) и 12 детей (70%) соответственно. У 12 (70%) выявлено повышение в крови уровня растворимого фибрин-мономерного комплекса.

Заключение. Узловатая эритема у детей в большинстве случаев ассоциируется со стрептококковой инфекцией и сальмонеллезом. Иммуновоспалительный процесс при узловатой эритеме сопровождается повышением в крови уровня растворимого фибрин-мономерного комплекса.

Ключевые слова: дети, узловая эритема, инфекционные причины.

Для цитирования: Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Макарова К.А., Халиуллина С.В., Булатова А.Х., Юмашева С.Ю. Узловатая эритема у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(1): 74–77. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–1–74–77

Erythema nodosum, which is often associated with infectious diseases, is one of the rare skin manifestations in the practice of pediatricians and pediatric infectious disease specialists.

Purpose. The purpose was to study the clinical and laboratory manifestations of erythema nodosum in children.

Material and methods. The study included 17 children with erythema nodosum aged 2 to 17 years who were hospitalized at the City Children's Hospital No. 1 of Kazan.

Results. In 6 (35%) children, elevated values of antistreptolysin-O were detected, in 5 (29%) — high titers of antibodies to *Salmonella*, in 2 (12%) cases — IgM to *Chlamidia pneumonia*, in 2 (12%) other children — IgM to capsid antigen of EBV, in one case (6%) — IgM to *Mycoplasma pneumonia*. Increased erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level was observed in 15 (88%) and 12 (70%) children, respectively. In 12 (70%) of 17 children, increased level of soluble fibrin-monomer complex was detected in the blood.

Conclusion. Erythema nodosum in children in most cases is associated with streptococcal infection and salmonellosis. The immune-inflammatory process in erythema nodosum is accompanied with an increase in the level of soluble fibrin-monomer complex in the blood.

Key words: children, erythema nodosum, etiology.

For citation: Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Makarova K.A., Khaliullina S.V., Bulatova A.Kh., Yumasheva S.Yu. Erythema nodosum in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(1): 74–77 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–1–74–77

Одним из редких кожных проявлений в практике педиатра и детского инфекциониста является узловатая эритема. Она представляет собой вариант панникулита — группы гетерогенных заболеваний, характеризующихся поражением подкожной жировой клетчатки и нередко протекающих с вовлече-

нием опорно-двигательного аппарата и внутренних органов [1, 2]. Узловатая эритема впервые описана в 1798 г. английским дерматологом R. Willan и характеризуется развитием на голених, в области коленных и голеностопных суставов болезненных эритематозных узлов диаметром от 1 до 5 см [3]. Кожные выс-

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Хаертынов Халит Саубанович — д.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–9013–4402
e-mail: khalit65@yandex.ru

Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–1050–9081

Халиуллина Светлана Викторовна — д.м.н., проф. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–7763–5512

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Макарова Ксения Александровна — врач отделения педиатрии №1 городской детской больницы №1 Казани, ORCID: 0000–0001–8539–7139
Юмашева Светлана Юриевна — врач отделения педиатрии №1 городской детской больницы №1 Казани, ORCID: 0009–0000–0357–3232

420034 Казань, ул. Декабристов, д. 125 А, корп. 1

Булатова Асия Халитовна — асп. кафедры инфекционных болезней Казанской государственной медицинской академии, ORCID: 0000–0002–6167–1882

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 36

пания могут сопровождаться повышением температуры тела, ознобом, недомоганием, полиартралгиями и миалгиями [3]. Распространенность узловатой эритемы в мире составляет 1–5 случаев на 100 тыс. населения в зависимости от географических районов [4]. Высокая заболеваемость (12–14 случаев на 100 тыс. населения) регистрируется в Скандинавии [5]. Узловатая эритема развивается в основном у взрослых 18–40 лет, у детей встречается редко [4, 6]. Развитие узловатой эритемы может сопровождать различные заболевания: инфекционные (вызванные как бактериями, так и вирусами, простейшими, грибами), системные заболевания соединительной ткани (ревматические заболевания, болезнь Шегрена, синдром Бехчета, саркоидоз, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, онкопроцессы) [3, 6, 7]. Описана манифестация узловатой эритемы в результате использования антибиотиков (пенициллинов, макролидов и цефалоспоринов) [8]. Причиной развития узловатой эритемы чаще всего служат следующие инфекционные агенты: β -гемолитический стрептококк группы А, *Mycobacterium tuberculosis*, *Yersinia* и *Salmonellae* [6].

Цель исследования: оценка возможной этиологии и клинико-лабораторных проявлений современной узловатой эритемы у детей.

Характеристика детей и методы исследования

В исследование вошли 17 детей с узловатой эритемой в возрасте от двух до 17 лет, находившихся на стационарном лечении в Городской детской больницы №1 Казани с 5 апреля 2022 г. по 16 июня 2023 г. У всех детей регистрировали болезненные эритематозные узлы на ногах (см. рисунок). Активность воспаления оценивали по количеству лейкоцитов крови, скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и уровню С-реактивного белка; состояние гемостаза — по содержанию в крови фибриногена и растворимого фибрин-мономерного комплекса. У всех пациентов определяли в крови антистрептолизин-О, специфические иммуноглобулины класса М к *Chlamidia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, к капсидному антигену вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловирусу, антитела к иерсиниям и сальмонеллам, маркеры вирусных гепатитов В и С (Hbs-антиген, антитела к вирусу гепатита С). Все пациенты получали антибактериальную терапию (амоксиклав, цефтриаксон — в 6 и 11 случаях соответственно, 3 детей — кларитромицин), нестероидные противовоспалительные препараты (дети до 6 лет — ибупрофен, старше 6 лет — диклофенак), аппликации гепариновой мази на элементы сыпи. Во всех случаях отмечалась положительная динамика, пациенты выписывались в отсутствие новых элементов сыпи и при нормализации уровня маркеров воспаления в крови. Продолжительность пребывания детей в стационаре варьировала от 7 до 15 дней и в среднем составила 11,5 дня.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием статистической программы Statistica for Windows 6,1 (Statsoft, США).

Результаты

Дети школьного возраста составили 59% пациентов с узловатой эритемой. Возраст их варьировал от 2 до 17 лет, медиана — 8 лет. Из 17 больных 9 (53%) были мальчики. Кожные проявления во всех случаях локализовались только на ногах и были двусторонними, у одного ребенка отмечалось развитие суставного синдрома в виде артрита левого коленного сустава. Развитию узловатой эритемы во всех случаях предшествовали эпизоды острых инфекционных заболеваний: в 6 случаях — острый тонзиллит, у 5 детей — острая кишечная инфекция, у 4 — острая респираторная вирусная инфекция, в 2 случаях — инфекционный мононуклеоз. Определение маркеров инфекционных заболеваний у 6 (35%) детей выявило повышенные уровни антистрептолизина-О (400 МЕ/мл и выше при норме менее 200 МЕ/мл), у 5 (29%) — высокие титры антител к сальмонеллам (1:1280 и выше), в 2 (12%) случаях — IgM к *C. pneumoniae*, у 2 (12%) других детей — IgM к капсидному антигену вируса Эпштейна–Барр, в 1 (6%) случае — IgM к *M. pneumoniae*. Только у одного ребенка не были выявлены маркеры инфекционного процесса.

Среди маркеров воспаления чаще регистрировали повышение в крови СОЭ и концентрации С-реактивного белка — у 15 (88%) и 12 (70%) детей соответственно. Медиана СОЭ составила 37 мм/ч, уровня С-реактивного белка — 16,7 мг/л (см. таблицу). Увеличение числа лейкоцитов и повы-



Рисунок. Узловатая эритема у ребенка 7 лет.
Figure. Erythema nodosum in a 7-year-old child.

шение концентрации фибриногена наблюдали реже: в 6 (35%) и 2 (12%) случаях соответственно. У 12 (70%) из 17 детей отмечалось повышение в крови уровня растворимого фибрин-мономерного комплекса, медиана которого была в 1,6 раза выше верхних значений нормы.

Обсуждение

Согласно современным представлениям узловая эритема представляет собой септальный панникулит, протекающий с васкулитом либо без него и проявляющийся неспецифическим иммуновоспалительным процессом, провоцируемым воздействием инфекционных агентов, приемом лекарственных препаратов [9]. Узловая эритема может возникнуть в любом возрасте, пик заболеваемости приходится на 20–30 лет [7]. У взрослых заболевание чаще встречается у женщин, соотношение их с мужчинами составляет 6:1 [7, 10]. У детей соотношение полов примерно 1:1 [11]. В нашем исследовании половых различий у детей с узловой эритемой не выявлено.

Считается, что узловая эритема у детей — достаточно редкое заболевание. Ее обычно ассоциируют с инфекционной патологией и в целом рассматривают как вариант гиперергической реакции на нее [12]. Тем не менее узловатую эритему, как известно, регистрируют при ряде неинфекционных заболеваний: системных процессах в соединительной ткани, аутоиммунной и онкопатологии, саркоидозе и др. [3, 6, 7]. Бета-гемолитический стрептококк группы А считается основной инфекционной причиной узловой эритемы у детей и выявляется в 22–48% случаев [11, 13]. Реже регистрируют *M. pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis* и *M. tuberculosis* [6]. Есть описания развития узловой эритемы у пациентов, инфицированных вирусом Эпштейна–Барр, цитомегаловирусом, вирусами гепатитов В и С, парвовирусом B19 [6]. Недавние исследования показали, что SARS-CoV2 также может индуцировать формирование симптомокомплекса узловой эритемы [14]. Причины узловой эритемы часто определяются географией заболевания. В частности, Т. Aydin-Teke и соавт. [15] сообщают о значимой роли туляремии, которая стала причиной 10,2% всех случаев узловой эритемы у детей в Турции. В некоторых регионах мира (Индия, Южная Африка) возбудителем этой патологии чаще всего служит туберкулез [6]. В нашем исследовании основными причинами были стрептококки и сальмонеллы — в 35 и 29% случаев соответственно, реже развитие узловой эритемы ассоциировалось с вирусом Эпштейна–Барр, *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*. Обращает внимание довольно высокая доля сальмонелл, что следует учитывать при диспансерном наблюдении реконвалесцентов сальмонеллеза.

Болезненные эритематозные узелки округлой или овальной формы — основное клиническое проявление узловой эритемы. Они располага-

Таблица. Маркеры воспаления крови и гемостаза у детей с узловой эритемой

Table. Markers of blood inflammation and hemostasis in children with erythema nodosum

Показатель	Пациенты с узловой эритемой	Референсные значения
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	9,05 [7,7; 10,5]	4–10
СОЭ, мм/ч	37 [17; 45]	1–10
С-реактивный белок, мг/л	16,7 [3,8; 43]	0–5
Фибриноген, г/л	4,0 [3,3; 4,7]	2–4
РФМК, мг/дл	6,7 [4,5; 13,0]	3–4

Примечание. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Ме [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]). СОЭ — скорость оседания эритроцитов; РФМК — растворимый фибрин-мономерный комплекс.

ются, как правило, симметрично на разгибательной поверхности ног, но могут поражаться предплечья, бедра и туловище [4, 11]. Реже поражения могут сливаться или возникать на ягодицах или лице [6]. При одной из разновидностей заболевания — мигрирующей узловой эритеме — кожные элементы односторонние и мигрирующие, относительно безболезненные, локализуются латерально [6]. У 70% взрослых с узловой эритемой развивается артрит [3, 6]. При этом чаще поражаются голеностопный и коленный суставы [3]. У детей артрит регистрируют редко — в 15% случаев [11]. В нашем исследовании кожные высыпания во всех случаях локализовались только на ногах и процесс был двусторонним, только у 1 (6%) ребенка развился артрит коленного сустава.

Основой или один из ключевых патофизиологических механизмов узловой эритемы — иммуновоспалительный процесс [9]. Гистологическое исследование кожных биоптатов выявляет островоспалительную реакцию в нижних слоях дермы и подкожной жировой клетчатке, а также картину инфильтративного васкулита мелких сосудов дермы [3, 7]. Развитие узловой эритемы связывают с образованием иммунных комплексов, накапливающихся внутри и вокруг венозных сосудов и атакующих клетки перегородок соединительной ткани в подкожной жировой клетчатке [3]. В крови и в узелковых элементах кожи выявляются высокие уровни провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины-6, 8, 12, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и моноцитарный хемоаттрактантный белок-1) [16]. В нашем исследовании воспалительные изменения в крови были у большинства детей и проявлялись повышением СОЭ и уровня С-реактивного белка. Лейкоцитоз имел меньшую диагностическую ценность, поскольку увеличение числа лейкоцитов регистрировалось лишь в 35% случаев.

Как отмечалось ранее, патогенез узловой эритемы связан с развитием васкулита сосудов дермы.

Очевидно, что данный процесс может и должен сопровождаться изменениями в свертывающей системе крови. В литературе отсутствуют описания состояния гемостаза у пациентов с узловатой эритемой. При этом известно, что у больных указанной группы на эндотелиальных клетках обнаруживают молекулы адгезии нейтрофилов E- и P-селектины, молекулы адгезии тромбоцитов, молекулы адгезии сосудистых клеток 1-го типа и молекулы межклеточной адгезии 1-го типа [17]. Экспрессия этих белков на поверхности эндотелия, инфильтрация стенки сосуда нейтрофилами и иммунными комплексами провоцирует тромботические изменения. Растворимый фибрин-мономерный комплекс — количественный показатель уровня растворимого фибрина плазмы или уровня тромбинемии [18]. Среди обследованных нами детей у 70% отмечался рост этого

показателя. Однако он был сравнительно умеренно выраженным (медиана была выше верхних значений нормы в 1,6 раза) и мы не зарегистрировали ни одного случая клинически выраженных тромботических осложнений. Такого рода изменения могут служить обоснованием проведения при изучаемом заболевании местной гемостатической терапии гепариновой мазью.

Заключение

Как показывают наши исследования, современная узловатая эритема у детей в большинстве случаев ассоциирована со стрептококковой инфекцией и сальмонеллезом. Иммуновоспалительный процесс при узловатой эритеме сопровождается повышением в крови уровня растворимого фибрин-мономерного комплекса.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Wick M.R. Panniculitis: a summary. *Seminars in diagnostic pathology*. 2017; 34(3): 261–272. DOI: 10.1053/j.semdp.2016.12.004
2. Caputo V., Rongioletti F. Panniculitis in the setting of dermatologic diseases. *Giornale italiano di dermatologia e Venereologia* 2018; 53(2): 194–207. DOI: 10.23736/S0392-0488.17.05845-X
3. Егорова О.Н., Белов Б.С. Узловатая эритема при ревматических заболеваниях. *Медицинский совет* 2019; 6: 95–99. [Egorova O.N., Belov B.S. Erythema nodosum in rheumatic diseases. *Meditsinskii sovet* 2019; 6: 95–99. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2019-6-95-99
4. Leung A.K.C., Leong K.F., Lam J.M. Erythema nodosum. *World J Pediatr* 2018; 14: 548–554. DOI: 10.1007/s12519-018-0191-1
5. Porges T., Shafat T., Sagy I., Zeller L., Bartal C., Khutarniuk T. et al. Clinical, epidemiological, and etiological changes in erythema nodosum. *Isr Med Assoc J* 2018; 20: 770–772
6. Trapani S., Rubino C., Lodi L., Resti M., Indolfi G. Erythema Nodosum in Children: A Narrative Review and a Practical Approach. *Children* 2022; 9: 511. DOI: 10.3390/children9040511
7. Schwartz R.A., Nervi S.J. Erythema nodosum: a sign of systemic disease. *Am Family Physician* 2007; 75(5): 695–700
8. Polcari I.C., Stein S.L. Panniculitis in childhood. *Dermatol Ther* 2010; 23: 356–367. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2010.01336.x
9. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с узловатой эритемой. Москва, 2016; 24 с. [Federal clinical guidelines for the management of patients with erythema nodosum. Moskva, 2016; 24. (in Russ.)] <https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii/> / Ссылка активна на 12.12.2023
10. Mert A., Ozaras R., Tabak F., Pekmezci S., Demirkesen C., Ozturk R. Erythema nodosum: an experience of 10 years. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 424–427. DOI: 10.1080/00365540410027184
11. Kakourou T., Drosatou P., Psychou F., Aroni K., Nicolaidou P. Erythema nodosum in children: a prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 17–21. DOI: 10.1067/mjd.2001.1110877
12. Вермель А.Е. Узловатая эритема в клинике внутренних болезней. *Клиническая медицина* 2004; 4: 4–9. [Ver-mel A.E. Erythema nodosum in the internal medicine clinic. *Klinicheskaya meditsina* 2004; 4: 4–9. (in Russ.)]
13. Labbé L., Perel Y., Maleville J., Taïeb A. Erythema nodosum in children: A study of 27 patients. *Pediatr Dermatol* 1996; 13: 447–450.
14. Parker E.R., Fitzpatrick A. A case report of COVID-19-associated erythema nodosum: A classic presentation with a new trigger. *Fam Pract* 2022; 24: 39(5): 936–938. DOI: 10.1093/fampra/cmab177
15. Aydın-Teke T., Tanır G., Bayhan G.İ., Metin Ö., Öz N. Erythema nodosum in children: evaluation of 39 patients. *Turkish J Pediatr* 2014; 56: 144–149
16. De Simone C., Caldarola G., Scaldaferrì F., Petito V., Perino F., Arena V. et al. Clinical, histopathological, and immunological evaluation of a series of patients with erythema nodosum. *Int J Dermatol* 2016; 55: e289–e294. DOI: 10.1111/ijd.13212
17. Pérez-Garza D.M., Chavez-Alvarez S., Ocampo-Candiani J., Gomez-Flores M. Erythema Nodosum: A Practical Approach and Diagnostic Algorithm. *Am J Clin Dermatol* 2021; 22: 367–378. DOI: 10.1007/s40257-021-00592-w
18. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Изд. 3-е. М.: НБЮ-ДИАМЕД, 2008; 292 с. [Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnosis and controlled therapy of hemostasis disorders. 3rd ed. M.: NEWDIAMED, 2008; 292. (in Russ.)]

Поступила: 30.10.23

Received on: 2023.10.30

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.