

САРКОИДОЗ КОЖИ: КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Д.Ф. Кирдаков¹, В.В. Фомин¹, Н.Н. Потеев²

¹ ГБОУ ВПО "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова" Минздравсоцразвития РФ, Москва

² ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Представлены данные об этиологии, патогенезе, особенностях течения, клинических проявлениях и лечении саркоидоза кожи; рассматривается его взаимосвязь с системными проявлениями заболевания. Подчеркивается: саркоидоз кожи, как и другие органнне проявления этого заболевания, отличается значительным полиморфизмом клинических признаков. Диагноз саркоидоза кожи, всегда требующий морфологического подтверждения с помощью биопсии, диктует необходимость тщательного обследования, направленного на исключение поражения внутригрудных лимфатических узлов, легких, а также других внутренних органов.

Ключевые слова: саркоидоз кожи, узловатая эритема, синдром Лефгрена, глюкокортикостероиды, антагонисты фактора некроза опухоли α

The article presents the data on the etiology, pathogenesis, and characteristics of course, clinical manifestations and treatment of skin sarcoidosis; its relationship with systemic manifestations of the disease is considered. It is emphasized that skin sarcoidosis, as well as other organ manifestations of this disease, is characterized by significant polymorphism of clinical symptoms. The diagnosis of sarcoidosis of the skin, always demanding morphologic confirmation by a biopsy, requires careful examination, aimed at excluding the lesion of intrathoracic lymph nodes, lungs and other internal organs.

Key words: skin sarcoidosis, erythema nodosum, Lefgren's syndrome, glucocorticosteroids, of tumor necrosis factor- antagonist

Саркоидоз — системное гранулематозное заболевание неизвестной этиологии, чаще всего вовлекающее легкие и внутригрудные лимфатические узлы [1]. У части больных наблюдают внелегочные проявления саркоидоза (сердце, почки, печень, селезенка, центральная нервная система), причем у 25 % из них регистрируют поражение кожи, которое нередко приобретает решающее значение в диагностике этого заболевания, а также оценке его прогноза [2].

Заболеваемость саркоидозом во всем мире имеет отчетливую тенденцию к росту. Особенно часто саркоидоз встречается в Скандинавии, а наименьшей его распространенность считают в островных странах Тихоокеанского региона, что, по-видимому, в определенной степени обусловлено тем, что значительное число случаев этого заболевания остается нераспознанным. Быстро прогрессирующее и злокачественное течение с ярким вовлечением органов-мишеней — характерная черта развития саркоидоза у афроамериканцев, у которых это заболевание практически всегда хронизируется [3].

Этиология саркоидоза по-прежнему неизвестна. Этиологическая общность саркоидоза и туберкулеза, предполагавшаяся из-за сходства морфологиче-

ских изменений (гранулемы, состоящие преимущественно из гигантских клеток макрофагального ряда) в пораженных тканях, не подтвердилась: результаты исследований, направленных на обнаружение ДНК *Mycobacteria tuberculosis* в саркоидных гранулемах, как и попытки воспроизведения саркоидоза путем заражения *M. tuberculosis* экспериментальных животных, оказались безуспешными [4].

Саркоидные реакции с вовлечением внутригрудных лимфатических узлов, легочного интерстиция и кожи, патогенетически и морфологически не отличимые от "идиопатического" саркоидоза, развиваются при контакте с лекарственными препаратами, как предполагается, способными индуцировать соответствующие иммунопатологические реакции. Так, хорошо известна возможность формирования саркоидоза с поражением легких и кожи при применении противовирусных препаратов — интерферона альфа, в т. ч. пегилированного. Доказательством роли интерферона альфа в качестве этиологического фактора саркоидоза является полный регресс клинических проявлений заболевания после его отмены [5]. Известна также кожная гранулематозная реакция, морфологически и имму-

нологически полностью идентичная саркоидозу, возникающая после инъекции гиалуроновой кислоты [6].

Одной из теорий, объясняющих развитие саркоидоза, является концепция т. н. удара с последующим бегством ("hit and run"). Согласно этой теории, различные экзогенные факторы (бактерии, вирусы, лекарственные препараты и антитела к ним, а также различные гаптены) могут провоцировать развитие характерного для саркоидоза асептического гранулематозного воспаления, в дальнейшем прогрессирующего аутохтонно (для его поддержания не требуется присутствия инициировавшего агента). У части больных саркоидозом выявляются заметное ослабление реакции гиперчувствительности замедленного типа, анергия к туберкулину и фиксация определенных антител на клетках гранулем [2]. Увеличение частоты саркоидоза среди лиц, контактирующих с различными поллютантами, в т. ч. в концентрациях, более низких, чем вызывающие соответствующие специфические поражения легких, позволяет обсуждать этиологическую роль неорганических пылей при данном заболевании. В качестве вероятных причин саркоидоза также называют контакт с цирконием, глиноземом [1].

Семейные случаи саркоидоза указывают на возможный вклад генетических факторов в развитие данного заболевания [7]. Более того, носительство определенных генетических детерминант, по-видимому, может определять течение саркоидоза, в т. ч. особенности его клинических проявлений. Так, продемонстрировано, что определенные аллели HLA – DRB1*03 и DQB1*02, а также A/A-вариант гена фактора некроза опухолей α (ФНО- α) достоверно чаще наблюдаются у тех больных саркоидозом, у которых развивается узловая эритема (УЭ) [8]. С острым течением саркоидоза (вариант Лефгрена, обязательным компонентом которого является УЭ) и благоприятным долгосрочным прогнозом ассоциировано также носительство аллеля HLA-DRB1*1101 [9]. Наличие же генов HLA-DR14 и HLA-DR15, наоборот, предрасполагает к хроническому течению саркоидоза, для которого появление УЭ не характерно [10]. При саркоидозе с УЭ также нередко обнаруживают носительство аллеля HLA-DRB1*13 [11].

Среди других детерминант ассоциированной с саркоидозом УЭ называют также 173С-аллель гена, кодирующего фактор, ингибирующий миграцию макрофагов: его носительство обнаруживают среди 57 % больных саркоидозом с УЭ и только у 24 % пациентов с УЭ другого происхождения ($p = 0,004$) [12]. Полиморфизм гена NO-синтазы, напротив, не оказывает влияния на течение саркоидоза, в т. ч. на тип кожного поражения [13].

Результаты ряда исследований [8] свидетельствуют в пользу возможной роли полиморфизма гена, кодирующего ФНО- α , как фактора, определяющего развитие и течение саркоидоза, в

т. ч. кожного. Так, при обследовании чешской популяции больных саркоидозом удалось установить взаимосвязь между носительством 308А-аллеля гена ФНО- α и вариантом Лефгрена, одним из ключевых признаков которого является УЭ [14]. S. Labunski и соавт. (2001) [15] выявили ассоциацию между носительством АП аллеля гена ФНО- α и синдромом Лефгрена. Взаимосвязь между полиморфизмом гена ФНО- α и течением саркоидоза объясняется тем, что определенные варианты этого гена обуславливают интенсивность продукции указанного фактора [16]. УЭ при саркоидозе также чаще наблюдается среди женщин – носительниц интрона 1 гена лимфотоксина α , сопряженного с геном ФНО- α [17].

Формирование УЭ при саркоидозе может быть также связано с носительством определенных вариантов генов, кодирующих воспалительные молекулы адгезии, в частности Е-селектин. Изучение вариантов гена Е-селектин в зависимости от А561С полиморфизма показало, что при саркоидозе в отличие от пациентов с УЭ, обусловленной другими заболеваниями, и контрольной группы здоровых лиц практически не встречается носительство аллеля С [18]. Следует подчеркнуть, что у больных саркоидозом сывороточная концентрация Е-селектин более чем в 3 раза превосходит таковую у здоровых представителей контрольной группы [19]. Более того, концентрация Е-селектин, как и другой молекулы адгезии – ICAM-1, в сыворотке крови отражает активность саркоидоза, в частности ассоциирована с активным лимфоцитарным альвеолитом [20]. По-видимому, расшифровка вклада отдельных генетических детерминант в развитие и прогрессирование сар-

коидоза может быть осуществлена при уточнении их взаимосвязи с отдельными вариантами кожного поражения – УЭ и специфическими формами кожного саркоидоза.

Дифференциация вариантов саркоидного поражения (см. таблицу) имеет принципиальное значение с точки зрения долгосрочного прогноза пациентов и выбора тактики их лечения, в т. ч. обоснования агрессивной иммуносупрессивной терапии. Опыт наблюдения за больными саркоидозом, в частности крупных проспективных исследований, например исследования ACCESS, четко свидетельствует в пользу того, что наличие узловой эритемы ассоциировано с высокой вероятностью стабилизации и спонтанного регресса болезни, не требующего применения глюкокортикостероидов (ГКС) [21]. Специфическое саркоидное поражение кожи, при морфологическом исследовании образцов которой удается обнаружить характерные гигантоклеточные гранулемы, напротив, всегда отражает прогрессирование заболевания и формирование внелегочных проявлений [2]. Так, Н. Okamoto и соавт. (1999) [22] продемонстрировали взаимосвязи саркоидоза кожи с саркоидным поражением сердца – одним из наиболее прогностически неблагоприятных проявлений заболевания. У большинства пациентов был отмечен аннулярный тип кожного поражения, реже – высыпания в виде узелков на лице. Прогрессирование поражения сердца сопровождалось развитием тяжелых нарушений внутрисердечной проводимости, у 4/5 пациентов потребовавших имплантации пейсмейкера.

В целом УЭ принято противопоставлять специфическому кожному саркоидному поражению, в т. ч. разви-

Таблица Варианты поражения кожи при саркоидозе

Вариант	Форма	Клиническое значение
Специфические (выявляются саркоидные гранулемы кожи и/или подкожно-жировой клетчатки)	Папулезная форма	Признаки хронического течения саркоидоза, его обострения и вовлечения новых органов-мишеней
	Бляшечная форма	
	“Ожившие рубцы”	Маркер обострения саркоидоза
	Ознобленная волчанка	Маркер неблагоприятного прогноза болезни с быстрым вовлечением органов-мишеней, может приводить к обширным косметическим дефектам
	Подкожный саркоид Дарье–Русси	Гранулемы локализуются в подкожно-жировой клетчатке; как правило, отражают обострение заболевания
	“Редкие”	Ихтиозоформный саркоидоз, саркоидный ангиолюпоид Брока–Патрие

вающемся в рубцах [23]. УЭ типична только для острого варианта саркоидоза (синдром Лефгрена) и является маркером дебюта заболевания, отражает обострение саркоидоза, когда ее появление совпадает с увеличением активности поражения легких и других органов, иногда предшествует ему [1, 2]. Наряду с УЭ для синдрома Лефгрена характерны двустороннее симметричное увеличение бронхопальмональных и паратрахеальных лимфатических узлов, выявляемое при рентгенографии в виде характерного симптома “крыльев бабочки”, лихорадка, летучие артралгии, а также маркеры острофазового ответа — увеличение сывороточной концентрации С-реактивного белка, фибриногена, СОЭ.

Впервые выявленная УЭ требует проведения дифференциального диагноза с туберкулезом, стрептококковой инфекцией, иерсиниозом, болезнями Крона и Бехчета. УЭ наблюдается также при беременности; ее возникновение может быть спровоцировано приемом лекарственных препаратов (сульфаниламиды, эстрогенсодержащие оральные контрацептивы, бромиды). Описана также паранеопластическая УЭ [24, 25]. Однако самой частой причиной УЭ является именно саркоидоз [26, 27], с чем у всех пациентов, у которых констатирован ее дебют, обосновано выполнение рентгенографии грудной клетки, а возможно, и ее мультиспиральной компьютерной томографии. В целом УЭ, очевидно, встречается намного чаще, чем специфические варианты саркоидного кожного поражения.

Основным морфологическим субстратом УЭ является септальный паникулит, нередко сочетающийся с продуктивным васкулитом; клеточный состав воспалительного инфильтрата в септах изменяется в зависимости от длительности существования образования [28]. При микроскопическом исследовании ткани кожи, полученной из участков УЭ, саркоидные гранулемы выявить не удается [29].

В отличие от УЭ, как правило, очевидной клинически, диагноз специфического саркоидного поражения кожи всегда требует морфологического подтверждения с помощью биопсии.

Одним из наиболее типичных саркоидных кожных элементов являются папулы [30], чаще локализующиеся на лице и имеющие окраску от розовой до синюшной, иногда гиперпигментированные. Поверхность кожи в области папул, как правило, мало изменена, они уступают надавливанию.

Саркоидные бляшки по размерам превосходят папулы, поверхность их плоская [31]. Бляшки могут быть единичными и располагаться на лице, коже туловища и конечностей. Если саркоидных бляшек несколько, они, как правило, располагаются на симметричных участках кожи. При осмотре поверхности бляшек могут выявляться центральные участки атрофии, а также шелушение, в связи с чем их ошибочно принимают за псориазические или волчаночные элементы. Возможно казуистически редкое изъязвление саркоидных бляшек.

Ознобленная волчанка (*lupus pernio*) — одна из наиболее редких форм кожного саркоидоза: по данным Н. Yanardag и соавт. (2003) [32], ее частота составляет 2,7 %, превосходя, таким образом, только частоту псориазоформных саркоидных бляшек (0,9 %). *Lupus pernio* — один из наиболее прогностически неблагоприятных вариантов саркоидного поражения кожи, всегда ассоциированный с прогрессирующим легочным процессом. Плотные, длительно существующие элементы саркоидной ознобленной волчанки чаще всего локализируются на коже носа. Даже небольшие волчаночные папулы или бляшки нередко бывают сопряжены с выраженным гранулематозным поражением мягких тканей глазниц, носовых ходов, носоглотки и гортани вплоть до развития стридора [33].

Известен редко встречающийся ихтиазоформный вариант кожного саркоидоза, при котором саркоидная природа кожного поражения зачастую оказывается случайной находкой при морфологическом исследовании [34]. Ихтиазоформный саркоидоз всегда сочетается с легочным поражением и внелегочными проявлениями, в частности с увеитом.

Хорошо известным вариантом поражения кожи при саркоидозе считают т. н. феномен оживших рубцов, отра-

жающий дебют болезни или нарастание ее активности. Интенсивность окраски подобных рубцов нарастает, они уплотняются, становятся болезненными. Биопсия кожи из рубцов почти всегда выявляет наличие характерных саркоидных гранулем, состоящих из гигантских клеток без зон казеозного некроза [35].

Близким к феномену оживших рубцов вариантом кожного поражения при саркоидозе является его развитие в местах татуировок, при этом локализация гранулем может полностью воспроизводить рисунок татуировки [36]. Необходимо иметь в виду, что образование саркоидных гранулем в татуировке может иметь реактивную природу, будучи индуцированными, инъецированными в кожу и подкожно-жировую клетчатку красителями. Подобная саркоидная кожная реакция может оставаться изолированной, не сопровождаясь поражением легких, внутригрудных лимфатических узлов и иных внутренних органов.

Саркоидоз кожи волосистой части головы может сопровождаться формированием рубцов, а также фокусов алопеции [37]. Описан и язвенный тип саркоидоза кожи: изъязвляться может непосредственно саркоидный элемент, кроме того, возможно появление саркоидных гранулем в уже существующих язвах другой этиологии, например трофических [38].

Число наблюдаемых атипичных вариантов кожного саркоидоза продолжает непрерывно увеличиваться. Так, описано саркоидное поражение кожи, имевшее вид диффузной индуративной эритемы [39]. Известен и казуистически редкий саркоидный ангиолюпоид Брока–Патрие, представляющий собой одиночную, мягкую синюшно-красную бляшку с множественными телеангиэктазиями на поверхности. Саркоидный ангиолюпоид Брока–Патрие локализуется преимущественно на коже носа и характеризуется сравнительно доброкачественным течением [40].

Саркоидные гранулемы могут локализоваться в подкожной жировой клетчатке — данная клиническая форма получила обозначение

“подкожный саркоид Дарье–Русси” (ПСДР). Частота его среди больных системным саркоидозом составляет от 1,4 до 6,0 %; по некоторым данным, чаще заболевают женщины в возрасте 40–60 лет. Элементы ПСДР всегда уплотнены, чаще всего локализируются на верхних конечностях, располагаясь билатерально, но асимметрично. Эпидермис в участках ПСДР, как правило, неизменен [41]. Возможно казуистически редкое расположение элементов ПСДР на лице [42]. J. Maroal и соавт. (2005) [43] проанализировали клинические и гистопатологические особенности ПСДР у 10 больных. Как правило, очаги поражения обнаруживались на предплечьях и локтях, формируя у некоторых пациентов своеобразные тяжи. Более чем у половины больных в течение 2 лет наблюдения была констатирована спонтанная ремиссия ПСДР. Особой формой саркоидного поражения подкожно-жировой клетчатки, отличающейся от ПСДР, является фиброзирующий панникулит [44].

Клиническое и прогностическое значение саркоидного поражения кожи и/или подкожной жировой клетчатки во многом определяется тем, что его развитие почти всегда отражает нарастание активности и прогрессирование заболевания с увеличением выраженности легочного интерстициального процесса, вовлечением новых органов-мишеней [2]. С этой точки зрения особенно неблагоприятной прогностически является ознобленная волчанка. В связи с этим своевременная диагностика саркоидоза кожи принципиально важна, поскольку позволяет обосновать проведение тщательного обследования, направленного на выявление саркоидного поражения внутригрудных лимфатических узлов, легочного интерстиция, а также других органов (сердце, печень, селезенка, почки). Кроме того, динамика саркоидного поражения под действием проводимого лечения может, очевидно, рассматриваться как один из наиболее демонстративных и надежных маркеров его эффективности.

Общепризнанно, что применение системных ГКС при УЭ, наблюдающейся среди больных синдромом

Лефгрена, нецелесообразно и даже может способствовать хронизации саркоидоза [3]. В связи с этим лечение УЭ при синдроме Лефгрена ограничивается назначением нестероидных противовоспалительных препаратов, позволяющих купировать или по крайней мере уменьшать выраженность признаков острофазового ответа (лихорадка, артралгии). В качестве симптоматической терапии при УЭ возможно местное назначение мазей с ГКС.

Назначение ГКС внутрь (преднизолон 20–60 мг/сут в течение 4–6 недель) и внутривенно, в т. ч. в сверхвысоких дозах, можно считать оправданным при большинстве вариантах специфического саркоидного поражения кожи; одновременно с их помощью может быть достигнута стабилизация поражения внутригрудных лимфатических узлов, легких и других внутренних органов [36]. Оптимальные режим и сроки применения ГКС при кожном саркоидозе, в т. ч. выбор дозы в зависимости от его конкретной клинической формы, нуждаются в дальнейшем уточнении. Возможны также инъекции глюкокортикостероидных препаратов, например триамцинолона, в очаги поражения. В качестве альтернативы или дополнения к ГКС, особенно при наличии резистентности к ним или развитии их нежелательных эффектов, рассматривают препараты 4-аминохинолинового ряда (гидроксихлорохин) [45], талидомид [46], а также некоторые цитостатики (метотрексат) [47].

Несмотря на то что неоднократно были описаны саркоидные кожные реакции, индуцируемые антагонистами ФНО- α [48], применение этих препаратов рассматривают в качестве одного из перспективных подходов к лечению саркоидоза кожи, в т. ч. не отвечающего на стандартные терапевтические схемы. Представления об эффективности антагонистов ФНО- α опухолей пока основаны главным образом на отдельных наблюдениях, тем не менее свидетельствующих в пользу того, что эти препараты позволяют достигать ремиссии кожного процесса и поражения внутренних органов, в т. ч. генерализованного [49]. При кожном саркоидозе с успехом применяют как инфликсимаб, так

и адалимумаб [50]; этанерсепт считают менее эффективным. Ориентируясь на опубликованные описания клинических наблюдений, можно сделать вывод о том, что способность моноклональных антител к ФНО- α тормозить прогрессирование и распространение кожного саркоидного процесса наиболее выражена при их назначении в максимальных дозах [51].

Для лечения саркоидного поражения, в т. ч. ознобленной волчанки, успешно применяют лазер на красителях с ламповой накачкой [52]. Данные об эффективности фотодинамической терапии при кожном саркоидозе пока немногочисленны [53]. По-видимому, убедительные доказательства в пользу эффективности и безопасности этого метода лечения могут стать аргументом в защиту его более широкого применения больными саркоидозом, которое, возможно, позволит уменьшить дозу и продолжительность применения ГКС.

При изменяющем внешность и/или инвалидирующем саркоидном поражении кожи, например ознобленной волчанке, возможны реконструктивные оперативные вмешательства, хотя их проведение сопряжено с определенным риском реактивации саркоидоза. Показания к хирургическому вмешательству при кожном саркоидозе, очевидно, следует определять строго индивидуально – с учетом тяжести процесса и активности саркоидного поражения внутренних органов.

Саркоидоз кожи, как и другие органые проявления этого заболевания, отличается значительным полиморфизмом клинических признаков. Диагноз саркоидоза кожи, всегда требующий морфологического подтверждения с помощью биопсии, диктует необходимость тщательного обследования, направленного на исключение поражения внутригрудных лимфатических узлов, легких, а также других внутренних органов. Нередко кожное поражение у пациентов с ранее обнаруженным саркоидозом свидетельствует в пользу прогрессирования заболевания и, как правило, связанного с ним значительного ухудшения прогноза, что требует начала или интенсификации иммуносупрессивной терапии.

Сам по себе кожный саркоидоз может приводить к косметическим дефектам, иногда инвалидизирующим. В связи

с этим саркоидоз кожи требует соответственной “настроенности” врача при его диагностике, а стратегия его

своевременного выявления и выбора оптимального лечения нуждается в дальнейшей оптимизации.

ЛИТЕРАТУРА

- Collin B, Rajaratnam R, Lim R, et al. A retrospective analysis of 34 patients with cutaneous sarcoidosis assessed in a dermatology department. *Clin Exp Dermatol* 2009;35(2):131–34.
- Коган Е.А., Корнев Б.М., Полова Е.Н. и др. Интерстициальные болезни легких / под ред. Н.А. Мухина. М., 2007. С. 120–44.
- Vokurka M, Lecossier D, du Bois RM, et al. Absence of DNA from mycobacteria of the *M. tuberculosis* complex in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1000–03.
- Goldberg HJ, Fiedler D, Webb A, et al. Sarcoidosis after treatment with interferon-alpha: a case series and review of the literature. *Respir Med* 2006;100(11):2063–68.
- Dal Sacco D, Cozzani E, Parodi A, Rebora A. Scar sarcoidosis after hyaluronic acid injection. *Int J Dermatol* 2005;44(5):411–12.
- Grunewald J. Genetics of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14(5):434–39.
- Morais A, Alves H, Lima B, et al. HLA class I and II and TNF-alpha gene polymorphisms in sarcoidosis patients. *Rev Port Pneumol* 2008;14(6):727–46.
- Rossmann MD, Thompson B, Frederick M, et al. HLA-DRB1*1101: a significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites. *Am J Hum Genet* 2003;73:720–35.
- Berlin M, Fogdell-Hahn A, Olerup O, et al. HLA-DR predicts the prognosis in Scandinavian patients with pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1601–05.
- Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, et al. HLA-DRB1 associations in biopsy proven erythema nodosum. *J Rheumatol* 2001;28(12):2660–62.
- Amoli MM, Donn RP, Thomson W, et al. Macrophage migration inhibitory factor gene polymorphism is associated with sarcoidosis in biopsy proven erythema nodosum. *J Rheumatol* 2002;29(8):1671–73.
- Amoli MM, Lopez-Agreda H, Suarez-Amor O, et al. Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms in biopsy-proven erythema nodosum from a defined population. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(4):624–26.
- Mrazek F, Holla LI, Hutyrava B, et al. Association of tumour necrosis factor-alpha, lymphotoxin-alpha and HLA-DRB1 gene polymorphisms with Lofgren's syndrome in Czech patients with sarcoidosis. *Tissue Antigens* 2005;65(2):163–71.
- Labunski S, Posern G, Ludwig S, et al. Tumour necrosis factor-alpha promoter polymorphism in erythema nodosum. *Acta Derm Venereol* 2001;81(1):18–21.
- Sharma S, Ghosh B, Sharma SK. Association of TNF polymorphisms with sarcoidosis, its prognosis and tumour necrosis factor (TNF)-alpha levels in Asian Indians. *Clin Exp Immunol* 2008;151(2):251–59.
- McDougal KE, Fallin MD, Moller DR, et al.; ACCESS Research Group. Variation in the lymphotoxin-alpha/tumour necrosis factor locus modifies risk of erythema nodosum in sarcoidosis. *J Invest Dermatol* 2009;129(8):1921–26.
- Amoli MM, Llorca J, Gomez-Gigirey A, et al. E-selectin polymorphism in erythema nodosum secondary to sarcoidosis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:230–32.
- Hamblin AS, Shakoov Z, Kapahi P, Haskard D. Circulating adhesion molecules in sarcoidosis. *Clin Exp Immunol* 1994;96(2):335–38.
- Berlin M, Lundahl J, Skild CM, et al. The lymphocytic alveolitis in sarcoidosis is associated with increased amounts of soluble and cell-bound adhesion molecules in bronchoalveolar lavage fluid and serum. *J Intern Med* 1998;244(4):333–40.
- Judson MA, Baughman RP, Thompson BW, et al.; ACCESS Research Group. Two year prognosis of sarcoidosis: the ACCESS experience. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003;20(3):204–11.
- Okamoto H, Mizuno K, Ohtoshi E. Cutaneous sarcoidosis with cardiac involvement. *Eur J Dermatol* 1999;9(6):466–69.
- Suga Y, Ogawa H. Sarcoidosis of the skin. *J Journ Clin Med* 1994;52(6):1603–07.
- Mert A, Ozaras R, Tabak F, et al. Erythema nodosum: an experience of 10 years. *Scand J Infect Dis* 2004;36(6–7):424–27.
- Bohn S, Buchner S, Itin P. Erythema nodosum: 112 cases. *Epidemiology, clinical aspects and histopathology. Schweiz Med Wochenschr* 1997;127(27–28):1168–76.
- Lin JT, Chen PM, Huang DF, et al. Erythema nodosum associated with carcinoid tumour. *Clin Exp Dermatol* 2004;29(4):426–27.
- Тареев Е.М., Корнев Б.М., Моисеев С.В. Узловатая эритема в клинике внутренних болезней // Тер. архив 1986. № 6. С. 36–39.
- Atanes A, Gomez N, Aspe B, et al. Erythema nodosum: a study of 160 cases. *Med Clin (Barc)* 1991;96:169–72.
- Requena L, Yus ES. Erythema nodosum. *Dermatol Clin* 2008;26(4):425–38.
- Mana J, Marcoval J, Graells J, et al. Cutaneous involvement in sarcoidosis. Relationship to systemic disease. *Arch Dermatol* 1997;133:882–28.
- Katta R. Cutaneous sarcoidosis. A dermatologic masquerader. *Am Fam Physician* 2002;65:1581–84.
- Yanardag H, Pamuk ON, Pamuk GE. Lupus pernio in sarcoidosis: clinical features and treatment outcomes of 14 patients. *J Clin Rheumatol* 2003;9(2):72–6.
- Spicknall K, English JC 3rd, Elston DM. Lupus pernio. *Cutis* 2007;79(4):289–90.
- Rosenberg B. Ichthyosiform sarcois. *Dermatol Online J* 2005;11(4):15.
- Sorabjee JS, Garje R. Reactivation of old scars: inevitably sarcoid. *Postgrad Med J* 2005;81(951):60–1.
- Antonovich DD, Callen JP. Development of sarcoidosis in cosmetic tattoos. *Arch Dermatol* 2005;141(7):869–72.
- Katta R, Nelson B, Chen D, Roenigk H. Sarcoidosis of the scalp: a case series and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:690–92.
- Albertini JG, Tyler W, Miller OF. Ulcerative sarcoidosis. Case report and review of the literature. *Arch Dermatol* 1997;133:215–19.
- Tada Y, Kanda N, Ohnishi T, Watanabe S. Atypical cutaneous sarcoidosis with diffuse, indurated erythema. *Eur J Dermatol* 2009;19(6):639.
- Heinemann B. Uveitis with Brocq-Pautrier angiulopoid (Boeck disease of the skin). *Klin Monbl Augenheilkd* 1990;196(5):415–16.
- Marcoval J, Moreno A, Mai J, Peyri J. Subcutaneous sarcoidosis. *Dermatol Clin* 2008;26(4):553–56.
- Bosnic D, Baresic M, Bagatin D, Ilic I. Subcutaneous sarcoidosis of the face. *Intern Med* 2010;49(6):589–92.
- Marcoval J, Maia J, Moreno A, Peyri J. Subcutaneous sarcoidosis - clinicopathological study of 10 cases. *Br J Dermatol* 2005;153(4):790–94.
- Resnik KS. Subcutaneous sarcoidosis histopathologically manifested as fibrosing granulomatous panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(5):918–19.
- Zic JA, Horowitz DH, Arzubigiaga C, King LE.

- Treatment of cutaneous sarcoidosis with chloroquine. Review of the literature. Arch Dermatol 1991;127:1034–40.
45. Lee JB, Koblenzer PS. Disfiguring cutaneous manifestation of sarcoidosis treated with thalidomide: a case report. J Am Acad Dermatol 1998;39(5 pt 2):835–38.
46. Webster GF, Razi LK, Sanchez M, Shupack JL. Weekly low-dose methotrexate therapy for cutaneous sarcoidosis. J Am Acad Dermatol 1991;24:451–54.
47. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Muoz S, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. Medicine (Baltimore) 2007;86(4):242–51.
48. Baughman RP, Lower EE. Infliximab for refractory sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2001;18:70–4.
49. Roberts SD, Wilkes DS, Burgett RA, Knox KS. Refractory sarcoidosis responding to infliximab. Chest 2003;124(5):2028–31.
50. Denys BG, Bogaerts Y, Coenegrachts KL, De Vriese AS. Steroid-resistant sarcoidosis: is antagonism of TNF-alpha the answer? Clin Sci (Lond) 2007;112(5):281–89.
51. Thielen AM, Barde C, Saurat JH, Laffitte E. Refractory chronic cutaneous sarcoidosis responsive to dose escalation of TNF-alpha antagonists. Dermatology 2009; 219(1):59–62.
52. Cliff S, Felix RH, Singh L, Harland CC. The successful treatment of lupus pernio with the flashlamp pulsed dye laser. J Cutan Laser Ther 1999;1(1):49–52.
53. Patterson C. Successful treatment of cutaneous sarcoid by photodynamic therapy with minimal discomfort using a fractionated dosing regime. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2009;25(5):276–77.

Информация об авторах:

Кирдаков Дмитрий Федорович – аспирант кафедры кожных и венерических болезней ФППОВ ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова”.

E-mail: dkirdakov@yandex.ru;

Фомин Виктор Викторович – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и профболезней МПФ, декан факультета довузовского образования ГБОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова”.

Потекаев Николай Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, директор Московского центра дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения Москвы, заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии Московского факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова