

## Панникулиты в практике ревматолога (лекция)

Б.С. Белов, О.Н. Егорова, С.Г. Раденска-Лоповок

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой» РАМН, Москва

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

**Контакты:** Борис Сергеевич Белов  
belovbor@yandex.ru

**Contact:** Boris Sergeevich Belov  
belovbor@yandex.ru

Поступила 01.07.13



**Б.С. Белов** —  
заведующий лабораторией  
изучения роли инфекций  
ФГБУ «НИИР  
им. В.А. Насоновой» РАМН,  
д.м.н.



**О.Н. Егорова** —  
канд. мед. наук, старший научный  
сотрудник, лаборатория изучения  
инфекций при ревматических  
заболеваниях ФГБУ «НИИР  
им. В.А. Насоновой» РАМН



**С.Г. Раденска-Лоповок** —  
профессор, д.м.н., заведующая  
лабораторией морфогенеза  
ревматических заболеваний  
ФГБУ «НИИР  
им. В.А. Насоновой» РАМН

### Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. Клиническая характеристика панникулитов (Пн)
2. Вопросы дифференциальной диагностики Пн
3. Подходы к терапии Пн

Под Пн понимают группу гетерогенных воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением подкожной жировой клетчатки (ПЖК) и нередко протекающих с вовлечением в процесс опорно-двигательного аппарата и внутренних органов. Многообразие клинических и гистологических форм, а также отсутствие специфического лечения — это основные причины обращения больных с Пн к разным специалистам: ревматологам, дерматологам, хирургам, онкологам и др. (рис. 1). Актуальность проблемы также обусловлена неуклонным ростом инвалидизации пациентов с различными формами Пн [1–5].

Термин «панникулит» впервые предложил J. Salin в 1911 г. Однако несколько ранее, в 1892 г., V. Pfeifer впервые описал «синдром очаговой дистрофии» ПЖК с локализацией узлов на щеках, молочных железах, верхних и нижних конечностях, что сопровождалось прогрессирующей слабостью. В 1894 г. M. Rotmann наблюдал аналогичные изменения на нижних конечностях и груди без поражения внутренних органов. Подобные изменения в ПЖК в виде узлов, возникающих на местах инъекций камфоры у больных тифом, впервые наблюдали в период гражданской войны А.И. Абрикосов и его сотрудники

С.П. Шуенинов, С.В. Гольдберг. Позднее В.Г. Гаршин отмечал появление аналогичных узлов не только в местах инъекций масляных растворов камфоры, но и на отдаленных участках кожи. Дальнейшие наблюдения показали, что узлы возникают у больных спустя несколько месяцев и даже лет после перенесенного сыпного тифа и локализуются на участках кожи, не связанных с инъекциями. Эти «опухолевидные узелковые разрастания грануляционной ткани, рассасывающей жир» G. Henschen и А.И. Абрикосов обозначили термином «олеогранулема». В дальнейшем А.И. Абрикосов разработал классификацию олеогранулем, которая почти полностью совпадает с классификациями Пн, появившимися позже [1–4, 6, 8].

Частота Пн в различных регионах мира широко варьирует и зависит от распространенности того или иного заболевания, являющегося этиологическим фактором рассматриваемой патологии в данной конкретной местности.

Единая концепция этиологии и патогенеза Пн в настоящее время отсутствует. Определенную роль в развитии Пн могут играть инфекции (вирусные, бактериальные), травмы, гормональные и иммунные нарушения, прием лекарственных препаратов,

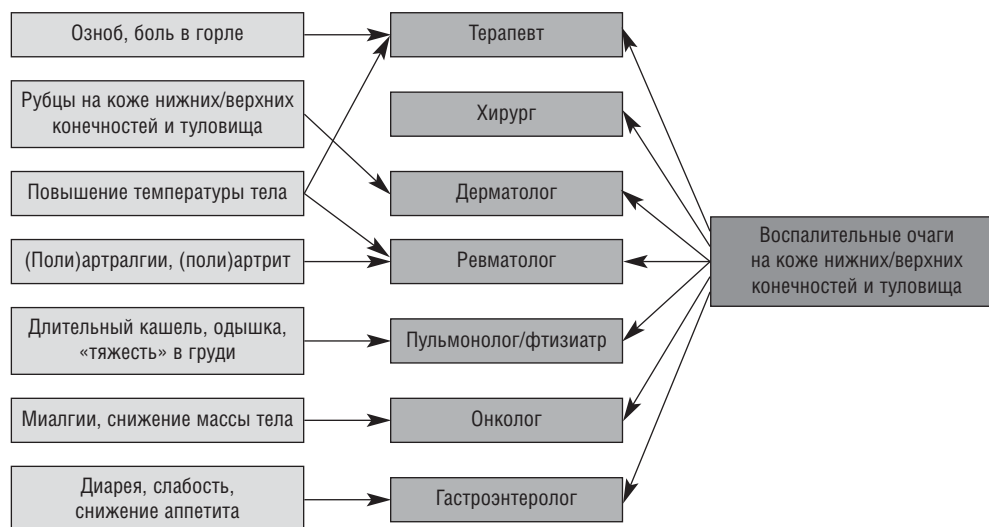


Рис. 1. Основные симптомы Пн, обуславливающие обращаемость к различным специалистам

ревматические болезни, заболевания поджелудочной железы, злокачественные новообразования и др. [5–9]. В основе патогенеза Пн лежат нарушения процессов перекисного окисления липидов. При этом в органах и тканях происходит накопление высокоактивных промежуточных продуктов окисления. Последние подавляют активность ряда ферментов и нарушают проницаемость клеточных мембран, что приводит к дегенерации клеточных структур и цитолизу [6]. Также сообщают о высоком уровне циркулирующих иммунных комплексов, вызывающих поражение ПЖК. Обсуждается роль провоспалительных цитокинов в генезе Пн. Показано, что при Пн активированные макрофаги и лимфоциты продуцируют повышенное количество интерлейкина 2 (ИЛ2) и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ). Последний

считают ключевым цитокином, участвующим в развитии заболевания [9]. Германскими исследователями выявлена мутация *ФНО1А* гена (R92Q, T50M) в ассоциации с повышенными титрами сывороточного ФНО $\alpha$  при идиопатическом лобулярном Пн [10].

При гистологическом исследовании кожного биоптата выделяют три стадии: островоспалительную, липофагическую и фиброзную. На первой стадии заболевания в дистрофически измененных жировых клетках (адипоцитах) обнаруживаются неспецифические воспалительные инфильтраты, образованные полиморфно-ядерными лейкоцитами, лимфоцитами и гистиоцитами. Эта стадия быстротекущая и при гистологическом исследовании выявляется редко. Для второй стадии характерна своеобразная гистиоцитарная реакция: гистиоциты приобретают форму макрофагов, часто многоядерных, с пенистой цитоплазмой («липофаги»). Они проникают в жировые клетки и поглощают их, так что в некоторых случаях последние оказываются полностью замещенными «липофагами», местами образуются некротические очаги (рис. 2). При фибробластической стадии лимфоциты и фибробласты заполняют участки некроза жировых клеток, коллагеновые волокна фиброзируются, жировая ткань постепенно замещается рубцовой, иногда с отложением солей кальция [1–4, 8].

Следует отметить, что единая общепринятая классификация Пн на сегодняшний день отсутствует. Ряд авторов предложили группировать Пн в зависимости от этиологии и гистоморфологической картины. В частности, выделяют септальные (СПн) и лобулярные (ЛПн) Пн. При СПн воспалительные изменения преимущественно локализуются в соединительнотканых перегородках (септах) между жировыми дольками. ЛПн характеризуется в основном поражением самих жировых долек. Оба типа Пн могут протекать с васкулитом и без такового [5, 7, 8] (табл. 1).

Основным клиническим признаком Пн являются, как правило, множественные узлы с преимущественной локализацией на нижних и верхних конечностях, реже — на груди, животе. Узлы имеют различную окраску (от телесной до синюшно-розовой) и размеры (от 5–10 мм до 5–7 см в диаметре), иногда сливаются с формированием конгломератов

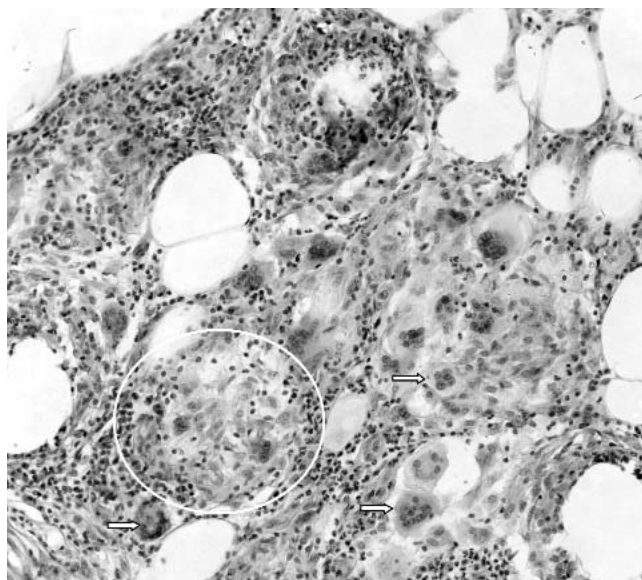


Рис. 2. Лобулярный панникулит. Гранулематозное воспаление ПЖК. Выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация. Большое количество гигантских многоядерных клеток типа инородного тела (указаны стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

Таблица 1 Гистоморфологическая классификация Пн [7, 8]

| СПн                              |                                        | ЛПн                                                           |                                                                      |
|----------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| без васкулита                    | с васкулитом                           | без васкулита                                                 | с васкулитом                                                         |
| Липоидный некробиоз              | Лейкоцитокластический васкулит         | Склерозирующий Пн (липодерматосклероз)                        | Лепрозная узловатая эритема                                          |
| Очаговая склеродермия            | Поверхностный мигрирующий тромбофлебит | Кальцификасия                                                 | Феномен Люцио (диффузная лепроматозная лепра)                        |
| Подкожная кольцевидная гранулема | Кожная форма узелкового полиартериита  | Оксалоз                                                       | Нейтрофильный лобулярный Пн, ассоциированный с ревматоидным артритом |
| Некробиотическая ксантогранулема |                                        | Склерема новорожденных                                        | Индуративная эритема Базена                                          |
| Узловатая эритема                |                                        | Холодовой Пн                                                  | Болезнь Крона                                                        |
|                                  |                                        | Люпус-Пн                                                      | Узловатый васкулит                                                   |
|                                  |                                        | Пн при дерматомиозите                                         |                                                                      |
|                                  |                                        | Панкреатический Пн                                            |                                                                      |
|                                  |                                        | $\alpha$ 1-Антитрипсин-дефицитный Пн                          |                                                                      |
|                                  |                                        | Инфекционный Пн                                               |                                                                      |
|                                  |                                        | Подкожный саркоидоз (саркоид Дарье–Русси)                     |                                                                      |
|                                  |                                        | Травматический Пн                                             |                                                                      |
|                                  |                                        | Липоатрофия                                                   |                                                                      |
|                                  |                                        | Покожный жировой некроз новорожденных                         |                                                                      |
|                                  |                                        | Постстероидный Пн                                             |                                                                      |
|                                  |                                        | Подагрический Пн                                              |                                                                      |
|                                  |                                        | Цитофагический гистиоцитарный Пн                              |                                                                      |
|                                  |                                        | Пн, ассоциированный с применением галогенов (йодиды, бромиды) |                                                                      |
|                                  |                                        | Идиопатический узловатый Пн (болезнь Вебера–Крисчена)         |                                                                      |

и обширных бляшек с неровными контурами и бугристой поверхностью. Обычно узлы рассасываются в течение нескольких недель, оставляя «блюдеобразные» западения кожи вследствие атрофии ПЖК (рис. 3), в которых могут откладываться кальцинаты. Иногда узел вскрывается с выделением маслянисто-пенистой массы и формированием плохо заживающих изъязвлений и атрофичных рубцов.

Указанная симптоматика в большей степени характерна для ЛПн. При СПн процесс носит, как правило, ограниченный характер (3–5 узлов). Большинство сообщений посвящено кожным формам Пн. Лишь в последние десятилетия появились работы, в которых описаны изменения жировой ткани во внутренних органах, морфологически сходные с таковыми в ПЖК. При системном варианте заболевания в патологический процесс вовлекается жировая клетчатка брюшной области и сальника (мезентериальный Пн) [6, 11], выявляются гепатоспленомегалия, панкреатит, нефропатия, иногда при отсутствии кожной симптоматики. Часто развитию Пн предшествуют лихорадка (до 41 °C), слабость, тошнота, рвота, снижение аппетита, полиартралгии, артриты и миалгии, по поводу чего пациент обращается к ревматологу.

Таким образом, можно выделить характерную для Пн триаду признаков:

- наличие болезненных подкожных узлов на туловище и конечностях,
- повышение температуры тела,
- тенденция к рецидивам.

Изменения лабораторных показателей при Пн носят неспецифический характер, отражая наличие и выраженность воспалительного процесса. Поэтому они (за исключением  $\alpha$ 1-антитрипсина, амилазы и липазы) позволяют судить только об активности болезни, а не о нозологической принадлежности.

Большое значение для верификации Пн имеет гистоморфологическая картина, характеризующаяся некрозом адипоцитов, инфильтрацией ПЖК воспалительными клетками и переполненными жиром макрофагами («пенистые клетки»).

Успех в диагностике Пн в первую очередь зависит от тщательно собранного анамнеза с указанием сведений о предшествующих заболеваниях, принимаемых лекарственных препаратах, фоновой патологии, а также адекватной оценки клинической симптоматики, лабораторных показателей (табл. 2) и выявления типичных морфологических изменений. Возможно атипичное течение болезни со слабо выраженной кожной симптоматикой и отсутствием характерных морфологических признаков. В подобных случаях определенный диагноз устанавливают через несколько месяцев и даже лет.

Типичным представителем СПн

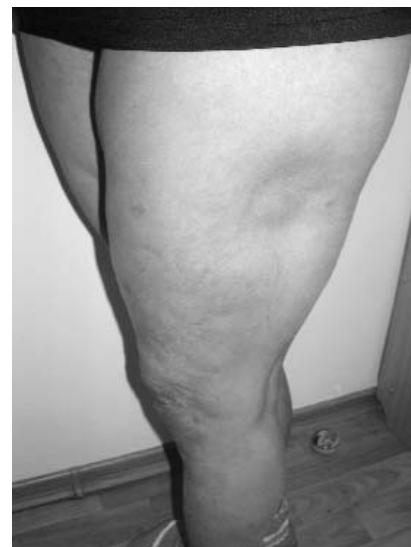


Рис. 3. Блюдеобразный симптом при ИПн (наблюдение авторов)

Таблица 2 План обследования пациентов с Пн

| Опрос больного                                                                                                   | Лабораторное и инструментальное обследование                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Наличие предшествующей инфекции глотки, кишечника (боль в горле, диарея, укусы насекомых и/или животных) и т. д. | Общий анализ крови (+ тромбоциты), общий анализ мочи<br>Биохимическое исследование крови (печеночные фракции, амилаза, липаза, трипсин, ферритин, $\alpha$ 1-антитрипсин, креатинфосфокиназа)<br>Иммунологическое исследование крови (С-реактивный белок, ревматоидный фактор, антинуклеарный фактор, антитела к двуспиральной ДНК, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, криглобулины, С3- и С4-компоненты комплемента) |
| Прием медикаментов (гормональные контрацептивы, антибиотики и др.)                                               | Коагулограмма (МНО, фибриноген и т. д.)<br>Серологическое исследование (антистрептолизин-О, антитела к иерсиниям и т. д.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Наследственная предрасположенность                                                                               | Внутрикожный туберкулиновый тест (проба Манту), диаскин-тест, квантифероновый тест                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Патология видимых слизистых оболочек (афты во рту и/или на половых органах)                                      | Компьютерная томография органов грудной клетки<br>Ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов<br>Электрокардиография                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Патология поджелудочной железы, печени                                                                           | Эхокардиография<br>УЗ-доплерография сосудов нижних конечностей                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Зарубежные поездки и пр.                                                                                         | УЗИ узла<br>Биопсия узла                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Беременность                                                                                                     | Иммуногистохимическое исследование                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

является **узловая эритема (УЭ)** — неспецифический иммуновоспалительный синдром, возникающий в результате различных причин (инфекции, саркоидоз, аутоиммунные заболевания, прием лекарственных препаратов, воспалительные заболевания кишечника, беременность, злокачественные новообразования и др.). УЭ встречается чаще у женщин в любом возрасте. Несмотря на то что УЭ не является редким заболеванием и характеризуется достаточно выразительной клинической симптоматикой, до настоящего времени не существует цельной и единой концепции ее этиопатогенеза, клинико-морфологического субстрата и терапии. Нередко УЭ выступает как один из симптомов системной патологии, включая ревматические заболевания, синдром Лефгрена, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, онкологические болезни и т. д., что может послужить

причиной поздней диагностики и соответственно назначения адекватной терапии. Характеризуется поражением кожи в виде резко болезненных мягких единичных (до 5) эритематозных узлов диаметром 1–5 см, локализующихся на голенях, в области коленных и голеностопных суставов (рис. 4).

Кожные высыпания могут сопровождаться повышением температуры, ознобом, недомоганием, полиартралгиями и миалгиями. Типичной для УЭ является цветовая динамика поражений кожи: от бледно-красной до желто-зеленой окраски («цветение синяка») в зависимости от стадии процесса. При УЭ узелки полностью регрессируют без изъязвления, атрофии или образования рубцов.

**Липодерматосклероз** — дегенеративно-дистрофические изменения ПЖК, возникающие у женщин среднего возраста на фоне хронической венозной недостаточности. Характеризуется острым началом с развитием болезненных гиперемированных уплотнений на коже нижней трети одной или обеих голеней, чаще в области медиальной лодыжки. По мере прогрессирования склероза и атрофии ПЖК и перехода процесса в хроническую стадию в очаге поражения отмечаются гиперпигментация, индурация кожи вплоть до формирования деревянистой плотности с четкой демаркационной линией. Вышеуказанное приводит к характерной деформации нижней трети голени по типу «перевернутого бокала» (рис. 5).

В дальнейшем при отсутствии лечения венозной патологии формируются трофические язвы [12]. Полагают, что при наличии характерной клинической картины болезни проведение биопсии не является обяза-



Рис. 4. Идиопатическая УЭ (наблюдение авторов)



Рис. 5. Липодерматосклероз (указан стрелками; наблюдение авторов)

тельным по причине плохого заживления кожи и возможного изъязвления в месте взятия образца для гистологического исследования.

**Эозинофильный фасциит** (синдром Шульмана) относится к склеродермической группе болезней. Примерно в 1/3 случаев прослеживается связь его развития с предшествовавшей физической нагрузкой или травмой. В отличие от системной склеродермии, индурация тканей начинается с предплечий и/или голеней с возможным распространением на проксимальные отделы конечностей и туловища. Пальцы кистей и лицо остаются интактными. Характерны поражение кожи по типу «апельсиновой корки» (рис. 6), сгибательные контрактуры, эозинофилия, гипергаммаглобулинемия и повышение СОЭ.

Возможно развитие синдрома запястного канала и апластической анемии. При гистоморфологическом исследовании наиболее выраженные изменения обнаруживают в подкожных и межмышечных фасциях. Патологические признаки в скелетных мышцах и коже выражены слабо или отсутствуют [7, 13].

**Синдром эозинофилии-миалгии (СМЭ)** — заболевание, протекающее с преимущественным поражением кожи и кроветворной системы, а также внутренних органов. На рубеже 80-х и 90-х годов прошлого века в США насчитывалось более 1600 больных СМЭ. Как выяснилось, многие случаи заболевания были обусловлены применением L-триптофана в связи с тревожными и депрессивными состояниями. Чаще встречается у женщин (до 80%), характеризуется острым началом с развитием лихорадки, слабости, интенсивных миалгий генерализованного характера, непродуктивного кашля и выраженной эозинофилии ( $>1000$  в  $1\text{ мм}^3$ ). Острая симптоматика быстро купируется глюкокортикоидами (ГК). В случае хронизации процесса наблюдается поражение кожи по типу индуративного отека с гиперпигментацией. Прогрессирует проксимальная, реже — генерализованная мышечная слабость, часто в сочетании с судорогами и нейропатией. Отмечается поражение легких с развитием дыхательной недостаточности по рестриктивному типу. Возможно одновременное появление кардиальной патологии (нарушения проводимости, миокардит, эндокардит, дилатационная кардиомиопатия), эозинофильного гас-

троэнтерита, гепатомегалии. В 20% случаев наблюдается артрит, в 35–52% — артралгии, у отдельных больных формируются сгибательные контрактуры с преобладающими явлениями фасциита [14].

**Поверхностный мигрирующий тромбофлебит** наиболее часто наблюдается у пациентов с венозной недостаточностью. Поверхностный тромбофлебит в сочетании с тромбозом органов встречается при болезни Бехчета (рис. 7) [15], а также при паранеопластическом синдроме (синдром Труссо), обусловленном раком поджелудочной железы, желудка, легких, простаты, кишечника и мочевого пузыря. Заболевание характеризуется многочисленными, часто линейно расположенными уплотнениями на нижних (редко — верхних) конечностях. Локализация уплотнений определяется пораженными участками венозного русла. Образования язв не наблюдается [16].

**Кожный узелковый полиартериит** — доброкачественная форма полиартериита, характеризующаяся полиморфной сыпью и протекающая, как правило, без признаков системной патологии. Заболевание проявляется сетчатым или рацемозным ливедо в сочетании с кожными узелковыми и узловатыми инфильтратами, подвижными и болезненными при пальпации. Кожа над ними — красного или багрового цвета, реже — обычной окраски. Инфильтраты имеют диаметр до нескольких сантиметров, сохраняются до 2–3 нед, не имеют тенденции к нагноению, но в их центре возможно формирование геморрагического некроза. Преимущественная локализация — нижние конечности (область икроножных мышц, стоп, голеностопных суставов; рис. 8). У большинства больных отмечаются расстройства общего состояния (слабость, недомогание, мигреноподобная головная боль, приступообразные боли в животе, иногда — лихорадка), отмечаются повышенная чувствительность ног к охлаждению, парестезии в области стоп. При гистологическом исследовании очагов поражения отмечают некротизирующий ангиит в глубокой сосудистой сети кожи [17].

Наиболее ярким представителем ЛПн является **идиопатический панникулит (ИПн)**, или болезнь Пфейфера–Вебера–Крисчена — редкое малоизученное заболевание из группы диффузных болезней соединительной ткани. Основные клинические проявления — мягкие уме-



Рис. 6. Эозинофильный фасциит (наблюдение авторов)



Рис. 7. Болезнь Бехчета (наблюдение авторов)



Рис. 8. Кожный узелковый полиартериит [17]

ленно болезненные узлы, достигающие в диаметре 2 см и более, расположенные в ПЖК нижних и верхних конечностей, реже — ягодиц, живота, груди и лица. В зависимости от формы узла ИПн подразделяют на узловатый, бляшечный и инфильтративный [6]. При узловатом варианте уплотнения изолированы друг от друга, не сливаются, четко отграничены от окружающей ткани. В зависимости от глубины залегания их окраска варьирует от цвета нормальной кожи до ярко-розовой, а диаметр колеблется от нескольких миллиметров до 5 см и более. Бляшечная разновидность является результатом слияния отдельных узлов в плотноэластический бугристый конгломерат, цвет кожи над ним варьирует от розового до синюшно-багрового. Иногда уплотнения распространяются на всю поверхность голени, бедра, плеч и т. д., что часто приводит к отеку и выраженной болезненности вследствие сдавливания сосудисто-нервных пучков. Инфильтративная форма характеризуется возникновением флюктуации в зоне отдельных узлов или конгломератов ярко-красного или багрового цвета. Вскрытие очага происходит с выделением желтой маслянистой массы и формированием плохо заживающих изъязвлений. Больным с этой клинической формой ИПн часто диагностируют «абсцесс» или «флегмону», хотя при вскрытии очагов гнойное содержимое не получают (рис. 9). У отдельных больных возможно поэтапное возникновение всех вышеуказанных разновидностей (смешанная форма). Нередко высыпания сопровождаются лихорадкой, слабостью, тошнотой, рвотой, выраженными миалгиями, полиартралгиями и артритом [3, 6, 7].

**Панникулит пролиферативно-клеточный** развивается при лимфомах, лейкозах, раке желудка, злокачественном гистиоцитозе и др. Наиболее тяжело протекает цитофагический гистиоцитарный Пн, который в большинстве случаев переходит в системный гистиоцитоз с панцитопенией, нарушением функции печени, тенденцией к кровотечениям. Пораженные ткани при этом замещаются синцитием гистиоцитов с Т-лимфоцитами и плазматическими клетками. Гистиоциты начинены лейкоцитами, эритроцитами, фрагментами ядер, что придает им вид бобового стручка. В коже могут быть яв-

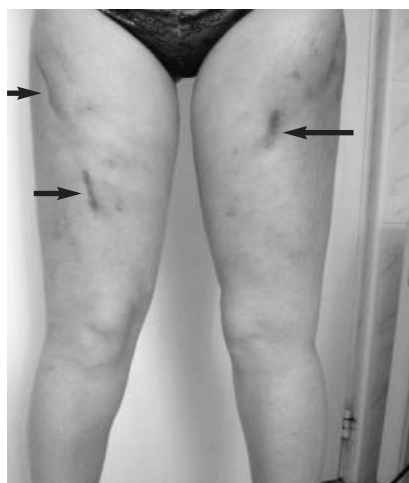
ления Пн и жирового некроза, массивный гиалиноз, гиалиновый некроз, отек, геморрагии. Клинически проявляется рецидивирующими красными кожными узелками на фоне лихорадки, гепатоспленомегалии, серозного выпота, экхимозов, лимфаденопатии, изъязвлений в полости рта. По мере прогрессирования заболевания развиваются анемия, лейкопения, коагуляционные нарушения (тромбоцитопения, гипофибриногенемия, снижение уровня фактора VIII и т. д.). Часто заканчивается летально.

**Холодовой панникулит** чаще развивается у детей и подростков, реже у взрослых, особенно женщин. В последнем случае Пн возникает после переохлаждения при катании на лошадях, на мотоциклах и т. д. Очаги поражения появляются на бедрах, ягодицах, внизу живота. Кожа становится отечной, холодной на ощупь, приобретает багрово-синюшную окраску. Здесь же появляются подкожные узлы, которые существуют 2–3 нед, регрессируют бесследно или оставляют после себя очаги поверхностной кожной атрофии [18].

**Масляная гранулема** (олеогранулема) — своеобразный вид Пн, возникающий после инъекций в ПЖК различных веществ (повидон, пентазоцин, витамин К, парафин, силикон, синтетические микросферы) в терапевтических или косметических целях. Спустя несколько месяцев или лет в ПЖК образуются плотные узлы (бляшки), как правило, спаянные с окружающими тканями, в редких случаях образуются язвы. Возможно обширное распространение очагов поражения на другие участки тела, появление артралгий, феномена Рейно и признаков синдрома Шегрена. При гистологическом исследовании биоптатов выявляют характерное образование множественных масляных кист различных размеров и формы (симптом «швейцарского сыра») [1].

**Панкреатический панникулит** развивается при воспалительном или опухолевом поражении поджелудочной железы вследствие нарастания сывороточной концентрации панкреатических ферментов (липазы, амилазы) и, как следствие, некроза подкожного жира. При этом формируются болезненные воспалительные узлы, локализующиеся в ПЖК на различных участках тела. В целом клиническая картина напоминает таковую при болезни Вебера–Крисчена. Нередко развиваются полиартрит и полисерозит. Диагноз устанавливают на основании данных гистологического исследования (очаги жирового некроза) и повышения уровня панкреатических ферментов в крови и моче [19, 20].

**Люпус-панникулит** отличается от большинства других разновидностей Пн преимущественной локализацией уплотнений на лице и плечах. Кожа над очагами поражения не изменена или может быть гиперемированной, пойкилодермической либо иметь признаки дискоидной красной волчанки. Узлы четко очерчены, размером от одного до нескольких сантиметров, безболезненные, твердые, могут сохраняться без изменений в течение нескольких лет (рис. 10).



**Рис. 9.** Инфильтративная форма ИПн (наблюдение авторов). Стрелками указаны послеоперационные рубцы



**Рис. 10.** Люпус-Пн (наблюдение авторов)

При регрессии узлов иногда наблюдается атрофия или рубцевание. Для верификации диагноза необходимо проведение комплексного иммунологического обследования (определение С3- и С4-компонентов комплемента, антинуклеарного фактора, антител к двуспиральной ДНК, криопреципитинов, иммуноглобулинов, антител к кардиолипину) [21].

Для поражения кожи при **саркоидозе** характерны узлы, бляшки, макулопапулезные изменения, *lupus regnii* (ознобленная волчанка), рубцовый саркоидоз. Изменения представляют собой безболезненные симметричные приподнятые красные уплотнения или узлы на туловище, ягодицах, конечностях и лице. Возвышающиеся плотные участки кожи, багрово-синюшной окраски по периферии и более бледные, атрофичные в центре, никогда не сопровождаются болью или зудом и не изъязвляются (рис. 11). Бляшки обычно являются одним из системных проявлений хронического саркоидоза, сочетаются со спленомегалией, поражением легких, периферических лимфатических узлов, артритом или артралгиями, сохраняются длительно и требуют лечения. Типичным морфологическим признаком саркоидоза, протекающего с поражением кожи, является наличие неизмененного или атрофичного эпидермиса с наличием «голой» (т. е. без воспалительной зоны) эпителиоидно-клеточной гранулемы, различного числа гигантских клеток типа Пирогова—Лангханса и типа инородных тел. В центре гранулемы признаки казеоза отсутствуют (рис. 12). Эти особенности дают возможность провести дифференциальный диагноз саркоидоза кожи с Пн и люпоидным туберкулезом [22].

**Панникулит, обусловленный дефицитом  $\alpha 1$ -антитрипсина**, являющегося ингибитором  $\alpha$ -протеазы, чаще возникает у больных, гомозиготных по дефектному аллелю *PiZZ*. Болезнь развивается в любом возрасте. Узлы локализуются на туловище и проксимальных отделах конечностей, нередко вскрываются с выделением маслянистой массы и формированием изъязвлений. Среди прочих поражений кожи встречаются васкулиты, ангионевротический отек, некрозы и геморагии. Системные проявления, обусловленные дефицитом  $\alpha 1$ -антитрипсина, включают эмфизему, гепатит, цирроз печени, панкреатит и мембранозно-пролиферативный нефрит [23].

**Индуративный туберкулез**, или эритема Базена, локализуется преимущественно на задней поверхности голени (икроножная область). Чаше развивается у женщин молодого возраста, страдающих одной из форм органного

туберкулеза. Характерно образование медленно развивающихся, не резко отграниченных от неизменной окружающей кожи малоболезненных (даже при пальпации) узлов синюшно-красного цвета (рис. 13). Последние со временем нередко изъязвляются, оставляя после себя очаги рубцовой атрофии. При гистологическом исследовании выявляют типичный туберкулоидный инфильтрат с очагами некроза в центре [24].

Лечение Пн окончательно не разработано и проводится в основном эмпирически с учетом терапии основного заболевания. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), малые дозы ГК и производные 8-оксихинолина способствуют уменьшению воспалительных изменений, в частности при узловой форме ИПн и хроническом течении заболевания. При единичных узлах хороший терапевтический эффект отмечается от введения ГК методом обкалывания очагов поражения без развития атрофии ПЖК. При этом курсовые дозы ГК значительно ниже, чем при пероральном приеме [1–4].

Для лечения различных форм ИПн в XX в. использовали антибиотики преимущественно пенициллинового и тетрациклинового ряда. Впоследствии было установлено, что применение этих препаратов не влияет на течение ИПн [3]. При бактериологическом и морфологи-



Рис. 11. Саркоидоз кожи (наблюдение авторов)

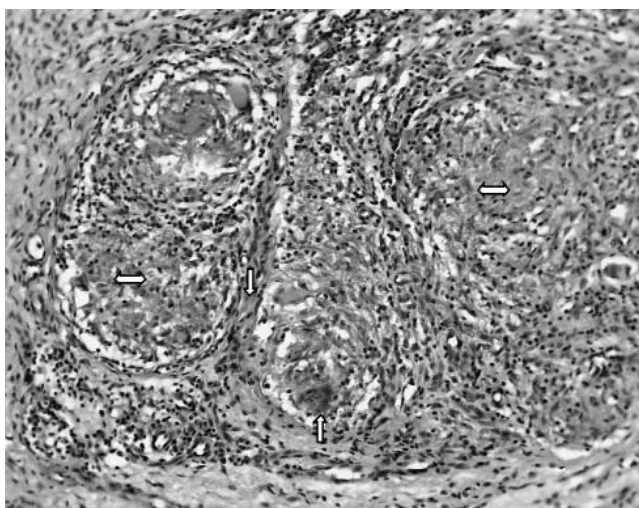


Рис. 12. Саркоидоз. Эпителиоидно-клеточные гранулемы ( $\leftrightarrow$ ), разделенные тонкими ретикулярными септами ( $\downarrow$ ). Многоядерные клетки ( $\uparrow\uparrow$ ). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200



Рис. 13. Индуративная эритема (наблюдение авторов)

ческом исследовании отделяемого из узлов возбудитель, как правило, не выявляется. Однако при синдроме Ротмана—Макаи (безлихорадочной форме ИПн с длительно не заживающими резистентными к терапии язвами) рассматривается возможность применения тетрациклинов (миноциклина гидрохлорид по 200 мг/с), учитывая их ингибирующий *in vitro* эффект в отношении активности панкреатической липазы [12].

Также на область узлов применяют физиотерапевтические процедуры: фонофорез с 2,5–5% гидрокортизоном, лидазой, аппликации озокерита, 50–60% димексида, ультразвуковую терапию, магнитотерапию, ультравысокочастотную терапию и воздействие лучами лазера непосредственно на очаги поражения.

При узловой или бляшечной форме ИПн острого или подострого течения целесообразно назначение ГК в средних дозах и различных цитостатических препаратов (ЦП) — циклофосфана, метотрексата, азатиоприна. Имеется ряд публикаций, посвященных успешному применению перечисленных ЦП у отдельных больных [25–28], однако четкие показания, дозы и схемы терапии на сегодняшний день отсутствуют.

Большие проблемы возникают при лечении инфильтративной формы системного ИПн. В этих случаях даже терапия мегадозами ГК в сочетании с ЦП далеко не всегда приводит к успеху.

Учитывая предполагаемую ключевую патогенетическую роль провоспалительных цитокинов, в первую очередь ФНО $\alpha$ , имеются достаточно весомые основания полагать, что ингибция последнего с помощью моноклональных антител могла бы оказать значительно большее влияние на течение иммунопатологического процесса при ИПн по сравнению с терапией ГК и ЦП. Единичные наблюдения, опубликованные в литературе, свидетельствуют о том, что применение ингибиторов ФНО $\alpha$  при инфильтративной форме ИПн, резистентной к первоначальной терапии ГК и ЦП, представляется оправданным и позволяет значительно улучшить прогноз заболевания.

В комплексное лечение всех форм ИПн рекомендуется включать активный антиоксидант — витамин Е — в те-

чение года. Проведение хирургических вмешательств при любых формах ИПн считается нецелесообразным и способствует прогрессированию заболевания.

Таким образом, на основании анализа пока еще немногочисленных литературных данных, ведущие принципы лечения больных ИПн представляются следующими:

- целью терапии является достижение ремиссии или, по меньшей мере, сокращение длительности и снижение выраженности воспалительного процесса;
- при узловой форме хронического течения целесообразно применение НПВП в сочетании с аминохинолиновыми препаратами и физиотерапевтическими процедурами;
- узловая и бляшечная формы, протекающие остро или подостро, требуют раннего назначения ГК и ЦП;
- при инфильтративной форме ИПн в качестве препаратов выбора могут рассматриваться «селективные» цитостатики (циклоспорин А, микофенолата мофетил), назначаемые на 6-месячный срок в сочетании с ГК или без таковых; при неэффективности данной схемы необходимо решить вопрос о назначении генно-инженерных биологических препаратов — ингибиторов ФНО $\alpha$ .

Большое значение в курации больных ИПн имеет профилактика рецидивов, заключающаяся в санации очагов инфекции, предупреждении травм, в том числе постинъекционных, ушибов, простудных заболеваний, избыточной инсоляции, а также соблюдении гипоаллергенной диеты с ограничением жиров и углеводов.

В заключение необходимо подчеркнуть, что Пн представляют собой мультидисциплинарную проблему и могут встретиться в практике клиницистов различных специальностей, в том числе ревматологов. Многообразие форм и вариантов течения Пн требует проведения тщательного опроса и всестороннего клинико-лабораторного и инструментального обследования больного с целью верификации диагноза и своевременного назначения адекватной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов О.Л. Кожные и венерические болезни. М., 2006;170–4.
2. Фитцпатрик Т.Б., Бернхард Д.Р. Кожные повреждения, имеющие общемедицинское значение. В кн.: Внутренние болезни. Под ред. Е. Браунвальда и др. Кн. 2. М.: Медицина, 1999;67–82.
3. Diaz Cascajo C., Borghi S., Weyers W. Panniculitis: definition of terms and diagnostic strategy. *Am J Dermatopathol* 2000;22:530–49.
4. Беренбейн Б.А., Студницина А.А. Дифференциальная диагностика кожных болезней. М.: Медицина, 1989;432–59.
5. Ter Poorten M.C., Thiers B.N. Panniculitis. *Dermatol Clin* 2002;20:421–33.
6. Вербенко Е.В. Спонтанный панникулит. В кн.: Кожные и венерические болезни: Рук-во для врачей. Под ред. Ю.К. Скрипкина. М.: Медицина, 1995;2:399–410.
7. Requena L., Sanchez Yus E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:325–61.
8. Requena L., Yus E.S. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:163–83.
9. Iwasaki T., Hamano T., Ogata A. et al. Successful treatment of a patient with febrile, lobular panniculitis (Weber—Christian disease) with oral cyclosporin A: implications for pathogenesis and therapy. *Intern Med* 1999;38:612–4.
10. Lamprecht P., Moosig F., Adam-Klages S. et al. Small vessel vasculitis and relapsing panniculitis periodic syndrome (TRAPS) in tumour necrosis factor receptor associated. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1518–20.
11. Hinata M., Someya T., Yoshizaki H. et al. Successful treatment of steroid-resistant Weber—Christian disease with biliary ductopenia using cyclosporin A. *Rheumatology* 2005;44:821–3.
12. Shen L.Y., Edmonson M.B., Williams G.P. et al. Lipoatrophic panniculitis: case report and review of the literature. *Arch Dermatol* 2010;146:877–81.
13. Гусева Н.Г. Системная склеродермия. В кн.: Ревматология: Национальное руководство. Под ред. Е.Л.Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;447–66.
14. Насонов Е.Л., Штутман В.З., Гусева Н.Г. Синдром эозинофилии-миалгии в ревматологии. *Клин мед* 1994;2:17–24.
15. Голоева Р.Г., Алекберова З.С., Мач Э.С. и др. Сосудистые проявления болезни Бехчета. *Науч-практич ревматол* 2010;2:51–7.
16. Thayalasekaran S., Liddicoat H., Wood E. Thrombophlebitis migrans in a man with pancreatic adenocarcinoma: a case report. *Cases J* 2009;2:6610.

17. Morgan A.J., Schwartz R.A. Cutaneous polyarteritis nodosa: a comprehensive review. *Int J Dermatol* 2010;49:750–6.
18. Markus J.R., Carvalho V.O., Abagge K.T., Percicotte L. Ice age: a case of cold panniculitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; 89–93
19. Narvaez J., Bianchi M.M., Santo P. et al. Pancreatitis, panniculitis, and polyarthritis. *Semin Arthr Rheum* 2010;39:417–23.
20. Chee C. Panniculitis in a patient presenting with a pancreatic tumour and polyarthritis: a case report. *J Med Case Reports* 2009;3:7331.
21. Park H.S., Choi J.W., Kim B.K., Cho K.H. Lupus erythematosus panniculitis: clinicopathological, immunophenotypic, and molecular studies. *Am J Dermatopathol* 2010;32:24–30.
22. Саркоидоз: Уч-метод пособие. Под ред. А.А. Визеля, Н.Б. Амирова. Казань, 2010;36–8.
23. Valverde R., Rosales B., Ortiz-de Frutos F.J. et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency panniculitis. *Dermatol Clin* 2008;26:447–51.
24. Daher Ede F., Silva Junior G.B., Pinheiro H.C. et al. Erythema induratum of Bazin and renal tuberculosis: report of an association. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2004;46:295–8.
25. Kirch W., Duhrsen U., Hoensch H. et al. Cyclophosphamide-induced remission in Weber-Christian panniculitis. *Rheumatol Int* 1985;5:239–40.
26. Martin R.J., Michals E.L., Voth M.R. Cyclophosphamide-induced remission in Weber-Christian disease: case report. *Mil Med* 1977;142:158–60.
27. Szyszymar B., Gwiezdzinski Z. Treatment of recurrent panniculitis febrilis nonsuppurativa with methotrexate. *Przegl Dermatol* 1974;61:623–7.
28. Hotta T., Wakamatsu Y., Matsumura N. et al. Azathioprine-induced remission in Weber-Christian disease. *South Med J* 1981;74:234–7.

**Вопросы для самоконтроля по теме лекции (допускается только один вариант ответа)**

1. В группу панникулитов входит:
  - А. Рожистое воспаление
  - Б. Синдром Свита
  - В. Индуративная эритема Базена
  - Г. Болезнь Шойермана
  - Д. Пятна Кемпбелла де Моргана
2. Для узловой эритемы характерно:
  - А. Острое начало
  - Б. Наличие плотных безболезненных узлов
  - В. Локализация высыпаний на ногах и руках
  - Г. Поражение сердца
  - Д. Остаточные явления в виде рубцов
3. В отличие от узловой эритемы, для саркоидоза кожи характерно:
  - А. Наличие подкожных узлов
  - Б. Локализация на голени
  - В. Симметричность высыпаний
  - Г. Отсутствие болезненности при пальпации
  - Д. Отсутствие изъязвлений
4. При какой форме панникулита необходимо гистоморфологическое подтверждение диагноза?
  - А. Узловая эритема
  - Б. Синдром Леффрета
  - В. Болезнь Бехчета
  - Г. Болезнь Вебера–Крисчена
  - Д. Липодерматосклероз
5. Какие препараты, как правило, не применяют для лечения идиопатического панникулита?
  - А. НПВП
  - Б. ГК
  - В. Цитотоксики
  - Г. Антибиотики
  - Д. Производные 8-оксихинолина

*Ответы — на с. 455*