

Спонтанный панникулит: современные подходы к лечению

О.Н. Егорова, Б.С. Белов, Ю.А. Карпова

Федеральное
государственное
бюджетное
учреждение «Научно-
исследовательский
институт
ревматологии» РАМН,
Москва

Federal State Budgetary
Institution «Scientific
Research Institute for
Rheumatology» RAMS,
Moscow

Контакты: Ольга
Николаевна Егорова
onegorova@yandex.ru

Contact: Olga
Nikolayevna Egorova
onegorova@yandex.ru

Поступила 28.11.11

Спонтанный панникулит (СП; син.: идиопатический лобулярный панникулит, идиопатический панникулит Вебера–Крисчена, панникулит лихорадящий рецидивирующий ненагнаивающийся, липодистрофия, узловатый панникулит и т. д.) — редкое и малоизученное заболевание, которое характеризуется рецидивирующими некротическими изменениями подкожной жировой клетчатки (ПЖК), а также поражением внутренних органов.

Чаще болевают женщины в возрасте 20–50 лет. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра СП относится к системным поражениям соединительной ткани (М 35.6)

Термин «панникулит» впервые предложил J. Salin в 1911 г. Однако несколько ранее, в 1892 г., V. Pfeiffer впервые описал «синдром очаговой дистрофии» ПЖК с локализацией узлов на щеках, молочных железах, верхних и нижних конечностях, что сопровождалось прогрессирующей слабостью. Н. Christian (1928) обратил внимание на наличие лихорадки при этой болезни. В 1936 г. I. Brill предложил новый термин — «болезнь Пфейфера–Вебера–Крисчена». В отечественной литературе СП впервые описан Ю. В. Постновым и Л. Н. Николаевой (1961). Наибольшее число наблюдений (60 больных) в нашей стране принадлежит Е.В. Вербенко, которая выделила основные клинические формы заболевания [1]. В последние годы описано около 200 случаев СП в мировой литературе и 50 — в отечественной [2–8].

Несмотря на длительный период изучения, в настоящее время нет единой концепции этиологии и патогенеза этой болезни. Предполагают иммунопатологическую природу заболевания, провоцирующими факторами которого могут быть травма, нарушения жирового обмена и эндокринной системы, поражение печени и поджелудочной железы, влияние препаратов брома, йода [2–4].

Важнейшее значение в патогенезе СП принадлежит нарушениям процессов перекисного окисления липидов. Накапливающиеся в органах и тканях высокотоксичные промежуточные продукты окисления ингибируют активность ряда ферментов, изменяют проницаемость клеточных мембран, тем самым вызывая дегенерацию клеточных структур, а затем и цитоллиз, что коррелирует с тяжестью клинических проявлений СП [1]. Также сообщают о высоком уровне циркули-

рующих иммунных комплексов, вызывающих поражение ПЖК. Обсуждается роль провоспалительных цитокинов в генезе СП. Показано, что при СП активированные макрофаги и лимфоциты продуцируют повышенное количество интерлейкина 2 (ИЛ2) и фактора некроза опухоли α (ФНО α). Последний считают ключевым цитокином, участвующим в развитии заболевания [9]. Германскими исследователями выявлена мутация гена *TNFRSF1A* (R92Q, T50M) в ассоциации с повышенными титрами сывороточного ФНО α при СП [10].

Заболевание характеризуется быстрым развитием ограниченных подкожных узлов, расположенных в ПЖК на разной глубине, как правило, множественных, с преимущественной локализацией на нижних и верхних конечностях, реже на груди, животе и лице. Обычно в течение нескольких недель узлы рассасываются, оставляя «блюдцеобразные» западения кожи вследствие развития атрофии ПЖК, в которой иногда откладываются соли кальция.

В зависимости от **формы узла** СП подразделяют на узловатый, бляшечный и инфильтративный. При **узловатой** форме узлы четко отграничены от окружающей ткани, их окраска в зависимости от глубины залегания варьирует от цвета нормальной кожи до ярко-розовой, а диаметр уплотнения колеблется от нескольких миллиметров до 5 см и более (рис. 1). **Бляшечная** разновидность является результатом слияния отдельных узлов в плотноэластический бугристый конгломерат, цвет кожи над ним варьирует от розового до синюшно-багрового (рис. 2). **Инфильтративный** вариант характеризуется возникновением флюктуации в зоне отдельных узлов или конгломератов ярко-красного или багрового цвета, вскрытие очага происходит с выделением желтой маслянистой массы (рис. 3).

Длительность болезни варьирует от нескольких недель до нескольких лет. Течение может быть доброкачественным и ограничивается только кожными проявлениями. При системном варианте заболевания в патологический процесс вовлекаются ПЖК брюшной области и сальника (мезентериальный панникулит), выявляются гепатоспленомегалия, панкреатит, нефропатия, что не всегда сопровождается кожной симптоматикой. В некоторых случаях развитию СП предшествуют лихорадка (до 41 °C), сла-

бость, тошнота, рвота, снижение аппетита, полиартралгии, артрит и миалгии.

Выделяют острый, подострый и рецидивирующий варианты течения [1]. Острый СП встречается редко, при этом общие симптомы (длительная лихорадка гектического типа, прогрессирующая слабость) быстро нарастают, температура тела не снижается, несмотря на применение антибиотиков, глюкокортикоидов (ГК), цитотоксических препаратов и симптоматических средств. Этот вариант характеризуется выраженными миалгиями, полиартралгиями и артритом, изменениями в анализах крови (включая биохимические показатели функции печени и почек) и мочи. В терминальной стадии развиваются нарушения свертывающей системы крови. Ремиссии наступают редко, их продолжительность невелика (1–3 мес). С каждым новым рецидивом состояние больного прогрессивно ухудшается, заболевание заканчивается летально в сроки от 3 мес до 1 года.

Подострое течение характеризуется выраженными общими симптомами болезни, лейкопенией, увеличением СОЭ, изменениями ферментативной активности печени. Этот вариант отличается торпидностью и резистентностью к проводимой терапии.

Хронический (рецидивирующий) процесс отличается благоприятным прогнозом независимо от остроты начала, а также длительными ремиссиями и нетяжелыми рецидивами. Общее состояние обычно не изменяется. Физикальная патологическая симптоматика со стороны внутренних органов в большинстве случаев отсутствует, лишь в биохимических анализах крови выявляются признаки функциональной недостаточности печени.

При висцеральных формах с тяжелым течением летальный исход отмечается в 10% случаев [1, 2].

К атипичным вариантам СП относится безлихорадочная форма поражения кожи (при отсутствии висцеральной патологии) с долго не заживающими язвами, резистентными к терапии, развивающаяся преимущественно у подростков. Этот вариант СП был описан М. Rothmann и Е. Макай в 1894 г. (синдром Ротмана–Макай) [1–4]. Реже встречается болезнь Деркума, которая характеризуется болезненными, медленно развивающимися в ПЖК инфильтратами в виде ограниченных узлов или диффузных утолщений, наблюдаемые у лиц с нарушениями обмена веществ или эндокринной системы (ожирение, климакс, расстройства менструального цикла, гипотиреоз и т. д.).



Рис. 1. Узловатая форма СП (здесь и на рис. 2, 3 – собственные наблюдения)



Рис. 2. Бляшечная форма СП



Рис. 3. Инфильтративная форма СП (а, б)

Таким образом, можно выделить характерную для СП триаду признаков:

- лихорадка,
- наличие болезненных подкожных узлов на туловище и конечностях,
- тенденция к рецидивам.

Диагноз СП базируется на характерной клинической картине и данных гистологического исследования биоптата узла (признаки долькового панникулита).

Лечение СП окончательно не разработано и проводится в основном эмпирически. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), малые дозы ГК и аминокислотные препараты способствуют уменьшению выраженности воспалительных изменений, в частности при узловатой форме 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 СП в XX в. использовали антибиотики, преимущественно пенициллинового и тетрациклинового ряда. Впоследствии было установлено, что применение этих препаратов не влияет на течение СП [3, 11–13]. При бактериологическом и морфологическом исследовании отделяемого из узлов возбудитель, как правило, не выявляется. Однако при синдроме Ротмана–Макаи рассматривается возможность применения тетрациклинов (миноциклина гидрохлорид по 200 мг/сут), учитывая их ингибирующий *in vitro* эффект в отношении активности панкреатической липазы [14].

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

При узловатой или бляшечной форме острого или подострого течения целесообразно назначение ГК в средних дозах и различных цитостатических препаратов (ЦП) – циклофосфана, метотрексата (МТ), азатиоприна. Имеется ряд публикаций, посвященных успешному применению перечисленных ЦП у отдельных больных [15–18], однако четкие показания, дозы и схемы терапии на сегодняшний день отсутствуют.

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

Одним из наиболее перспективных препаратов для лечения СП представляется циклоспорин А (ЦсА). Известно, что этот препарат обладает способностью селективно ингибировать экспрессию генов, принимающих участие в ранней активации Т-лимфоцитов и транскрипцию иРНК некоторых цитокинов, включая ИЛ2, ИЛ3, ИЛ4, интерферон γ (ИФ γ). Важная точка приложения ЦсА – частичное блокирование экспрессии мембранных ИЛ2-рецепторов на Т-лимфоцитах. По сравнению с другими иммуносупрессивными препаратами, ЦсА в целом реже вызывает такие серьезные нежелательные явления, как инфекционные осложнения и злокачественные новообразования.

Впервые об успешном применении ЦсА при СП сообщили P. Entzian и соавт. в 1987 г. [19]. В дальнейшем эффективность этого препарата была продемонстрирована в описаниях случаев СП другими исследователями [9, 20–22].

G. Pongratz и соавт. [21] приводят описание случая развития острого узловатого СП у 14-летнего пациента, страдавшего серопозитивным ревматоидным артритом, на фоне лечения МТ в сочетании с лефлуномидом, а затем сульфасалазином. Назначение преднизолона (80 мг/сут) и ЦсА (3,0 мг/кг в сутки) в течение 1 мес привело к регрессированию кожной патологии.

L. Cantarini и соавт. [22] наблюдали 8-летнего ребенка, страдавшего бляшечной формой СП в сочетании с васкулитом мелких сосудов. В процессе обследования были исключены инфекционные заболевания бактериальной и вирусной этиологии, а также системные заболевания соединительной ткани. Терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг в сутки привела к уменьшению выраженности боли и кожных изменений, однако не повлияла на прогрессирование заболевания. Назначение ЦсА в дозе 5 мг/кг в сутки позволило стабилизировать воспалительный процесс.

M. Hinata и соавт. [23] сообщили об успешном применении ЦсА у 37-летнего мужчины, страдавшего системным СП, проявлявшимся рецидивирующими узлами в ПЖК нижних конечностей, лихорадкой, плевритом, поражением печени с развитием асцита и выраженным повышением уровней трансаминаз и щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Диагноз СП подтвержден при гистологическом исследовании биоптатов подкожного узла и печени. Пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 3 г была безуспешной. Состояние прогрессивно ухудшалось с развитием выраженной желтухи, желудочно-кишечного кровотечения, высокими уровнями общего билирубина и растворимой формы рецептора к ИЛ2 в крови. Назначено переливание плазмы и парентеральное введение ЦсА (100 мг/сут внутривенно) с дальнейшим (через 3 нед) переходом на пероральный прием препарата в дозе 225 мг/сут. В результате проводимой терапии отмечено выраженное клиническое улучшение, сопровождавшееся явной положительной динамикой со стороны печени, что было подтверждено повторным гистологическим исследованием ее биоптата (уменьшение воспалительной клеточной инфильтрации и признаков перипортального стеатогепатита, а также репарация мелких желчных протоков). На протяжении 5-летнего периода наблюдения обострений СП не отмечалось.

T.H. Сучкова и соавт. [13] наблюдали 16-летнюю пациентку, у которой кожные проявления носили распространенный рецидивирующий характер с изъязвлениями и выделением казеозных маслянистых масс, что сопровождалось лихорадкой (37–40 °C) и головными болями. Морфологическая картина биоптата кожи соответствовала диагнозу панникулита Вебера–Крисчена. В результате обследования исключены: панникулит, связанный с дефицитом α 1-антитрипсина, ферментативный панникулит, индурированная эритема, системный васкулит. Проведенная антибактериальная и противовоспалительная терапия привела к кратковременному улучшению. Назначен ЦсА в дозе 200 мг/сут в течение 18 дней в сочетании с цефтриаксоном, супрастином, диклофенаком. Больная выписана с улучшением под наблюдение врача-дерматолога.

Другие отечественные авторы сообщили [24] об успешном применении ЦсА при генерализованной форме СП у ребенка раннего возраста на фоне резидуальной энцефалопатии с гипертензионно-гидроцефальным синдромом, сочетающейся с гепатоспленомегалией, диффузными паренхиматозными и протоковыми изменениями в пече-

ни, мультикистозом почек, эндомиокардитом, фиброзом левого желудочка.

Несомненного внимания заслуживают работы по изучению эффективности и переносимости микофенолата мофетила (ММФ) у больных СП. ММФ относится к препаратам с селективной иммуносупрессорной активностью и вызывает обратимую ингибицию синтеза ДНК и пролиферации стимулированных Т- и В-лимфоцитов, не оказывая влияния на большинство делящихся клеток других типов. Показано, что микофенольная кислота (продукт, образующийся под влиянием печеночных эстераз после приема ММФ) ингибирует образование антител, активацию моноклональных клеток, избыточную продукцию коллагена и других матричных белков, снижает выработку ФНО α и ИЛ1 [25].

Одной из первых публикаций, посвященных применению ММФ при рассматриваемой патологии, является работа немецких авторов [26], которые наблюдали трех больных с инфильтративной формой СП. При этом у двух пациентов имели место признаки мезентериального паникулита, подтвержденные при магнитно-резонансной томографии (МРТ). Стартовая терапия преднизолоном (1,5 мг/кг массы тела в сутки) привела к улучшению состояния у двух больных, однако при попытке снижения суточной дозы ГК в обоих случаях наблюдали рецидив болезни. У одного больного эффекта от проводимой ГК-терапии не отмечали. На следующем этапе наряду с увеличением суточной дозы преднизолона до 2 мг/кг массы тела к лечению был добавлен азатиоприн 1,5 мг/кг в сутки (двое больных, ответивших на первоначальную терапию) или МТ 50 мг в неделю (один больной, не ответивший на лечение). На фоне проводимой терапии отмечали улучшение состояния, однако повторные попытки снижения суточной дозы ГК привели к рецидиву болезни во всех случаях. Лечение азатиоприном и МТ прекратили и назначили ММФ в дозе 2 г/сут. Спустя 2 нед наблюдали нормализацию СОЭ и уровня СРБ, после чего начали постепенное снижение суточной дозы ГК вплоть до полной отмены. При повторной МРТ констатировано полное обратное развитие ретроперитонеальных изменений. В течение 6–10-месячного периода у двух больных доза ММФ была снижена до 1 г/сут. Признаков активации процесса не наблюдали ни в одном случае.

Е.В. Baskan и соавт. [27] сообщили об успешном применении ММФ в виде монотерапии при инфильтративной форме СП. Женщина 45 лет в течение 7 мес страдала распространенными незаживающими язвами с маслянистым отделяемым на верхних и нижних конечностях, что сопровождалось лихорадкой, артритом и общей слабостью. Диагноз СП подтвержден морфологическим исследованием узла. Учитывая рецидивирующий характер заболевания, ей назначили преднизолон в дозе 15 мг/кг в сутки в течение 3 мес, однако при этом развилась язва двенадцатиперстной кишки, кожные изменения рецидивировали на фоне лихорадки и сохраняющейся высокой лабораторной активности (СОЭ 42 мм/ч, СРБ 4,66 мг/дл). Торпидность течения заболевания и развитие нежелательных реакций при терапии ГК послужили обоснованием для назначения ММФ в дозе 2,0 г/сут. В течение 1-го месяца лечения изъязвления постепенно регрессировали с формированием рубцов, повторных кожных образований не отмечалось, показатели СОЭ и СРБ нормализовались. К концу 2-го месяца терапии доза ММФ была снижена до 1,5 г/сут. На момент по-

вторного осмотра через 3 мес наблюдения констатирована ремиссия заболевания.

Учитывая предполагаемую ключевую патогенетическую роль провоспалительных цитокинов, в первую очередь ФНО α , имеются достаточно весомые основания полагать, что ингибция последнего с помощью моноклональных антител могла бы оказать значительно большее влияние на течение иммунопатологического процесса при СП по сравнению с терапией ГК и ЦП.

Р. Lamprecht и соавт. [10] наблюдали двух пациентов с СП, ассоциированным с мутацией гена *TNFRSF1A*. У 66-летней женщины с рецидивирующей лихорадкой, множественными кожными уплотнениями, олигоартритом и высокими значениями лабораторных показателей воспалительной активности, диагностировали СП, подтвержденный морфологическим исследованием. Аналогичный симптомокомплекс имели две сестры пациентки. При дополнительном обследовании выявлены антинеитрофильные цитоплазматические антитела, однако клинические проявления системного васкулита отсутствовали. Проведенная терапия колхицином, солями золота, МТ, лефлуномидом и азатиоприном была безрезультатной. Назначение этанерцепта в дозе 25 мг подкожно 2 раза в неделю позволило стабилизировать состояние больной. У 53-летнего пациента была аналогичная клиническая симптоматика с выраженным абдоминальным синдромом и миалгиями, сопровождавшаяся высокими показателями воспалительной активности. При гистологическом исследовании был верифицирован диагноз мезентериального СП. Попытки уменьшения суточной дозы ГК, составлявшей 50 мг, сопровождались обострениями процесса. Предпринятая терапия генно-инженерным биологическим препаратом из группы ингибиторов ФНО α этанерцептом в дозе 50 мг/нед позволила добиться ремиссии заболевания.

Греческие исследователи [28] представили случай СП, развившегося у 29-летней женщины и протекавшего с птозом, отеком параорбитальной области и прогрессирующим снижением остроты зрения обоих глаз. Учитывая отсутствие эффекта от проводимой терапии ГК (16 мг/сут) и МТ (12,5 мг/нед), авторы применили инфликсимаб (ИНФ) в дозе 5 мг/кг на одно введение. Это привело к улучшению остроты зрения и значительному уменьшению птоза и отека правого глаза. Однако после четвертой инъекции препарата развилась аллергическая реакция, в связи с чем ИНФ был заменен на адалимумаб. Введение последнего в дозе 40 мг раз в 2 нед в течение 2 лет позволило снизить дозу ГК до 8 мг/сут и добиться нормализации температуры тела, а также стабилизации кожной симптоматики. Однако левосторонний энофтальм сохранился на протяжении всего срока наблюдения.

Случай успешного применения ИНФ у 54-летнего пациента с системным СП продемонстрировали F. Al-Niami и соавт. [29]. В течение нескольких лет больной отмечал рецидивирующие распространенные уплотнения на бедрах и животе, лихорадку, миалгии, артралгии, тошноту и боль в животе. Данную симптоматику расценивали как проявления целлюлита, по поводу чего неоднократно проводили антибактериальную терапию, которая была неэффективной. При гистологическом исследовании биоптатов кожи выявили типичные признаки лобулярного паникулита. Применение ГК как перорально, так и в виде пульс-терапии с циклофосфаном успеха не имело. Назначение имурана сопровождалось развитием тошноты и нарастанием

уровней трансаминаз. Трехкратное применение ИНФ в дозе 5 мг/кг (0, 2 и 6-я недели) в сочетании с ГК (10 мг/сут) позволило значительно уменьшить клинические проявления заболевания и нормализовать лабораторные показатели активности. В течение 14-месячного периода последующего наблюдения имела место стойкая ремиссия болезни.

Как следует из вышеизложенного, применение ингибиторов ФНО α при инфильтративной форме СП, резистентной к первоначальной терапии ГК и цитостатиками, представляется оправданным и позволяет значительно улучшить прогноз заболевания.

В комплексное лечение всех форм СП рекомендуется включать активный антиоксидант витамин Е в течение года [1, 5, 13]. Проведение хирургических вмешательств при любых формах СП считается нецелесообразным и способствует прогрессированию заболевания.

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

- достижение ремиссии или, по меньшей мере, сокращение длительности и снижение выраженности воспалительного процесса;

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Diaz Cascajo C., Borghi S., Weyers W. Panniculitis: definition of terms and diagnostic strategy. *Am J Dermatol* 2000;22:530–49.
3. Ter Poorten M.C., Thiers B.N. Panniculitis. *Dermatol Clin* 2002;20(3):421–33.
4. Иванов О.Л., Львов А.Н. Справочник дерматовенеролога. М., 2001;178–91.
5. Севидова Л.Ю., Теплюк Н.П., Кузьмина Т.С., Лысенко Л.В. Вскрывающиеся болезненные узлы и участки атрофии на коже бедер и голени. *Рос журн кож вен бол* 2005;3:73–4.
6. Казакевич Е.В., Попов В.В., Липский В.Л., Шлаганова А.А. Случай синдрома Пфайфера–Вебера–Крисчена. *Клин мед* 1999;10:54.
7. Ходоровский В.И., Бородий В.А., Зима Н.Ф. Панникулит Пфайфера–Вебера–Крисчена. *Клин хир* 1984;3:57–8.
8. Moraes A.J.P., Soares P.M.F., Zapata A.L. et al. Panniculitis in childhood and adolescence. *Pediatr Inter* 2006;48:48–53.
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. Ганджа И.М., Децик Ю.И., Пелешук А.П. Редкие и атипичные синдромы заболевания в клинике внутренних заболеваний. Киев: Здоровья, 1982;97–106.
12. Barthel H.R., Charrier U., Kramer M., Loch C. Successful treatment of idiopathic febrile panniculitis (Weber–Christian Disease) with thalidomide in a patient having failed multiple other medical therapies. *J Clin Rheumatol* 2002;8:256–9.
13. Сучкова Т.Н., Гамаюнов Б.Н., Попов И.В., Тихомиров А.А. Болезнь Пфайфера–Вебера–Крисчена (спонтанный панникулит) у девочки подростка. Тез. III Всерос. конгр. дерматовенер. Казань, 2009;54.
14. Asano Y., Idezuki T., Igarashi A. A case of Rothmann–Makai panniculitis successfully treated with tetracycline. *Clin Exp Dermatol* 2006;31(3):365–7.
15. Kirch W., Dührsen U., Hoensch H. et al. Cyclophosphamide-induced remission in Weber–Christian panniculitis. *Rheumatol Int* 1985;5:239–40.
16. Martin R.J., Michals E.L., Voth M.R. Cyclophosphamide-induced remission in Weber–Christian disease: case report. *Mil Med* 1977;142:158–60.
17. Szyszymar B., Gwiedzinski Z. Treatment of recurrent panniculitis febrilis nonsuppurativa with methotrexate. *Przegl Dermatol* 1974;61:623–7.
18. Hotta T., Wakamatsu Y., Matsumura N. et al. Azathioprine-induced remission in Weber–Christian disease. *South Med J* 1981;74:234–7.
19. Entzian P., Barth J., Monig H. et al. Treatment of Weber–Christian panniculitis with cyclosporine A. *Rheumatol Int* 1987;7:181.
20. Usuki K., Itamura K., Urabe A., Takaku F. Successful treatment of Weber–Christian disease by cyclosporin A. *Am J Med* 1988;85:276–8.
21. Pongratz G., Ehrenstein B., Hartung W. et al. A patient with Pfeifer–Weber–Christian Disease – successful therapy with cyclosporin A: case report. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2010;11:18.
22. Cantarini L., Fanti F., Galeazzi M. et al. Efficacy of cyclosporine A treatment in relapsing febrile lobular panniculitis associated with small vessel vasculitis. *Rheumatol Int* 2010;30:797–9.
23. Hinata M., Someya T., Yoshizaki H. et al. Successful treatment of steroid-resistant Weber–Christian disease with biliary ductopenia using cyclosporin A. *Rheumatology* 2005;44:821–23.
24. Прохоренков В.И., Гузей Т.Н., Гасич Н.А. и др. Случай панникулита Вебера–Крисчена у ребенка раннего возраста. *Вестн дерматол венерол* 2004;2:34–7.
25. Zollinger H.W. Mycophenolate in transplantation. *Clin Transplant* 2004;18:485–92.
26. Enk A.H., Knop J. Treatment of relapsing idiopathic nodular panniculitis (Pfeifer–Weber–Christian disease) with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 1998;39(3):508–9.
27. Baskan E.B., Saricaoglu H., Tunali S., Tolunay S. Effective treatment of relapsing idiopathic nodular panniculitis (Pfeifer–Weber–Christian disease) with mycophenolate mofetil. *J Dermatol Treat* 2003;14:57–60.
28. Mavrikakis J., Georgiadis T., Fragiadaki K., Sfrikakis P. Orbital lobular panniculitis in Weber–Christian disease: sustained response to anti-TNF treatment and review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2010;55(6):584–89.
29. Al-Niaimi F., Clark C., Thorat A., Burden A.D. Idiopathic lobular panniculitis: remission induced and maintained with infliximab. *Br J Dermatol* 2009;161:691–2.