

Идиопатический лобулярный панникулит в ревматологической практике: собственные данные

Егорова О.Н.¹, Белов Б.С.¹, Глухова С.И.¹, Раденска-Лоповок С.Г.²

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия ¹¹⁵⁵²², Москва, Каширское шоссе, 34А; ¹¹⁹⁹⁹¹, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia ^{134A}, Kashirskoe Shosse, Moscow ¹¹⁵⁵²²; ⁸, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow ¹¹⁹⁹⁹¹

Контакты: Ольга Николаевна Егорова; onegorova@yandex.ru

Contact: Olga Egorova;

onegorova@yandex.ru

Поступила 25.12.17

Идиопатический лобулярный панникулит (ИЛП; син. панникулит Вебера—Крисчена) является наименее изученным заболеванием из группы системных поражений соединительной ткани и характеризуется системным поражением подкожной жировой клетчатки. Единая концепция этиологии и патогенеза ИЛП в настоящее время отсутствует. В литературе почти нет данных о диагностической ценности лабораторных исследований и терапевтических подходов, что послужило основанием для проведения данной работы.

Цель исследования — изучить взаимосвязь между клинической картиной и иммуновоспалительными показателями у больных ИЛП.

Материал и методы. Обследовано 67 больных (9 мужчин и 58 женщин) в возрасте от 20 до 76 лет с медианой длительности заболевания 78,91 [48; 540] мес с верифицированным диагнозом ИЛП, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2007 по 2017 г. Помимо общеклинического обследования, проведены определение титра $\alpha 1$ -антитрипсина, печеночных фракций, амилазы, липазы, трипсина, ферритина, креатинфосфокиназы, лептина, фактора некроза опухоли α (ФНО α), компьютерная томография органов грудной клетки и патоморфологическое исследование уплотнения.

Результаты и обсуждение. Заболевание встречалось во всех возрастных группах, но более половины случаев (57%) приходилось на наиболее трудоспособный возраст (45–60 лет). Анализ клинических проявлений позволил выделить четыре формы ИЛП: узловатую ($n=30$), бляшечную ($n=10$), инфильтративную ($n=15$) и мезентериальную ($n=12$), которые характеризовались типичными клиническими чертами. В наблюдаемой группе отмечено значимое повышение СОЭ ($p=0,01$) и уровня С-реактивного белка (СРБ; $p<0,0001$). СОЭ коррелировала с болезненностью по визуальной аналоговой шкале (ВАШ; $p<0,05$; $r=0,29$), площадью уплотнения ($p<0,05$; $r=0,50$), повышением температуры ($p<0,05$; $r=0,68$) и уровня СРБ ($p<0,05$; $r=0,68$). Концентрация СРБ коррелировала с болезненностью по ВАШ ($p<0,05$; $r=0,46$), площадью уплотнения ($p<0,05$; $r=0,61$), стадией узла ($p<0,05$; $r=0,41$) и концентрацией ФНО α ($p<0,05$; $r=0,32$). Последний показатель имел прямую корреляцию со стадией узла ($p<0,05$; $r=0,41$) и с уровнем лептина ($p<0,05$; $r=0,28$) и обратную корреляцию с количеством узлов ($p<0,05$; $r=-0,24$). Уровень лептина был повышен у 35 (52,23%) больных, имел прямую корреляцию с индексом массы тела ($p<0,05$; $r=0,46$), площадью уплотнения ($p<0,05$; $r=0,31$), уровнем СРБ ($p<0,05$; $r=0,36$) и обратную — с количеством узлов ($p<0,05$; $r=-0,33$). Патоморфологическое исследование биоптата кожи и подкожной жировой клетчатки (ПЖК) проведено у 65 (97,01%) больных. Биопсия жировой клетчатки пред- и забрюшинной областей проведена у трех из пяти больных без поражения кожи и ПЖК, у остальных пациентов биопсия не проводилась в связи с трудностью доступа. Во всех случаях подтверждено наличие ИЛП. Терапию проводили основными препаратами, принятыми в ревматологической практике. Терапевтический эффект отмечен в 62,68% случаев, отсутствие эффекта и ухудшение состояния выявлены в 17,91% случаев (12 больных), что потребовало увеличения дозы «базисных» средств. Семи пациентам были назначены генно-инженерные биологические препараты: абатацепт — двум больным, адалимумаб — трем, этанерцепт — одному, ритуксимаб — одному.

Заключение. Очевидна необходимость расширения знаний об этой патологии среди врачей и проведения дальнейших исследований с целью своевременной диагностики и поиска наиболее эффективных методов лечения ИЛП.

Ключевые слова: идиопатический лобулярный панникулит; клинические проявления; диагностика; лечение.

Для ссылки: Егорова ОН, Белов БС, Глухова СИ, Раденска-Лоповок СГ. Идиопатический лобулярный панникулит в ревматологической практике: собственные данные. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):339–345.

IDIOPATHIC LOBULAR PANNICULITIS IN RHEUMATOLOGY PRACTICE: THE AUTHORS' OWN DATA

Egorova O.N.¹, Belov B.S.¹, Glukhova S.I.¹, Radenska-Lopovok S.G.²

Idiopathic lobular panniculitis (ILP) (synonym: Weber-Christian panniculitis) is the least studied disease in the group of systemic connective tissue lesions and characterized by systemic damage to subcutaneous adipose tissue (SAT). There is no unified concept of the etiology and pathogenesis of ILP now. The literature contains almost no data on the diagnostic value of laboratory studies and therapeutic approaches, which served as the basis for this investigation.

Objective: to investigate the relationship between the clinical presentation of ILP and immune inflammatory parameters in patients with this disease.

Subjects and methods. Examinations were made in 67 patients (9 men and 58 women) aged 20 to 76 years with a verified diagnosis of ILP (median duration, 78.91 [48; 540] months), who were followed up at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology for the period 2007 to 2017. The determination of $\alpha 1$ -antitrypsin titer, liver fractions, amylase, lipase, trypsin, ferritin, creatine phosphokinase, leptin, and tumor necrosis factor- α (TNF α), chest computed tomography, and induration morphological examination were done in addition to physical examination.

Results and discussion. The disease was found in all age groups, but it accounted for more than half (57%) of cases at the most able-bodied age (45–60 years). Analysis of the clinical manifestations of ILP could identify its four types: nodular ($n=30$), plaque ($n=10$), infiltrative ($n=5$), and mesenteric ($n=12$), which were characterized by typical clinical features. The observed group showed a significant increase in erythrocyte sedimentation rate (ESR) ($p=0,01$) and C-reactive protein (CRP) level ($p<0,0001$). ESR correlated with tenderness on the visual analogue scale (VAS)

($p < 0.05$; $r = 0.29$), induration area ($p < 0.05$; $r = 0.50$), and rises in body temperature ($p < 0.05$; $r = 0.68$) and CRP level ($p < 0.05$; $r = 0.68$). The concentration of CRP correlated with tenderness on visual analog scale ($p < 0.05$; $r = 0.46$), induration area ($p < 0.05$; $r = 0.61$), node stage ($p < 0.05$; $r = 0.41$), and TNF- α concentrations ($p < 0.05$; $r = 0.32$). The latter showed a direct correlation with node stage ($p < 0.05$; $r = 0.41$) and leptin levels ($p < 0.05$; $r = 0.28$) and an inverse correlation with the number of nodes ($p < 0.05$; $r = -0.24$). Leptin levels were increased in 35 (52.23%) patients and displayed a direct correlation with body mass index ($p < 0.05$; $r = 0.46$), induration area ($p < 0.05$; $r = 0.31$), CRP level ($p < 0.05$; $r = 0.36$) and an inverse correlation with the number of nodes ($p < 0.05$; $r = -0.33$). Morphological examination of skin and SAT biopsy specimens was performed in 65 (97.01%) patients. Pre- and retroperitoneal adipose tissues were biopsied in three of five patients without skin and SAT lesions; this was not done in the remaining patients because of access difficulties. ILP was verified in all cases. Therapy was performed using the essential drugs adopted in rheumatology practice. Their therapeutic effects were noted in 62.68% of cases; inefficiency and health deterioration were detected in 12 (17.91%) patients, which necessitated an increase in the dose of disease-modifying antirheumatic drugs. Seven patients were given the following biological agents: abatacept ($n = 2$), adalimumab ($n = 3$), etanercept ($n = 1$), and rituximab ($n = 1$).

Conclusion. There is an obvious need to expand knowledge about this pathology amongst physicians and to conduct further investigation in order to timely diagnose and search for the most effective treatment options for ILP.

Keywords: idiopathic lobular panniculitis; clinical manifestations; diagnosis; treatment.

For reference: Egorova ON, Belov BS, Glukhova SI, Radenska-Lopovok SG. Idiopathic lobular panniculitis in rheumatology practice: the authors' own data. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(3):339-345 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-339-345

Идиопатический лобулярный панникулит (ИЛП) — системное заболевание жировой клетчатки (ЖК), поражающее не только подкожную ЖК (ПЖК), но и ЖК внутренних органов. Оно характеризуется лихорадочной реакцией, болями в суставах и в мышцах, недомоганием, головной болью, слабостью, на фоне которых появляются узлы в ПЖК [1].

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) ИЛП относится к системным поражениям соединительной ткани (СПСТ; код по МКБ-10 — M35.6).

В основе патологического процесса ИЛП лежит дезорганизация ЖК, которая заканчивается ее фиброзом и атрофией. 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 [1–5]. Сообщают о высоком уровне циркулирующих иммунных комплексов, вызывающих поражение ПЖК. Обсуждается роль провоспалительных цитокинов в генезе ИЛП. Показано, что при ИЛП активированные макрофаги и лимфоциты продуцируют повышенное количество интерлейкина 2 и фактора некроза опухоли α (ФНО α). Последний считают ключевым цитокином, участвующим в развитии заболевания [6]. Немецкими исследователями выявлена мутация гена *ФНО1A* (R92Q, T50M) в ассоциации с повышенными титрами сывороточного ФНО α при ИЛП [7]. Другими исследователями показана ассоциация генотипа GG полиморфизма 19A/G гена лептина у пациентов с узловой эритемой (УЭ) и ИЛП [8].

Общепринятая классификация заболевания отсутствует. Е.В. Вербенко предложила выделять три клинические формы (узловатую, бляшечную и инфильтративную) [1]. Другие исследователи расценивают мезентериальный панникулит как системную форму ИЛП [9–11].

Диагноз ИЛП ставят на основании характерной клинической симптоматики и подтверждают патоморфологическим исследованием биоптата кожи и ПЖК из области узла, при котором выявляют лобулярный панникулит (ЛПн) [1, 2, 4–6, 9–14].

Большинство работ, посвященных ИЛП, носят описательный характер и касаются лишь кожных проявлений болезни [12–14]. На сегодняшний день в литературе представлено одно наблюдение за 60 пациентами с достоверным диагнозом ИЛП [1]. Также имеются две работы с ана-

лизом исходов ИЛП через 10 и 13 лет, где авторы ставят под сомнение наличие этого заболевания как самостоятельной нозологической формы [15, 16].

Несмотря на то что ИЛП относится к СПСТ, в литературе практически отсутствуют данные о диагностической значимости клинических и лабораторных исследований, в частности о состоянии провоспалительных цитокинов, жирового обмена и о ферментативной активности.

Цель исследования — оценить клинические и лабораторные показатели ИЛП в современной ревматологической клинической практике.

Материал и методы

Обследовано 67 больных с верифицированным диагнозом ИЛП, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2007 по 2017 г. В исследование включено 9 мужчин и 58 женщин в возрасте от 20 до 76 лет с медианой длительности заболевания 78,91 [48; 540] мес (табл. 1). У 47 (70,14%) больных зафиксирована длительность заболевания до 5 лет, причем у 27 (40,29%) из них — до 1 года. У 9 (13,43%) пациентов длительность болезни составила >10 лет.

На момент обращения в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой диагноз ИЛП установлен только у 16 (23,88%) больных ($p < 0,32$). У каждого четвертого пациента был иной направительный диагноз: УЭ (32%); ревматическое заболевание (РЗ; 15,1%), включая системную красную волчанку (3%), ревматоидный артрит (4,5%) и системную склеродермию (7,5%); а также гнойное заболевание ПЖК (10,6%), онкологическое заболевание (4,5%), атерома (9%) и неуточненный панникулит (4,5%).

В исследование не включали больных с туберкулезной инфекцией, гематологическими и онкологическими заболеваниями, беременных и кормящих грудью женщин. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. От всех участников исследования получено письменное информированное согласие.

Все пациенты обследованы по разработанному нами диагностическому алгоритму [17].

1. Клиническое обследование, включавшее сбор анамнеза (с акцентом на время года, на которое пришлось развитие болезни, наличие хронических заболеваний, аллергический статус и т. д.), а также исследования по органам и системам.

ИМТ определяли как массу тела в килограммах, деленную на квадрат роста в сантиметрах.

ИМТ в пределах 18,5–24,9 свидетельствует об оптимальной массе тела, <18,5 – является показателем недостаточной массы тела, >25–30 – избыточной массы тела, 30–35 – ожирения I степени, 33–40 – ожирения II степени и >40 – ожирения III степени.

При характеристике поражения кожи оценивали число, размер пораженных участков, распространенность и окраску уплотнений, а также интенсивность болезненности при пальпации, которую определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при надавливании на центр узла до побеления ногтевой фаланги исследователя. Стадию узла идентифицировали по цвету уплотнения: 0 – нет высыпаний, I – дебют (бледно-розовый или розовый; рис. 1, а), II – развернутая стадия (красный или багрово-красный; рис. 1, б) и III – разрешение (синюшного цвета и/или обычная окраска кожи, подкожное уплотнение; рис. 1, в). Площадь поражения ПЖК оценивали «методом ладони», где ладонь исследователя использовалась как единица измерения площади воспаления [18].

2. Лабораторные и инструментальные исследования проводили по единому алгоритму, включающему определение сывороточной концентрации α 1-антитрипсина, амилазы, липазы, трипсина, креатинфосфокиназы, лептина, ФНО α , С-реактивного белка (СРБ), антинуклеарного фактора, антител к двуспиральной ДНК (дсДНК), антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), антител к Scl-70, ревматоидного фактора, иммуноглобулинов (IgM, IgA, IgG, IgG4), а также компьютерную томографию органов грудной клетки [17].

3. Биопсию кожи и ПЖК выполняли из очагов наибольшего поражения с последующим патоморфологическим исследованием.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки полученных результатов использованы: χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), t-критерий Стьюдента, Z-тест для сравнения процентов, непараметрические тесты: U-тест по методу Манна–Уитни, критерий Краскела–Уоллиса.

Результаты

Общая характеристика группы больных ИЛП представлена в табл. 1–3.

Анализ дебюта заболевания в зависимости от возраста выявил значимое преобладание в исследуемой группе больных старше 35 лет над более молодыми пациентами (67,2 и 32,83% соответственно; $p < 0,0001$). Заболевание встречалось во всех возрастных группах, но более половины случаев (57%) приходилось на наиболее трудоспособный возраст (45–60 лет).

Вероятные инициирующие факторы болезни выявлены у 23 (34,32%) больных: хирургические вмешательства (в 7 случаях, в том числе удаление кисты яичника – 1, аппендэктомия – 2, вскрытие флегмоны кисти – 1, хирургическое пре-

рывание беременности – 2, оперативное лечение травмы, полученной в автоаварии, – 1), крапивница – 2, стресс – 2, переохлаждение организма – 4 и симптоматика острой респираторной вирусной инфекции – 7. Первые болезненные уплотнения после возможных провоцирующих воздействий возникали через $1,1 \pm 0,3$ мес. Наследственный фактор подтвержден у одного больного (1,49%). У остальных

Таблица 1 Общая характеристика больных ИЛП (n=67)

Показатель	Значение
Пол, n (%):	
мужчины	9 (13,43)
женщины	58 (86,57)
Возраст на момент обследования, годы, $M \pm \delta$	47,00 $\pm$ 13,11
Возраст начала заболевания, годы, $M \pm \delta$	45,28 $\pm$ 13,32
Длительность заболевания, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	78,91 [48; 540]
В том числе, n (%):	
<6 мес	14 (20,89)
от 6 мес до 1 года	13 (19,40)
1–5 лет	20 (29,85)
5–10 лет	11 (16,41)
>10 лет	9 (13,43)
ИМТ, $M \pm \delta$	24,10 $\pm$ 12,01
В том числе, n (%):	
недостаток массы тела	2 (2,98)
норма	25 (37,31)
избыточная масса тела	16 (23,88)
I степень	17 (25,37)
II степень	5 (7,46)
III степень	2 (2,98)
Форма, n (%):	
узловатая	30 (44,77)
бляшечная	10 (14,92)
инфильтративная	15 (22,38)
мезентериальная	12 (17,91)
переход одной стадии в другую	31 (46,26)
Сопутствующие заболевания, n (%):	
кардиоваскулярные заболевания	9 (13,43)
сахарный диабет	5 (7,46)
заболевания щитовидной железы	3 (4,47)
хроническая венозная недостаточность	6 (8,95)
пиелонефрит/хронический цистит	2 (2,98)/3 (4,47)
гепатит С	2 (2,98)
простатит/эндометриоз, бесплодие	4 (5,97)
хронический тонзиллит, синусит	2 (2,98)
бронхиальная астма	1 (1,49)
поливалентная аллергия	1 (1,49)
псориаз	1 (1,49)
соматизированные расстройства	2 (2,98)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

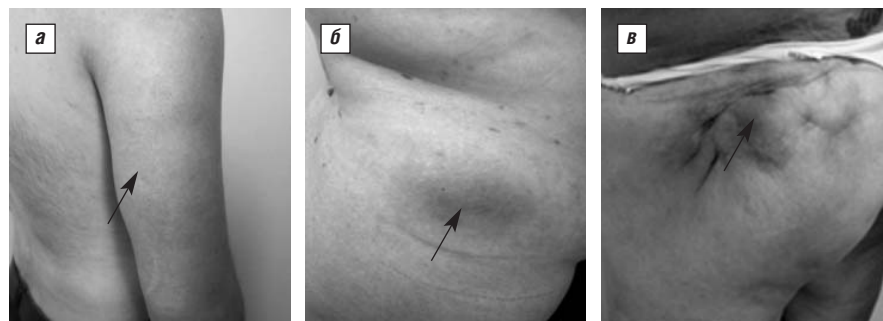


Рис. 1. Стадии узла при ИЛП: а – I (дебют), б – II (развернутая), в – III (разрешение)

Таблица 2 Характеристика поражения кожи и ПЖК при ИЛП (n=67)

Показатель	Значение
Наличие уплотнений, n (%)	62 (92,53)
Количество уплотнений, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,07 [10; 40]
>5, n (%)	20 (29,85)
5–10, n (%)	29 (43,28)
>10, n (%)	14 (20,89)
Стадия узла, n (%):	
0	5 (7,46)
I	6 (8,95)
II	25 (37,31)
III	31 (46,26)
сочетание стадий	24 (35,82)
Болезненность по ВАШ, мм, М±δ	55,15±30,54
Диаметр узла, см, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,62 [4,5; 32]
Площадь поражения, см², М±δ	3,18±2,57
Локализация уплотнений, n (%):	
плечо	35 (52,23)
бедро	48 (71,64)
голень	23 (34,32)
туловище	29 (43,28)
ягодичная область	20 (29,85)
лицо	0
голень+бедро+плечо	7 (10,44)
голень+бедро+плечо+тело	9 (13,43)
Поверхность, n (%):	
передняя	55 (82,08)
латеральная	47 (70,14)
задняя	31 (46,26)
медиальная	36 (53,73)
Симптом «блюдца», n (%)	53 (78,1)
Симметричность уплотнений, n (%)	53 (78,1)
Пострубцовые изменения, n (%)	24 (35,82)

ных 43 (64,19%) пациентов четких пусковых механизмов ИЛП не установлено.

В исследуемой группе значимо преобладали пациенты с сопутствующей патологией (61,19%; $p=0,01$; см. табл. 1) В 13,43% случаев выявлены кардиоваскулярные заболевания (КВЗ) в возрасте от 51 года до 73 лет (Ме – 61 год): артериальная гипертензия – у 7 (10,44%) больных и ишемическая болезнь сердца – у 2 (2,98%). Отмечена тенденция к нарастанию частоты КВЗ у больных с большей длительностью ИЛП (85,71%) и более старшим возрастом (71,42%) на момент обследования.

У 40 (59,70%) пациентов ИЛП развился в холодное время года (с октября по март). В 8 случаях (11,94%) определить время года дебюта болезни не удалось.

У пациентов с ИЛП средний ИМТ $24,10 \pm 12,01$ соответствовал категории нормальной массы тела. У 41 пациента (61,19%) нормальный ИМТ и предожирение выявлены преимущественно до 45 лет в 30,3% случаев; II и III степени ожирения зафиксированы у 7 (10,44%) больных (см. табл. 1). ИМТ коррелировал с возрастом больных ($p<0,05$; $r=0,43$).

Заболевание начиналось с появления уплотнений различной локализации в количестве от 3 до 35 у 27 (40,29%) больных, уплотнений и повышения температуры от 37,3 до 39 °C у 16 (23,88%), болей в животе – у 11 (16,41%) и полиартралгий – у 2 (2,98%). Ни у одного пациента не зафиксированы узлы на лице (!).

Таблица 3 Особенности клинических и лабораторных показателей ИЛП (n=67)

Показатель	Значение
Лихорадка >37 °C, n (%)	48 (71,64)
Температура тела, М±δ	37,8±0,9
Клинические признаки, n (%):	
синдром раздраженного кишечника	17 (25,37)
суставной синдром	31 (46,26)
слабость	51 (76,11)
миалгии	22 (32,83)
эмоциональная лабильность	16 (23,88)
потливость	7 (10,44)
озноб	5 (7,46)
головная боль	2 (2,98)
зуд кожи	8 (11,94)
Нб, г/л, М±δ	125,10±18,33
Лейкоциты, $\cdot 10^9$ /л, М±δ	7,83±3,06
Нейтрофилы палочкоядерные, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,89 [4; 44]
Повышение СОЭ, n (%)	41 (61,19)
СОЭ (по Вестергрену), мм/ч, М±δ	23,96±16,58
СРБ >5,9 мг/л, n (%)	48 (71,64)
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	32,84 [10; 229]
Повышение уровня АЛТ, n (%)	24 (35,82)
АЛТ, Ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	35,12 [22; 280]
Повышение уровня АСТ, n (%)	15 (22,38)
АСТ, Ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	32,08 [20,7; 262]
Лептин >11,8 мг/мл, n (%)	35 (52,23)
Лептин, мг/мл, М±δ	31,09±24,14
ФНОα >8,21 пг/мл, n (%)	27 (40,29)
ФНОα, пг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	21,97 [11; 123]

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза.

Анализ клинических проявлений позволил выделить четыре формы ИЛП (см. табл. 1): узловатую (n=30), бляшечную (n=10), инфильтративную (n=15) и мезентериальную (n=12). На нашем материале мы наблюдали все формы заболевания, ранее описанные другими исследователями [1, 6, 9–14]. В дальнейшем у 31 больного (46,26%) выявлено сочетание форм или переход одной формы в другую, т. е. смешанный характер заболевания.

Характеристика поражения кожи и ПЖК в целом по группе представлена в табл. 2. Наличие уплотнений зафиксировано у 62 (92,53%) больных, у 5 (7,46%) пациентов с мезентериальной формой заболевания протекало без поражения кожи и ПЖК. Дебют уплотнений (I стадия) отмечен у 6 (8,95%; см. рис. 1, а), II стадия – у 25 (37,31%; см. рис. 1, б) и стадия разрешения (III стадия) – у 31 больного (46,26%; см. рис. 1, в). У 24 (35,82%) пациентов в процессе развития заболевания отмечено сочетание стадий. У 16 (23,88%) больных уплотнения были умеренно болезненными (болезненность по ВАШ 0–30 мм), что соответствовало III стадии узла, у 29 (43,28%) зафиксирована выраженная болезненность (≥ 30 мм ВАШ), которая при II стадии узла наблюдалась в 100% случаев. Медиана диаметра узла составила 6,62 [4,5; 32] см. Суммарная площадь поражения, оцениваемая методом «ладони», коррелировала с болезненностью по ВАШ ($p=0,05$; $r=0,46$), количеством уплотнений ($p<0,05$; $r=0,33$). Уплотнения локализовались преимущественно на бедрах (71,64%; $p<0,0001$) и в полови-

не случаев — на плечах, чаще на передней (82,08%) и латеральной (70,14%) поверхностях, симметричный характер уплотнений отмечен у 53 больных (79,1%; $p<0,0001$). У 16 (23,88%) пациентов наблюдался распространенный характер уплотнений на верхних, нижних конечностях и туловище. В 79,1% случаев ($p<0,001$) выявлен симптом «блюдца» и в 35,82% — рубцовые изменения (см. табл. 2, рис. 2).

Наряду с поражением кожи и ПЖК 51 пациент (76,11%; $p<0,001$) предъявлял жалобы на слабость и 48 (71,64%; $p=0,0001$) — на повышение температуры до фебрильных значений. Анализ представленного материала позволил выявить взаимосвязь поражения кожи с повышением температуры и количеством узлов ($p<0,05$; $r=0,68$).

У 31 больного (46,26%) отмечен суставной синдром, который в 90,32% случаев ($p<0,0001$) характеризовался полиартралгиями и только в 9,67% (у трех больных) — артритом коленных и/или голеностопных суставов. Асимметричное поражение суставов зафиксировано у 21 пациента (67,74%; $p<0,001$), симметричное — у 10 (32,25%). У 24 больных (77,41%; $p<0,001$) в воспалительный процесс вовлекались коленные и у 15 (48,38%) — плечевые суставы (рис. 3). Каких-либо ассоциаций поражения суставов с возрастом больных, ИМТ и длительностью заболевания не наблюдали.

У 17 (25,37%) больных выявлен синдром раздраженного кишечника (СРК). Он характеризовался болями в околопупочной области в 100% случаев, метеоризмом — у 14 (82,35%) больных, тошнотой — у 10 (58,82%) и диареей более 3 раз в день — у 8 (47,05%). Поражение кишечника наблюдали в среднем в течение $12,37\pm 6,72$ нед.

Как видно из табл. 3, в наблюдаемой группе отмечено значимое повышение СОЭ ($p=0,01$) и уровня СРБ ($p<0,0001$). СОЭ коррелировала с болезненностью по ВАШ ($p<0,05$; $r=0,29$), площадью поражения ($p<0,05$; $r=0,50$), повышением температуры ($p<0,05$; $r=0,68$) и уровнем СРБ ($p<0,05$; $r=0,68$). Концентрация СРБ коррелировала с болезненностью по ВАШ ($p<0,05$; $r=0,46$), площадью поражения ($p<0,05$; $r=0,61$), II стадией узла ($p<0,05$; $r=0,41$) и концентрацией ФНО α ($p<0,05$; $r=0,32$). Повышение последнего показателя имело прямую корреляцию со стадией узла ($p<0,05$; $r=0,41$) и уровнем лептина ($p<0,05$; $r=0,28$) и обратную — с количеством узлов ($p<0,05$; $r=-0,24$). Уровень лептина был повышен у 35 (52,23%) больных, имел прямую корреляцию с ИМТ ($p<0,05$; $r=0,46$), площадью поражения ($p<0,05$; $r=0,31$), концентрацией СРБ ($p<0,05$; $r=0,36$) и обратной — с количеством узлов ($p<0,05$; $r=-0,33$).

Пяти больным без поражения кожи и ПЖК была проведена пози-

тронно-эмиссионная томография; аномальных зон поглощения в мезентериуме не выявлено.

Патоморфологическое исследование биоптата кожи и ПЖК проведено у 65 (97,01%) больных. Биопсия ЖК пред- и забрюшинной областей проведена у трех из пяти больных (5,97%) без поражения кожи и ПЖК, у остальных пациентов биопсия не проводилась в связи с трудностью доступа. Во всех случаях отвергнут онкологический процесс и подтверждено наличие ИЛП (в области гиподермы выявлены диффузная лейко-лимфоцитарная инфильтрация, единичные многоядерные клетки, очаги некроза и пролиферация липоцитов).

В результате проведенного обследования ни у одного пациента не отмечены признаки иных диффузных заболеваний соединительной ткани, системных васкулитов, болезней легких, почек и лимфопролиферативной патологии.

На момент включения в исследование большинство больных (82,08%) принимали глюкокортикоиды (ГК) в дозе $21,94\pm 1,26$ мг/сут в среднем в течение $11,7\pm 0,92$ мес. Цитотоксики принимали 8 (11,94%) больных, гидроксихлорохин — 6 (8,95%), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — 13 (19,40%), антибактериальные средства — 29 (43,28%).

Предшествующая терапия была эффективна у 12 (17,91%) больных. У 24 пациентов эффект от ранее проводимого лечения отсутствовал. У 31 больного (46,26%) наблюдалось ухудшение, проявлявшееся увеличением количества узлов, более длительным регрессом ($8,620 [6; 96]$ нед) и нарастанием числа рецидивов за год (в среднем до $5,24\pm 3,41$).

Дальнейшую терапию проводили в зависимости от клинических проявлений, формы, лабораторных показателей воспалительной активности болезни с учетом предшествующего лечения. ГК в средней дозе $13,04\pm 9,34$ мг/сут принимали 46 (68,65 %) больных. У 14 больных



Рис. 2. Симптом «блюдца» у пациентов с ИЛП

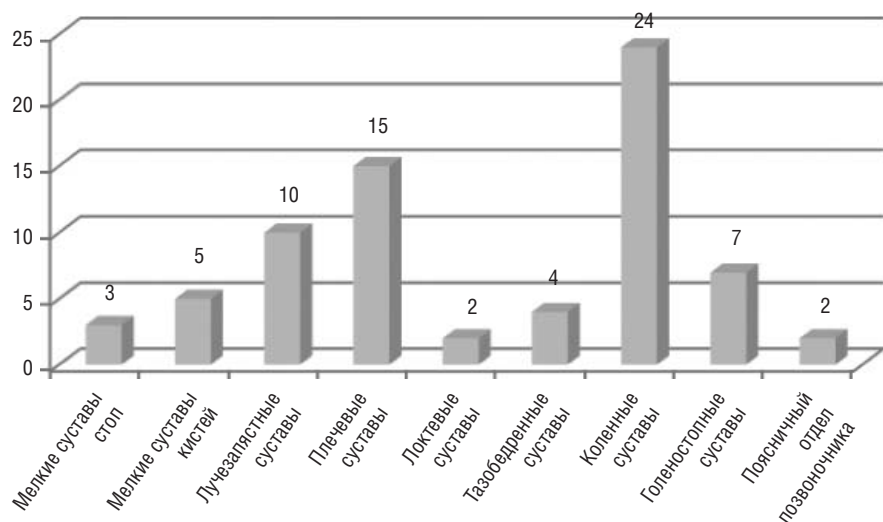


Рис. 3. Локализация артралгий у пациентов с ИЛП (n=67)

(в том числе у 6 — с сочетанными формами ИЛП) доза ГК была выше 20 мг/сут. Интенсивная терапия ГК в кумулятивной дозе $987,5 \pm 278,3$ мг была проведена у 10 больных, преимущественно (80%) с бляшечной формой ИЛП, у шести из них — в сочетании с циклофосфамидом, медиана дозы — 533,33 [0; 680] мг. Цитотоксические препараты, преимущественно микофенолата мофетил и циклофосфамид, получали 24 пациента. Гидроксихлорохин назначали в половине случаев, в том числе 26 (76,47%) больным с узловой, двум (7,69%) — с инфильтративной, одному (3,84%) — с мезентериальной и 4 (15,38%) — с сочетанной формой. У 7 (10,44) больных с мезентериальной формой проводилась терапия сульфаниламидами. Терапевтический эффект отмечен в 62,68% случаев и проявлялся улучшением общего самочувствия, уменьшением площади поражения, болезненности по ВАШ и длительности регресса узла. Отсутствие эффекта и ухудшение состояния выявлены у 12 (17,91%) больных, что потребовало изменения схемы лечения. Семи пациентам (10,44%) после 6 мес безуспешной первоначальной терапии были назначены генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): абатацепт — двум больным, адалимумаб — трем, этанерцепт — одному, ритуксимаб — одному. Схема введения препаратов не отличалась от таковой при других РЗ. Медиана длительности лечения ГИБП составила 16,17 [0; 21] мес. Продолжительный эффект терапии достигнут у двух пациентов: один из них получал абатацепт, другой — адалимумаб.

Обсуждение

Современное ведение больных ИЛП основано на ранней диагностике и активном лечении. В публикациях последних лет некоторые зарубежные авторы подвергают сомнению нозологическую самостоятельность ИЛП, мотивируя это тем, что при проведении дополнительных исследований и в ходе последующего наблюдения за 30 и 15 пациентами с ИЛП через 10 и 13 лет появляется возможность верифицировать причину ИЛП или заболевание, в рамках которого он развивается (панкреатический, цитофагический гистиоцитарный, α -1-антитрипсин-дефицитный панникулит и др.) [15, 16]. При всей своей целесообразности подобный подход представляет несколько преждевременным.

В нашем исследовании в течение 10 лет мы смогли подтвердить диагноз ИЛП лишь 67 из 687 больных с панникулитами. За аналогичный период времени (с 1965 по 1975 г.) Е.В. Вербенко диагностировала панникулит Вебера—Крисчена у 60 пациентов [1], что подтверждает орфанность и наличие данной патологии.

В нашей работе, как и в ряде других [1, 2, 4–6, 14, 19], выявлено преобладание женщин, при этом пик заболеваемости приходился на наиболее трудоспособный возраст (45–60 лет).

Выраженный клинический полиморфизм панникулита и отсутствие специфического лечения обуславливают обращаемость пациентов к врачам различных специальностей, что нередко приводит к позднему диагнозу и, следовательно, неадекватной тактике курации этих больных. При анализе таких данных диагноз ИЛП был подтвержден на догоспитальном этапе только у 16 (23,88%) больных. У каждого второго пациента в качестве направительного диагноза в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой фигурировала УЭ, что в определенной степени может быть объясне-

но общностью клинической картины этих заболеваний, особенно на начальном этапе.

Успех в диагностике ИЛП, в первую очередь, зависит от тщательно собранного анамнеза с указанием сведений о предшествующих заболеваниях, принимаемых лекарственных препаратах, фоновой патологии, а также от адекватной оценки клинической симптоматики, лабораторных показателей и выявления типичных морфологических изменений. Наиболее частыми предшествующими факторами у наших больных были хирургические вмешательства, ОРВИ и переохлаждение организма. Примечательно, что у 40 (59,70%) больных ИЛП развился в холодное время года. Наиболее частой сопутствующей патологией были КВЗ и эндокринологические заболевания, частота которых увеличивалась с возрастом.

В нашем исследовании мы выделили четыре формы ИЛП: узловатую, бляшечную, инфильтративную и мезентериальную.

Типичным проявлением ИЛП были узлы (95,53%) и лихорадка (71,64%), что в целом согласуется с описаниями, представленными в литературе [1, 2, 4–6, 10, 13–17, 19].

Суставной синдром у наших больных преимущественно характеризовался полиартралгиями и очень редко — артритом коленных и/или голеностопных суставов.

Терапия ИЛП не стандартизована и проводится, в основном, эмпирически. Как показывают данные литературы и наш собственный опыт, большинство лекарственных средств, которые применяются в ревматологии для лечения системных воспалительных заболеваний, эффективны только в отношении узловой или бляшечной формы ИЛП [6, 14, 21–23]. Инфильтративная форма, отличающаяся полиморфностью клинической картины и выраженной периферической воспалительной реакцией, представляет собой наиболее резистентный к терапии вариант ИЛП.

Учитывая предполагаемую ключевую роль провоспалительных цитокинов, в первую очередь ФНО α , имеются достаточно весомые основания считать, что ингибция последнего с помощью моноклональных антител при ИЛП, особенно при инфильтративной форме, может оказать значительно большее влияние на течение иммунопатологического процесса, чем ГК и цитостатики [11, 22–25]. В доступной литературе представлено несколько случаев успешного применения ингибиторов ФНО α при ИЛП, но все эти пациенты имели узловатую форму болезни [24, 25].

В настоящее время мы располагаем двумя наблюдениями успешного длительного применения абатацепта и адалимумаба у больных с инфильтративной формой ИЛП. В то же время мы столкнулись с достаточно высокой частотой «ускользания эффекта» у этих пациентов (71,5%), что, несомненно, свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения эффективности терапии.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало нозологическую самостоятельность ИЛП. Выявленный ряд корреляций клинических и лабораторных показателей активности процесса подтверждает принадлежность ИЛП к системным воспалительным заболеваниям соединительной ткани. Очевидна необходимость расширения знаний об этой патологии среди врачей и проведения дальнейших исследований с целью своевременной диагностики и поиска наиболее эффективных методов лечения ИЛП.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вербенка ЕВ, Беленький ГБ. О клинико-морфологической характеристике болезни Вебера—Крисчена. Вестник дерматологии и венерологии. 1971;(2):14-1 [Verbenka EV, Belen'kiy GB. To the clinical and morphological characteristics of Weber-Christian disease. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 1971;(2):14-1 (In Russ.)].
2. Diaz Cascajo C, Borghi S, Weyers W. Panniculitis: definition of terms and diagnostic strategy. *Am J Dermat*. 2000;22:530-49. doi: 10.1097/00000372-200012000-00009
3. Requena L, Yus ES. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:163-83. doi: 10.1067/mjd.2001.114736
4. Requena L, Yus ES. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:325-61. doi: 10.1067/mjd.2001.114735
5. Ter Poorten MC, Thiers BH. Panniculitis. *Dermatol Clin*. 2002;20(3):421-33. doi: 10.1016/S0733-8635(02)00008-6
6. 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(7):612-4. doi: 10.2169/internalmedicine.38.612
7. Lamprecht P, Moosig F, Adam-Klages S, et al. Small vessel vasculitis and relapsing panniculitis in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS). *Ann Rheum Dis*. 2004;63(11):1518-20. doi: 10.1136/ard.2003.016733
8. Крылов МЮ, Егорова ОН, Белов БС. Генетические аспекты панникулитов в российской популяции (пилотное исследование). Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):553-6 [Krylov MYu, Egorova ON, Belov BS. Genetic aspects of panniculitis in a Russian population: A pilot study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):553-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-553-556
9. Metha R, Gahlot GP, Das P, et al. Sclerosing mesenteric panniculitis in a young patient: common cause of diagnostic dilemma and treatment refractoriness. *Acta Gastroenterol Belg*. 2016;79(2):254-6.
10. Le Corguille M, Levy P, Nahon S, et al. Weber Christian syndrome due to pancreaticomesenteric fistula secondary to acute alcoholic pancreatitis: treatment with pancreatic sphincterotomy alone. *Gastroenterol Clin Biol*. 2003;27(6-7):660-2.
11. Miranda-Bautista J, Fernandez-Simon A, Perez-Sanchez I, Menchen L. Weber-Christian disease with ileocolonic involvement successfully treated with infliximab. *World J Gastroenterol*. 2015;21(17):5417-20. doi: 10.3748/wjg.v21.i17.5417
12. Laperuta P, Napolitano F, Di Crescenzo RM, et al. Idiopathic pleural panniculitis with recurrent pleural effusion not associated with Weber-Christian disease. *Open Med (Wars)*. 2016;11(1):394-8. doi: 10.1515/med-2016-0071
13. Platsidaki E, Kotsafti O, Kouris A, et al. Pfeiffer-Weber-Christian disease during pregnancy successfully treated with corticosteroids. *Ind J Dermatol*. 2016;61(5):581. doi: 10.4103/0019-5154.190136
14. Wang Y, Zhao J, Ji LL, et al. Weber-Christian disease present with lung nodules dramatically improved with corticosteroid therapy: one case report and literature review. *Int J Rheum Dis*. 2015. doi: 10.1111/1756-185X.12620
15. Panush RS, Yonker RA, Dlesk A, et al. Weber-Christian disease. Analysis of 15 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1985;(3):181-91. doi: 10.1097/00005792-198505000-00003
16. White JW, Winkelmann RK. Weber-Christian hfnniculitis: a review of 30 cases with this diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(1):56-62. doi: 10.1016/S0190-9622(98)70402-5
17. Егорова ОН, Белов БС, Раденска-Лоповок СГ и др. К проблеме дифференциальной диагностики панникулитов. Врач. 2014;(11):14-9 [Egorova ON, Belov BS, Radenska-Lopovok SG, et al. To the problem of differential diagnosis of panniculitis. *Vrach*. 2014;(11):14-9 (In Russ.)].
18. Муразян РИ, Панченков НР. Экстренная помощь при ожогах. Москва: Медицина; 1983. С. 63-4 [Murazyan RI, Panchenkov NR. *Ekstrennaya pomoshch' pri ozhogakh* [Emergency help for burns]. Moscow: Meditsina; 1983. P. 63-4 (In Russ.)].
19. Oliveira A, Rodrigues S, Jorge R, Crespo J. Weber-Christian disease: unknown etiology systemic panniculitis. *Acta Med Port*. 2010;23(6):1113-8.
20. Ковалева ОН, Амбросова ТН. Адипокины: биологические, патофизиологические и метаболические эффекты. Внутренняя медицина. 2009;3(15):18-26 [Kovaleva ON, Ambrosova TN. Adipokines: biological, pathophysiological and metabolic effects. *Vnutrennyaya Meditsina*. 2009;3(15):18-26 (In Russ.)].
21. Moulounguet I, Braun-Ardur P, Plantier F, et al. Lipoatrophic panniculitis in adults: treatment with hydroxychloroquine. *Ann Dermatol Venereol*. 2011;138(10):681-5. doi: 10.1016/j.annder.2011.05.017
22. Taverna JA, Radfar A, Pentland A, et al. Case reports: nodular vasculitis responsive to mycophenolate mofetil. *J Drugs Dermatol*. 2006;5(10):992-3.
23. Kirch W, Dührsen U, Ohnhaus EE. Therapy of Weber-Christian disease. *Dtsch Med Wochenschr*. 1985;110(46):1780-2. doi: 10.1055/s-2008-1069087
24. Al-Niaimi F, Clark C, Thorrat A, Burden A. Idiopathic lobular panniculitis: remission induced and maintained with infliximab. *Brit J Dermat*. 2009;161:691-2. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09295.x
25. Mavrikakis J, Georgiadis T, Fragiadakis 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):584-9. doi: 10.1016/j.survophthal.2010.05.001