

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ БЛЯШЕЧНОЙ ФОРМЫ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ПАННИКУЛИТА ВЕБЕРА–КРИСЧЕНА

О.Н. Егорова, Б.С. Белов, С.Г. Раденска-Лоповок, Е.Г. Сажина
ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Контакты: Ольга Николаевна Егорова onegorova@yandex.ru

Панникулиты – это группа гетерогенных воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением подкожной жировой клетчатки. Лечение панникулитов, в частности идиопатических, окончательно не разработано и проводится, как правило, эмпирически. В статье представлен случай успешного применения глюкокортикоидов в сочетании с азатиоприном при бляшечной форме панникулита Вебера–Крисчена.

Ключевые слова: идиопатический панникулит Вебера–Крисчена, преднизолон, азатиоприн

COMBINATION THERAPY OF THE PLAQUE FORM OF WEBER–CHRISTIAN IDIOPATHIC PANNICULITIS

O.N. Egorova, B.S. Belov, S.G. Radenska-Lopovok, Ye.G. Sazhina
Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Panniculitides are a group of heterogenic inflammatory diseases that involve the subcutaneous fat. Treatment for panniculitides, idiopathic ones in particular, has not been conclusively developed and is generally performed empirically. The paper describes a case successfully treated with glucocorticosteroids in combination with azathioprine for the plaque form of Weber–Christian panniculitis.

Key words: Weber–Christian idiopathic panniculitis, prednisolone, azathioprine

Введение

Идиопатический панникулит Вебера–Крисчена (ИПВК) (синонимы: спонтанный панникулит, идиопатический лобулярный панникулит и т. д.) – редкое и малоизученное заболевание, которое характеризуется рецидивирующими некротическими изменениями подкожной жировой клетчатки (ПЖК), а также поражением внутренних органов.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра ИПВК относится к системным поражениям соединительной ткани (M35.6). Чаще заболевают женщины в возрасте 20–50 лет.

Несмотря на длительный период изучения, в настоящее время нет единой концепции этиологии и патогенеза этой болезни. Предполагают иммунопатологическую природу заболевания, а факторами, провоцирующими его, могут быть травма, нарушения жирового обмена и эндокринной системы, поражение печени и поджелудочной железы, влияние препаратов брома и йода [1–4].

Выделяют 3 основные клинические формы заболевания: узловатую, бляшечную и инфильтративную [5]. 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. Бляшечная разновидность является результатом слияния отдельных узлов в плотноэластический бугристый конгломерат, цвет кожи над ним варьирует от розового до синюшно-багрового (рис. 1а). Инфильтративный вариант характеризуется возникновением флюктуации в зоне отдельных узлов или конгломератов ярко-красного или багрового цвета, вскрытие очага происходит с выделением желтой маслянистой массы.

Часто ИПВК сопутствуют лихорадка (до 41 °С), слабость, тошнота, рвота, снижение аппетита, полиартралгии, артрит и миалгии.

Несмотря на имеющиеся публикации [5–12], четкие показания и схемы терапии ИПВК на сегодняшний день отсутствуют.

Приводим описание клинического наблюдения.

Больная Б., 73 года, госпитализирована в ФГБУ НИИР РАМН в мае 2012 г. с жалобами на распространенные резко болезненные уплотнения на верхних и нижних конечностях и туловище, повышение температуры тела до 37,9 °С. Из анамнеза известно, что в 1998 г. выполнена экстирпация матки по поводу рака. После курса лучевой терапии (21 сеанс) появилось болезненное округлое уплотнение размером 2×2 см на левой ягодице. С 1998 по 2011 г. поражение кожи и ПЖК не прогрессировало, терапия не проводилась. В октябре–ноябре 2011 г. без

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ БЛЯШЕЧНОЙ ФОРМЫ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ПАННИКУЛИТА ВЕБЕРА–КРИСЧЕНА

О.Н. Егорова, Б.С. Белов, С.Г. Раденска-Лоповок, Е.Г. Сажина
ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Контакты: Ольга Николаевна Егорова onegorova@yandex.ru

Панникулиты – это группа гетерогенных воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением подкожной жировой клетчатки. Лечение панникулитов, в частности идиопатических, окончательно не разработано и проводится, как правило, эмпирически. В статье представлен случай успешного применения глюкокортикоидов в сочетании с азатиоприном при бляшечной форме панникулита Вебера–Крисчена.

Ключевые слова: идиопатический панникулит Вебера–Крисчена, преднизолон, азатиоприн

COMBINATION THERAPY OF THE PLAQUE FORM OF WEBER–CHRISTIAN IDIOPATHIC PANNICULITIS

O.N. Egorova, B.S. Belov, S.G. Radenska-Lopovok, Ye.G. Sazhina
Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Panniculitides are a group of heterogenic inflammatory diseases that involve the subcutaneous fat. Treatment for panniculitides, idiopathic ones in particular, has not been conclusively developed and is generally performed empirically. The paper describes a case successfully treated with glucocorticosteroids in combination with azathioprine for the plaque form of Weber–Christian panniculitis.

Key words: Weber–Christian idiopathic panniculitis, prednisolone, azathioprine

Введение

Идиопатический панникулит Вебера–Крисчена (ИПВК) (синонимы: спонтанный панникулит, идиопатический лобулярный панникулит и т. д.) – редкое и малоизученное заболевание, которое характеризуется рецидивирующими некротическими изменениями подкожной жировой клетчатки (ПЖК), а также поражением внутренних органов.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра ИПВК относится к системным поражениям соединительной ткани (M35.6). Чаще заболевают женщины в возрасте 20–50 лет.

Несмотря на длительный период изучения, в настоящее время нет единой концепции этиологии и патогенеза этой болезни. Предполагают иммунопатологическую природу заболевания, а факторами, провоцирующими его, могут быть травма, нарушения жирового обмена и эндокринной системы, поражение печени и поджелудочной железы, влияние препаратов брома и йода [1–4].

Выделяют 3 основные клинические формы заболевания: узловатую, бляшечную и инфильтративную [5]. 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. Бляшечная разновидность является результатом слияния отдельных узлов в плотноэластический бугристый конгломерат, цвет кожи над ним варьирует от розового до синюшно-багрового (рис. 1а). Инфильтративный вариант характеризуется возникновением флюктуации в зоне отдельных узлов или конгломератов ярко-красного или багрового цвета, вскрытие очага происходит с выделением желтой маслянистой массы.

Часто ИПВК сопутствуют лихорадка (до 41 °С), слабость, тошнота, рвота, снижение аппетита, полиартралгии, артрит и миалгии.

Несмотря на имеющиеся публикации [5–12], четкие показания и схемы терапии ИПВК на сегодняшний день отсутствуют.

Приводим описание клинического наблюдения.

Больная Б., 73 года, госпитализирована в ФГБУ НИИР РАМН в мае 2012 г. с жалобами на распространенные резко болезненные уплотнения на верхних и нижних конечностях и туловище, повышение температуры тела до 37,9 °С. Из анамнеза известно, что в 1998 г. выполнена экстирпация матки по поводу рака. После курса лучевой терапии (21 сеанс) появилось болезненное округлое уплотнение размером 2×2 см на левой ягодице. С 1998 по 2011 г. поражение кожи и ПЖК не прогрессировало, терапия не проводилась. В октябре–ноябре 2011 г. без



Рис. 1. Больная Б.: а – до лечения; б – через 5 мес лечения

видимой причины возникли болезненные уплотнения на передней брюшной стенке, в дальнейшем слившиеся в один конгломерат, отмечалось повышение температуры до 38,6 °С, потливость. В январе 2012 г. в результате обследования в стационаре по месту жительства были исключены постлучевой фиброз и саркома. В анализе крови: Hb 118 г/л, лейкоциты $4,3 \times 10^9$ /л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 57 мм/ч; биохимические показатели и общий анализ мочи – без патологии. Проведено иссечение инфильтрата в нижней трети брюшной стенки справа, назначена антибактериальная терапия (цефепим 2 г/сут в течение 10 дней). При морфологическом исследовании биоптата выявлена олеогранулема с признаками хронического воспаления. В марте 2012 г. развился рецидив множественных болезненных уплотнений на передней брюшной стенке, правой верхней конечности, левой голени, спине и левой ягодице, сопровождающийся ознобом, лихорадкой. В апреле 2012 г. при обследовании в стационаре: Hb 128 г/л, лейкоциты $3,5 \times 10^9$ /л, СОЭ 37 мм/ч, общий белок 77,3 г/л, аланин-аминотрансфераза (АлАТ) 29,0 ммоль/л, аспаратаминотрансфераза (АсАТ) 52,0 ммоль/л, С-реактивный белок 122 мг/л, ревматоидный фактор 10 Ед/мл, онкомаркеры (раково-эмбриональный антиген, СА-125, СА 19-9, альфа-фетопротейн и т. д.) – отрицательные. Больная консультирована онкологом и гематологом – патологии не выявлено. Диагностирована индуриативная эритема (панникулит?), назначен преднизолон в дозе 30 мг/сут. Пациентка направлена в ФГБУ НИИР РАМН для уточнения диагноза.

При поступлении состояние удовлетворительное; видимые слизистые оболочки обычного цвета; периферические лимфоузлы не увеличены. Распространенные болезненные (выраженность боли по визуально-аналоговой шкале – 60 мм) уплотнения багрового цвета на верхних

и нижних конечностях, туловище и левой ягодице размером 5×6 см и 15–20×20 см (рис. 1). В области уплотнений кожа и ПЖК в складку не собираются, «блюдеобразный» симптом положителен. Движения в суставах в полном объеме. Мышечная система без патологии. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень – у края реберной дуги, селезенка не увеличена. Симптом «поколачивания» по поясничной области отрицательный. Данные лабораторного обследования: Hb 127 г/л, лейкоциты $6,2 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы 4%, СОЭ 16 мм/ч, общий белок 69,3 г/л, АлАТ 45,6 ммоль/л, АсАТ 23,6 ммоль/л; щелочная фосфатаза 60,8 Ед/л, гамма-глутамилтрансфераза 57,0 Ед/л, альфа-амилаза 103,4 ммоль/л, липаза 85,6 ммоль/л, анти-ds-ДНК, криоглобулины, p-ANCA, c-ANCA, anti-SS-Ro/La, С3/С4, Scl-70, RNP-70 и ревматоидный фактор – отрицательные, С-реактивный белок 14,9 мг/л, АНФ-Нер2 1/320 sp. При исследовании иммунного статуса отмечено умеренное повышение CD3 (52,4%) и CD3-CD19+ (39,7%), ИЛ-8 (263 пг/мл) и фактора некроза опухоли α (11,9 пг/мл). При иммуногистохимическом исследовании сыворотки и мочи обнаружено незначительное увеличение количества поликлонального IgA (253 МЕ/мл при норме 250 МЕ/мл) и выявлены признаки минимальной диспротеинемии (альбумины – 54,4%, α 1-глобулин – 5,6%), патологической секреции не выявлено. Маркеры гепатитов (HBS Ag, anti-HCV), RW, вируса иммунодефицита человека не обнаружены. В общем анализе мочи патологии не выявлено. Проба Манту – 2 мм.

Электрокардиография: синусовый ритм, 90 уд/мин, отклонение электрической оси сердца влево, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Эхокардиография: уплотнение аорты, нарушение диастолической функции

миокарда обоих желудочков I степени, гипертрофия миокарда левого желудочка, незначительное уплотнение створок аортального и митрального клапанов, кальциноз фиброзного кольца митрального клапана.

Компьютерная томография органов грудной клетки: патологии не выявлено.

Гистологическое исследование биоптата кожи и ПЖК от февраля 2012 г.: в ПЖК выявлено большое количество липофагов. Отмечены очаги выраженной воспалительной лимфогистиоцитарной инфильтрации, на фоне которой имеются мелкие гранулемы из липофагов и гигантских многоядерных клеток (рис. 2).

Полученные данные позволили исключить системную красную волчанку, системную склеродермию, индуративный туберкулез. Диагностирован ИПВК хронического течения, бляшечная форма.

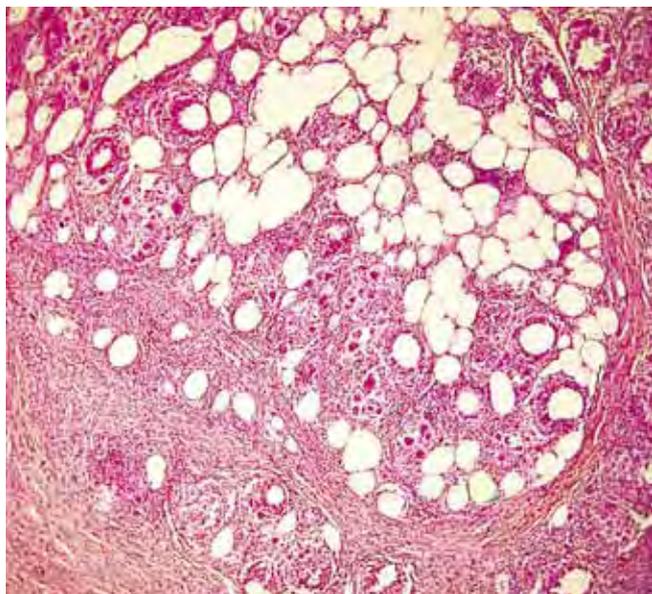
С учетом характера течения и умеренной активности заболевания продолжено лечение преднизолоном в дозе 30 мг/сут, назначены азатиоприн 100 мг/сут и этилметилгидроксипиридина сукцинат 375 мг/сут, локальная терапия на области уплотнений — 50 % диметилсульфоксид с бетаметазоном 40 мг 2 раза в день. Через 3 нед состояние пациентки значительно улучшилось: уплотнения уменьшились в размере до 10×15 см, нормализовались температура тела, показатели ферментов печени, АНФ-Нер2 и С-реактивного белка. Больная выписана под наблюдение ревматолога по месту жительства, рекомендовано продолжить прием преднизолона 30 мг/сут с постепенным снижением дозы до 20 мг/сут на фоне цитостатической и локальной терапии.

В октябре 2012 г. больная консультирована в ФГБУ НИИР РАМН. Не предъявляла активных жалоб. Диагноз

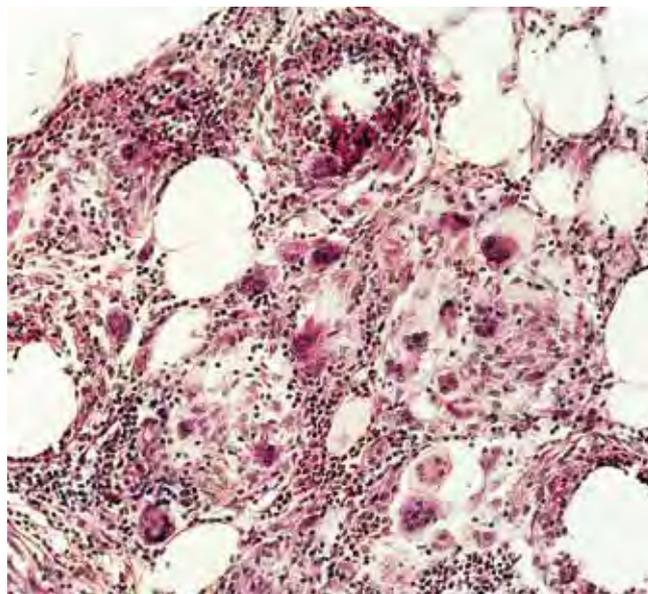
тот же. Данные лабораторного обследования — без патологии (Hb 125 г/л, СОЭ 5 мм/ч, лейкоциты $5,6 \times 10^9$ /л, С-реактивный белок 2,0 мг/л), при осмотре выявлены уплотнения на передней брюшной стенке размером 5×5 см (рис. 1б) и в области левой ягодицы размером 10×7 см, выраженность боли по визуально-аналоговой шкале — 0 мм, «блюдеобразный» симптом на правом бедре. При физикальном обследовании патологических изменений не обнаружено. С учетом положительной динамики рекомендовано снизить дозу преднизолона до 15 мг/сут и продолжить прием азатиоприна 100 мг/сут.

Обсуждение

В настоящее время в литературе обсуждаются возможности применения различных противовоспалительных и цитотоксических препаратов у больных ИПВК [5–12]. В представленном клиническом наблюдении продемонстрировано успешное применение глюкокортикоидов в средних дозах в сочетании с азатиоприном при бляшечной форме ИПВК. Однако в ряде ситуаций лечебные мероприятия при бляшечной и особенно инфильтративной формах ИПВК оказываются малоэффективными или неэффективными. Основная причина клинических неудач обусловлена задержкой в диагностике и, соответственно, поздно начатым лечением, к сожалению — иногда неадекватным (антибиотики, хирургические методы и т. д.) [5, 11, 12]. Решающее значение для верификации диагноза и назначения адекватной терапии имеет морфологическое исследование подкожных уплотнений, которое и было проведено у нашей пациентки.



а



б

Рис. 2. Гистологическая картина: а — граница дермы и ПЖК; фиброз соединительнотканых септ; воспаление клетчатки (×150); б — гранулемы из липофагов и гигантских многоядерных клеток (×250). Окрашивание гематоксилином и эозином

Следует отметить, что в современных условиях лечение панникулитов проводится большей частью эмпирически. Данное обстоятельство обусловлено неизвестными этиологиями и патогенезом заболевания, вариабельностью клинических проявлений, возможностью как длительных спонтанных ремиссий, так и быстро прогрессирующего, иногда молниеносного, течения болезни с летальным исходом. Поэтому накопление клинического опыта (вероятно, в рамках многоцентровых исследований, выполненных по единому дизайну) позволит приблизиться к пониманию сущности и разработке патогенетических методов терапии этого заболевания.

шего, иногда молниеносного, течения болезни с летальным исходом. Поэтому накопление клинического опыта (вероятно, в рамках многоцентровых исследований, выполненных по единому дизайну) позволит приблизиться к пониманию сущности и разработке патогенетических методов терапии этого заболевания.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Diaz Cascajo C., Borghi S., Weyers W. Panniculitis: definition of terms and diagnostic strategy. *Am J Dermatopathol* 2000;22(6):530–49.
2. Requena L., Yus E.S. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(2):163–83.
3. Requena L., Sanchez Yus E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(3):325–61.
4. Ter Poorten M.C., Thiers V.H. Panniculitis. *Dermatol Clin* 2002;20(3):421–33.
5. Вербенко Е.В. Клиника, дифференциальная диагностика и лечение спонтанного панникулита. Методические рекомендации. М., 1975.
6. Kirch W., Dührsen U., Hoensch H., Ohnhaus E. Cyclophosphamide-induced remission in Weber-Christian panniculitis. *Rheumatol Int* 1985;5(5):239–40.
7. Szyszmar B., Gwiedzinski Z. Treatment of recurrent panniculitis febrilis nonsuppurativa with methotrexate. *Przeg Dermatol* 1974;61(5):623–7.
8. Hotta T., Wakamatsu Y., Matsumura N. et al. Azathioprine-induced remission in Weber-Christian disease. *South Med J* 1981;74(2):234–7.
9. Pongratz G., Ehrenstein B., Hartung W. et al. A patient with Pfeifer-Weber-Christian disease-successful therapy with cyclosporin A: case report. *Musculoskelet Disord* 2010;11:18.
10. Baskan E.B., Saricaoglu H., Tunali S., Tolunay S. Effective treatment of relapsing idiopathic nodular panniculitis (Pfeifer-Weber-Christian disease) with mусophenolate mofetil. *J Dermatolog Treat* 2003;14(1):57–60.
11. Казакевич Е.В., Попов В.В., Липский В.Л., Шлаганова А.А. Случай синдрома Пфейфера-Вебера-Крисчена. *Клин мед* 1999; 77(10):54.
12. Мешков В.В., Васютин Ю.А., Вакулин Г.В. Наблюдение панникулита Пфейфера-Вебера-Крисчена, симулировавшего сепсис. *Клин хир* 2011;(5):67–8.