

Панникулиты в ревматологии: нерешенные вопросы

Савушкина Н.М., Егорова О.Н., Белов Б.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Панникулиты (Пн) — группа гетерогенных воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением подкожной жировой клетчатки и нередко опорно-двигательного аппарата и внутренних органов. Анализ данных литературы свидетельствует о том, что до сих пор отсутствуют исследования, проведенные на единой крупной когорте пациентов с различными формами Пн, с дальнейшим тщательным отслеживанием исходов заболевания на протяжении нескольких лет. Отдельными авторами до сих пор ставится под сомнение нозологическая самостоятельность Пн Вебера—Крисчена. Остаются открытыми вопросы лечения Пн в целом и их конкретных форм. Отсутствие общепринятых стандартных методов лечения независимо от формы Пн диктует необходимость проведения клинических испытаний различных схем терапии *in vivo* с сопоставлением течения и исходов заболевания. Чрезвычайно важны распознавание возможных предикторов рецидива при различных формах Пн и оценка отдаленных результатов лечения, поскольку наряду с анализом эффективности различных схем терапии может быть получена ценная информация о различных факторах, значимо влияющих на прогноз заболевания.

Ключевые слова: панникулиты; исходы; причины рецидивов; методы лечения.

Контакты: Наталья Михайловна Савушкина; savushkinanm@mail.ru

Для ссылки: Савушкина НМ, Егорова ОН, Белов БС. Панникулиты в ревматологии: нерешенные вопросы. Современная ревматология. 2016;10(3):5–10.

Panniculitis in rheumatology: Unresolved issues

Savushkina N.M., Egorova O.N., Belov B.S.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

*Panniculitis (PN) is a group of heterogeneous inflammatory diseases characterized by involvement of the subcutaneous fat and frequently locomotor system and viscera. An analysis of the literature suggests that so far there are no studies using a uniform large cohort of patients with different types of PN and further carefully tracking their outcomes over several years. Some authors still question the nosological independence of Weber—Christian PN. The issues of treatment in general and its specific forms remain open. The lack of conventional treatments, regardless of the form of PN, necessitates *in vivo* clinical trials of various regimens, by comparing the course and outcomes of the disease. Recognizing the possible predictors of a relapse in various forms of PN and assessing the long-term results of treatment are of supreme importance since, along with an analysis of the efficiency of different therapy regimens, valuable information on diverse factors that significantly influence the prognosis of the disease can be obtained.*

Keywords: panniculitis; outcomes; causes of recurrences; treatment options.

Contact: Natalia Mikhailovna Savushkina, savushkinanm@mail.ru

For reference: Savushkina NM, Egorova ON, Belov BS. Panniculitis in rheumatology: Unresolved issues. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(3):5–10.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-3-5-10>

Под панникулитами (Пн) понимают группу гетерогенных воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением подкожной жировой клетчатки (ПЖК), при этом нередко в процесс вовлекаются опорно-двигательный аппарат и внутренние органы. Впервые «синдром очаговой дистрофии» ПЖК с локализацией узлов на щеках, молочных железах, верхних и нижних конечностях, сопровождавшийся прогрессирующей слабостью, описал в 1892 г. V. Pfeifer. В 1894 г. M. Rotmann сообщил об аналогичных изменениях на нижних конечностях и груди без поражения внутренних органов. В России первые описания подобных изменений ПЖК в виде узлов, возникающих на местах инъекций камфоры у больных тифом, принадлежат А.И. Абрикосову и относятся к периоду Гражданской войны. Несколько позже В.Г. Гаршин отмечал появление аналогичных узлов не только в местах инъ-

екций масляных растворов камфоры, но и на других участках кожи. В ходе дальнейших наблюдений было показано, что узлы возникали у больных спустя несколько месяцев, а иногда и лет после сыпного тифа и локализовались на участках кожи, не связанных с инъекциями. Эти «опухолевидные узелковые разрастания грануляционной ткани, рассасывающей жир», G. Henschen и А.И. Абрикосов назвали «олеогранулемой». Через несколько лет А.И. Абрикосов разработал классификацию олеогранулем, которая была схожей с классификациями Пн, появившимися позже. Непосредственно термин «панникулит» впервые предложил J. Salin в 1911 г. [1–6].

Строение ПЖК и патофизиология развития Пн

Жировая ткань состоит из жировых долек, которые содержат жировые клетки (липоциты). Дольки отделены друг

Л Е К Ц И Я

от друга тонкими соединительнотканными перегородками (септами), состоящими в основном из волокон коллагена и ретикулярных волокон. Как правило, одна артериола кровоснабжает одну дольку. Артериола делится на несколько капилляров, которые окружают липоциты. Капилляры и жировые клетки находятся в тесном взаимодействии друг с другом. Конечной целью кровоснабжения жировой ткани является долька. Васкулит крупных сосудов, вовлекающий и сосуды септ, как правило, сопровождается незначительным воспалением жировой дольки, но, если васкулит затрагивает мелкие кровеносные сосуды, это приводит к обширному некрозу адипоцитов и появлению плотного воспалительного инфильтрата. Существуют разные мнения по поводу лимфатических сосудов в ПЖК. По мнению T.J. Ryan и S.V. Cunn [7], септы лишены лимфатических сосудов и резидентных макрофагов, что проявляется в «бракованном» механизме элиминации и способствует замедлению циркуляции. Увеличение капиллярной проницаемости может сопровождаться очаговым скоплением лейкоцитов и в ряде случаев нарастанием концентрации циркулирующих иммунных комплексов. Наиболее важная причина повышения проницаемости капилляров – повышение венозного давления и венозная застой. Этим фактом объясняется преимущественная локализация Пн на нижних конечностях. ПЖК на передней поверхности голени особенно уязвима из-за нехватки «массажного» эффекта. Определенная роль в патогенезе Пн принадлежит нарушению процессов перекисного окисления липидов. При этом в органах и тканях происходит накопление высокоактивных промежуточных продуктов окисления, которые подавляют активность ряда ферментов и нарушают проницаемость клеточных мембран, что приводит к дегенерации клеточных структур и цитолизу [5].

Этиология и патогенез

Наиболее важными этиологическими причинами возникновения Пн являются инфекции – бактериальные, вирусные, грибковые или паразитарные. Другие причины включают аутоиммунные заболевания, лимфогранулематоз, лейкоз и т. д. 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 α (ФНО α). Последний считают ключевым цитокином, участвующим в развитии заболевания [8]. Дефицит α 1-антитрипсина также может приводить к поражению ПЖК. Немецкими исследователями выявлена мутация гена *ФНО1А (R92Q, T50M)* в ассоциации с повышенными титрами сывороточного ФНО α при идиопатическом лобулярном Пн [9]. Предполагается активное участие иммунокомпетентных клеток в поддержании гуморального иммунного ответа и в реакции клеточно-опосредованного цитолиза при Пн [10]. Имеются данные о роли CD95-индуцированного апоптоза, опосредованного повышением уровня провоспалительных цитокинов интерферона γ и ФНО α [11].

Классификация

В настоящее время единая общепринятая классификация Пн отсутствует. Впервые попытка упорядочить имеющиеся данные была предпринята испанскими дерматологами L. Requena и E.S. Yus в 2001 г. Авторы предложили группировать Пн в соответствии с этиологией и гистоморфологической картиной [6, 12]. В зависимости от преимущественного вовлечения в процесс тех или иных структур ПЖК (септы/дольки) все Пн были разделены на септальные (СПн) и лобулярные (ЛПн). Обе указанные формы могут протекать с поражением мелких сосудов (васкулитом) и без такового. Существуют и другие схемы классификации Пн. Так, M.C. Ter Poorten и V.H. Thiers [13] выделяют четыре подгруппы Пн: 1–2) СПн с васкулитом и без него; 3) ЛПн без васкулита; 4) ЛПн с васкулитом и постстероидный Пн. В 2004 г. J.P. Callen [14] предложил свою схему классификации с выделением четырех подгрупп: 1) СПн; 2) ЛПн; 3) смешанный септально-лобулярный Пн, к которому относится волчаночный Пн, и 4) Пн с васкулитом, который в свою очередь подразделяется на три подгруппы в зависимости от размеров поражаемых сосудов – мелкие, средние, крупные.

Узловая эритема (УЭ)

Наиболее типичным представителем СПн, протекающего преимущественно без васкулита, является УЭ. Пик заболеваемости приходится на возраст от 18 до 34 лет. Половые и возрастные различия варьируют в зависимости от этиологии и расы; женщины страдают чаще, чем мужчины, соотношение мужчин и женщин составляет 1:4 [15, 16]. В настоящее время самой частой причиной УЭ у детей является стрептококковая инфекция, у взрослых – стрептококковая инфекция и саркоидоз [6, 17–19]. УЭ может встречаться в ассоциации с некоторыми системными заболеваниями, являться следствием лекарственной терапии или быть идиопатической. Частота идиопатической УЭ варьирует от 5 до 45% [15, 20].

Клинически УЭ характеризуется болезненными узелками, которые, как правило, симметричны и локализуются преимущественно на разгибательной поверхности голени, часто сопровождаются лихорадкой и разрешаются без последствий. Отдельные узлы сохраняются до 2 нед, возможно появление новых очагов в течение 3–6 нед. Артралгии возникают более чем у 50% пациентов во время острой фазы болезни, а затем полностью проходят.

УЭ при синдроме Лефгрена (СЛ)

В настоящее время саркоидоз является одной из основных причин УЭ в России. Частота его ассоциации с УЭ в различных регионах составляет 11–65% [21]. Сочетание УЭ с двусторонней прикорневой лимфаденопатией, поражением суставов и лихорадкой получило название «синдром Лефгрена». Одной из возможных причин развития УЭ, ассоциированной с саркоидозом, может быть отсутствие TNF АП аллели [22]. В другом исследовании была продемонстрирована роль активатора -174G>C полиморфизма гена *ИЛ6* как возможного фактора риска развития саркоидоза [23]. Стоит отметить, что СЛ является клинической ситуацией, когда достоверный диагноз саркоидоза может быть поставлен без патоморфологического исследования. Этот остро протекающий вариант заболевания имеет ряд особенностей: 1) клинические признаки поражения бронхолегочной системы (одышка, кашель, боль в грудной клетке); 2) выраженные артралгии и периартикулярные изменения, преимущественно голеностопных суставов; 3) интенсивный отек нижних конечностей, часто предшествующий появлению

Л Е К Ц И Я

УЭ; 4) преимущественная локализация УЭ на всех поверхностях голени, над коленными суставами, в области бедер и предплечий; 5) крупные размеры элементов УЭ (>2 см в диаметре) нередко с тенденцией к слиянию; 6) преимущественно благоприятный прогноз [24, 25].

УЭ в ассоциации с инфекциями

Как указывалось выше, бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА) является одной из основных причин развития острой УЭ, особенно у детей [15, 26]. Обычно УЭ развивается через 2–3 нед после острого тонзиллита. В крови выявляются повышенные титры антистрептолизина О, хотя при культуральном исследовании БГСА, как правило, не определяется. Хотя УЭ нередко развивается после А-стрептококковой инфекции и протекает с суставным синдромом, сердечная патология в форме эндокардита или эндомиокардита у таких пациентов не выявляется. Не усугубляется тяжесть клапанной патологии и при возникновении УЭ у больных с ревматическими пороками сердца. Таким образом, в целом не отрицая возможности развития данного синдрома у больных с достоверным ревматическим анамнезом, следует подчеркнуть, что УЭ не является отражением активности ревматического процесса и не характерна для острой ревматической лихорадки как таковой. Другими часто выявляемыми этиологическими факторами УЭ могут быть вирусы, микоплазма, хламидии, иерсинии, туберкулезная инфекция и простейшие.

УЭ при беременности

Одной из возможных причин возникновения УЭ является беременность. По данным литературы, УЭ диагностируется у беременных в 1,9–10,9% случаев, чаще в I триместре [27–31]. Причины развития УЭ во время беременности полностью не установлены. Предполагают связь УЭ с иммунными механизмами, обусловленными гормональными изменениями и/или активацией сопутствующих хронических заболеваний [32–34]. Длительное время в литературе обсуждалась роль эстрогенов при этой патологии [28]. Однако накопленный экспериментальный материал позволил предположить, что ведущую роль в патогенезе УЭ играют изменения концентрации прогестерона или соотношения между эстрогенами и прогестероном [29, 30]. Другие данные показывают, что УЭ является результатом воздействия иммунных комплексов на эпидермис и стенки сосудов [34]. Неясно, как именно иммунные комплексы влияют на патогенез УЭ, но возможно, они вызывают повреждение ткани путем активации системы комплемента и развития клеточной инфильтрации тканей с выходом медиаторов воспаления [35].

Липодерматосклероз (ЛДС)

Довольно часто в повседневной практике ревматолога встречается ЛДС, характеризующийся дегенеративно-дистрофическими изменениями ПЖК, возникающими чаще у женщин среднего возраста на фоне хронической венозной недостаточности. ЛДС проявляется формированием уплотнений на нижней трети голени(ей), чаще в области медиальной лодыжки с последующей индурацией, гиперпигментацией кожи и атрофией ПЖК. В дальнейшем при отсутствии лечения венозной патологии возможно формирование трофических язв. В классификации В.С. Савельева (2001) ЛДС относится ко 2-му классу хронической венозной недо-

статочности [36], а в Международной классификации хронических заболеваний вен нижних конечностей (СЕАР) — к 4-му классу. С учетом специфической гистологической картины ЛДС также относится к Пн. Термин «склерозирующий панникулит» был предложен с целью более точно отразить истинную природу заболевания [37].

Идиопатический панникулит Вебера–Крисчена (ИП)

ИП — редкое малоизученное заболевание из группы диффузных болезней соединительной ткани. Характеризуется рецидивирующим поражением ПЖК, нередко протекает с вовлечением внутренних органов и рассматривается как клиничко-патоморфологический вариант ЛПн. Наибольшее число наблюдений (60 больных) в нашей стране принадлежит Е.В. Вербенко, которая выделила основные клинические формы заболевания. Основным симптомом ИП являются узлы, расположенные в ПЖК на разной глубине, как правило, множественные, 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 атрофии ПЖК, в которых иногда откладываются соли кальция. В зависимости от формы узла ИП подразделяют на узловатый, бляшечный и инфильтративный [3, 5]. В некоторых случаях развитию ИП предшествуют лихорадка (до 41°C), слабость, тошнота, рвота, снижение аппетита, полиартралгии, артриты и миалгии.

Лечение и исходы отдельных видов Пн

На сегодняшний день в литературе имеются единичные публикации, посвященные исходам отдельных видов Пн. Так, В. Теjera Segura и соавт. [38] провели ретроспективное исследование, в ходе которого оценивали клинические характеристики, лечение и исход болезни у 80 пациентов с СЛ, наблюдавшихся в двух университетских больницах Барселоны и Пондеведры с 1984 по 2013 г. Ремиссия в первые 2 года после установления диагноза и инициации терапии наблюдалась у 70 (87,5%) больных. У 14 (17%) пациентов возник рецидив, из них 7 получали лечение глюкокортикоидами (ГК), 3 — нестероидными противовоспалительными препаратами, остальные не лечились. Среднее время с момента установления диагноза до развития рецидива составило 50 мес. Ни один пациент на момент рецидива терапию не получал. Эволюция процесса у пациентов с I и II стадиями саркоидоза не различалась. И.Ю. Визель и соавт. [39] представили результаты 10-летнего наблюдения за 83 больными с гистологически верифицированным саркоидозом. Установлено, что в 47% случаев наступила полная ремиссия. Отрицательно влияли на прогноз внелегочные проявления саркоидоза, применение системных ГК в разных стадиях болезни (особенно в I стадии и при СЛ), положительная реакция на туберкулин, применение противотуберкулезных препаратов. Неблагоприятными факторами, обуславливающими рецидивирующее течение, были II стадия саркоидоза, применение системных ГК у больных с СЛ, а также противотуберкулезных препаратов, исходно сниженный индекс объема форсированного выдоха за 1 с/форсированной жизненной емкости легких, уменьшение количества лимфоцитов в периферической крови.

Несмотря на множество публикаций об УЭ, ассоциированной с инфекцией, ни в одной из них не прослежено те-

Л Е К Ц И Я

чение заболевания на протяжении нескольких лет и не указаны причины возможного рецидива. Так, S. Bohn и соавт. [40] в ретроспективном исследовании проанализировали 112 пациентов с УЭ, получавших лечение в отделении дерматологии Университетского госпиталя Базеля (Швейцария) с 1983 по 1993 г. В 77% случаев УЭ претерпела обратное развитие через 7 нед, наибольший период регресса составил 18 нед. Более полная информация об исходах УЭ в данной работе отсутствует. В библиографической системе PubMed мы не встретили публикаций, посвященных факторам риска рецидива и оценке лечения при УЭ.

Аналогичная ситуация наблюдается и при УЭ, развивающейся в период гестации. Несмотря на разнообразие лекарственных средств, применяемых для лечения УЭ при беременности [41–44], многие вопросы до настоящего времени остаются нерешенными, спорными и требуют дальнейшего изучения. Так, недостаточно оценено влияние УЭ на течение и исходы гестации. Не всегда удается верифицировать причину УЭ у беременных, что приводит к назначению неадекватного лечения или отсутствию такового. Не разработаны вопросы ранней диагностики перинатальных осложнений и неблагоприятных исходов гестации при УЭ.

Полагают, что ЛДС связан с хронической венозной недостаточностью. Нарушения фибринолиза, чрезмерная протеолитическая активность матриксных металлопротеиназ и повышение уровня ИЛ8 могут стать причинами данного состояния [45]. В связи с этим лечение ЛДС затруднено, а отдельные препараты в клинических испытаниях показали различную эффективность. При лечении пентоксифиллином было выявлено снижение агрегации тромбоцитов, уровня фибриногена, а также продукции цитокинов с ингибированием лейкоцитарно-эндотелиальной клеточной реакции [46]. S. Kalia и J.P. Dutz [47] сообщают о возможном уменьшении продукции провоспалительных цитокинов и влиянии на синтез матриксных металлопротеиназ при лечении аминохинолиновыми препаратами J. Jorizzo и соавт. [37] применяли различные препараты у 6 больных с ЛДС, в том числе гидроксихлорохин у 1 и пентоксифиллин у 2 пациентов, однако клинического улучшения в этих случаях не наблюдали. Никакой информации о дозе и продолжительности лечения для указанных препаратов в работе не представлено. С. Choonhakarn и S. Chaowattanapanit [48] сообщили о 32 пациентах с ЛДС, которые получали только гидроксихлорохин (максимальная доза <6,5 мг/кг/сут) и пентоксифиллин (1200 мг/сут). Полное исчезновение боли, оцениваемой с помощью визуальной аналоговой шкалы, отмечено у 13 из 30 пациентов. Отек и эритема полностью регрессировали в 14 из 15 и 24 из 28 случаев соответственно. Язвы зажили во всех 3 случаях. У 4 пациентов отмечена полная клиническая ремиссия. У 2 пациентов через 7 и 12 мес после прекращения лечения развился рецидив заболевания, сопровождавшийся отеком, покраснением и болью. На сегодняшний день отсутствуют работы с описанием факторов риска рецидива ЛДС и взаимосвязи между рецидивом и проводимой терапией.

Еще сложнее обстоит дело с ИП. При узловатой или бляшечной формах целесообразно назначение ГК в средних дозах в сочетании с цитостатическими препаратами – циклофосфаном, метотрексатом, азатиоприном. Имеются отдельные публикации, посвященные успешному примене-

нию этих препаратов [49–52], однако четкие показания, дозы и схемы терапии не приводятся. Большие трудности возникают при лечении инфильтративной формы ИП. В таких случаях даже терапия высокими дозами ГК в комбинации с цитостатическими препаратами далеко не всегда приводит к успеху. Учитывая предполагаемую ключевую патогенетическую роль провоспалительных цитокинов (в первую очередь ФНО α), есть основания полагать, что их ингибирование при помощи моноклональных антител могло бы оказать значительно большее влияние на патофизиологический процесс при ИП по сравнению с терапией ГК и цитостатиками. В литературе имеется несколько описаний отдельных случаев успешного применения ингибиторов ФНО α при этой патологии. Так, P. Lamprecht и соавт. [53] наблюдали 2 пациентов с ИП, ассоциированным с мутацией гена *TNFRSF1A*. В одном случае терапия солями золота, колхицином, метотрексатом, лефлуномидом и азатиоприном не давала положительного клинического эффекта. При назначении этанерцепта в дозе 25 мг подкожно 2 раза в неделю состояние пациента стабилизировалось. В другом случае не удавалось снизить суточную дозу ГК, составлявшую 50 мг, так как это приводило к обострению процесса. Назначение этанерцепта в дозе 50 мг/нед позволило добиться клинической и лабораторной ремиссии. F. Al-Niaimi и соавт. [54] безуспешно применяли ГК (перорально и в виде пульс-терапии) с циклофосфаном. Трехкратное применение инфликсимаба в дозе 5 мг/кг (0-я, 2-я и 6-я неделя) в сочетании с ГК (10 мг/сут) позволило нормализовать лабораторные показатели активности и уменьшить клинические проявления заболевания. Стойкая ремиссия отмечалась в течение 14 мес. Отдельные сообщения о когортах больных с ЛПн поступали из клиники Мейо в Миннесоте. J.W. White и R.K. Winkelmann [55] проанализировали исходы у 30 пациентов, которым с 1960 г. ставили диагноз «идиопатический панникулит Вебера–Крисчена». Период наблюдения составил 10 лет и более. Как показал ретроспективный анализ, у 12 пациентов клинико-морфологическая картина соответствовала УЭ, 6 пациентов имели флебит или постфлебитический синдром. Фасциальный Пн диагностирован у 5 пациентов, посттравматический Пн – у 3, цитогигантский гиастоцитарный Пн, лимфома и лейкокемия – по 1 случаю. При гистоморфологическом исследовании установлено, что во всех случаях в патологический процесс были вовлечены жировые дольки, в 19 биоптатах отмечалась липофагия. На основании проведенного исследования авторы поставили под вопрос наличие ИП и призвали проводить более тщательный диагностический поиск.

Таким образом, в литературе отсутствуют описания факторов риска рецидива и исходов даже у немногочисленных групп больных с диагнозом «идиопатический панникулит Вебера–Крисчена», не проанализированы результаты применения различных схем терапии при этой болезни. Ставится под сомнение нозологическая самостоятельность ИП с учетом того, что при проведении дополнительных обследований и в ходе последующего наблюдения появляется возможность верифицировать причину Пн или заболевания, в рамках которого он развивается. Как сказал Гиппократ, ничто не происходит без причины. Тем не менее современная клиническая практика и наш собственный опыт свидетельствуют о том, что у пациента с вышеописанной клинической симптоматикой ИП (в том числе при ин-

Л Е К Ц И Я

филтративной форме) причину болезни нередко практически невозможно установить даже с применением всех доступных методов исследования. В то же время не подлежит сомнению то, что разработка и внедрение новых высокотехнологических методик обследования больных позволят в будущем выявлять причину ИП значительно чаще, чем в настоящее время.

З а к л ю ч е н и е

Анализ доступной литературы свидетельствует о том, что, несмотря на накопленные знания о каждом конкретном виде Пн, до сих пор отсутствуют исследования единой крупной когорты пациентов с различными видами Пн и дальнейшим тщательным отслеживанием исходов данного заболевания на протяжении нескольких лет.

Остаются открытыми вопросы лечения Пн в целом и конкретных его форм. Так, в настоящее время ни один лекарственный препарат не одобрен регуляторными органами здравоохранения (например, FDA в США) для лечения больных саркоидозом. В каждом конкретном случае врач принимает самостоятельное решение о назначении той или иной терапии. Известно широкое применение ГК при саркоидозе в целом и при СЛ в частности. Федеральные клинические согласительные рекомендации 2014 г. также предполагают применение гидроксихлорохина и цитостатических препаратов в зависимости от стадии и характера процесса. Однако до сих пор не проводилось исследований, посвященных сопоставлению отдаленных результатов применения различных схем терапии у таких пациентов.

Аналогичная ситуация наблюдается при УЭ у беременных. В последние годы все больше пациенток приходят на

прием к ревматологу с вопросами: «Не повредит ли УЭ плоду, не повлечет ли за собой нежелательных последствий? Стоит ли сохранять беременность? Если да, не повредит ли назначенная терапия ребенку?» Ответы на эти вопросы неизвестны, так как отсутствуют данные каких-либо исследований даже немногочисленных групп этих пациенток.

По-прежнему остаются неизученными особенности течения отдельных видов Пн и связь возникновения рецидивов с различными факторами. Немногочисленные сообщения, посвященные данной проблеме, в основном относятся к УЭ в рамках СЛ, в то время как о других формах Пн информации нет. Разработка данного раздела представляется весьма важной в практическом аспекте, так как это позволит в ближайшем будущем создать надежные прогностические алгоритмы.

Таким образом, можно констатировать, что на сегодняшний день отсутствуют исследования исходов Пн, проведенные на многочисленных когортах больных. В единичных работах приведены факторы риска для отдельных видов Пн, однако до сих пор нет их комплексной оценки. Исходы некоторых форм Пн по-прежнему не освещены. Отсутствие общепринятых стандартных методов лечения любых видов Пн диктует необходимость проведения клинических испытаний различных схем терапии этого заболевания *in vivo* с сопоставлением течения и исходов. Распознавание возможных предикторов рецидива при различных формах Пн и оценка отдаленных результатов лечения представляются чрезвычайно важными, поскольку наряду с анализом эффективности различных схем терапии может быть получена ценная информация о разнообразных факторах, влияющих на прогноз заболевания.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Иванов ОЛ. Кожные и венерические болезни. Москва: Шико; 2006. С. 170-4. [Ivanov OL. *Kozhnyye i venericheskie bolezni* [Skin and venereal disease]. Moscow: Shiko; 2006. P. 170-4].
2. Фитцпатрик ТБ, Бернард ДР. Кожные повреждения, имеющие общемедицинское значение. В кн.: Браунвальд Е, редактор. Внутренние болезни. Книга 2. Москва: Медицина; 1999. С. 67-82. [Fittspatrik TB, Bernard DR. Skin lesions that have medical value. In: Braunval'd E, editor. *Vnutrennie bolezni*. [Internal diseases]. Book 2. Moscow: Medicine; 1999. P. 67-82.].
3. Diaz Cascajo C, Borghi S, Weyers W. Panniculitis: definition of terms and diagnostic strategy. *Am J Dermatopathol*. 2000 Dec; 22(6):530-49.
4. Беренбейн БА, Студнищина АА. Дифференциальная диагностика кожных болезней. Москва: Медицина; 1989. С. 432-59. [Berenbeyn BA, Studnitsina AA. *Differentsial'naya diagnostika kozhnykh bolezney* [Differential diagnosis of skin diseases]. Moscow: Medicine; 1989. P. 432-59.].
5. Вербенко ЕВ. Спонтанный панникулит. В кн.: Скрипкин ЮК, редактор. Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей. Москва: Медицина; 1995. P. 399-410. [Verbenko EV. Idiopathic panniculitis: immunological aspects. In: *VII Natsional'nyi kongress terapevtov: Sb. tez.* [VII national Congress of the therapists: theses]. Moscow; 2012. P. 75-6.].
6. Requena L, Yus ES. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001 August; 45(2):163-83. doi: 10.1067/mjd.2001.114736.
7. Ryan TJ, Curri SB. Cutaneous Adipose Tissue. *Dermatology Clinics*. Philadelphia: JB Lippincott; 1989. Vol. 7. P. 107-19.
8. 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.
9. 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 Nov; 63(11):1518-20. doi: 10.1136/ard.2003.016733.
10. Егорова ОН, Белов БС, Савушкина НМ. Панникулит: иммунологические аспекты. В кн.: VII Национальный конгресс терапевтов: Сб. тез. Москва; 2012. С. 75-6. [Egorova ON, Belov BS, Savushkina NM. Panniculitis: immunological aspects. In: *VII Natsional'nyi kongress terapevtov: Sb. tez.* Moscow; 2012. P. 75-6.].
11. Fischer-Posovszky P, Hebestreit H, Hofmann AK, et al. Role of CD95-mediated adipocyte loss in autoimmune lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Mar; 91(3):1129-35.
12. Requena L, Yus ES. Panniculitis Part II: mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol September 2001*; 45(3): 325-64. doi: 10.1067/mjd.2001.114735.
13. Ter Poorten MC, Thiers BH. *Panniculitis*. *Dermatol Clin*. 2002 Jul; 20(3):421-33.
14. Callen JP. Panniculitis. In: Isenberg DA, Maddison PJ, Woo P, et al, editors. *Oxford Text Book of Rheumatology*. Oxford: Oxford University Press; 2004. P. 1031-5.
15. Mert A, Ozaras R, Tabak F, et al. Erythema nodosum: an experience of 10 years. *Scand J Infect Dis*. 2004; 36:424-7. doi: 10.1080/00365540410027184.
16. Pink A, Barker J. Erythema nodosum. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2012 Apr; 73(4):C50-2.
17. Kisacik B, Onat AM, Pehlivan Y. Multiclinical experiences in erythema nodosum: rheumatology clinics versus dermatology and infection diseases clinics. *Rheumatol Int*. 2013; 33(2):315-8.

ЛЕКЦИЯ

doi: 10.1007/s00296-012-2413-5.

18. Puavilai S, Sakuntabhai A, Sriprachaya-Anunt S, et al. Etiology of erythema nodosum. *J Med Assoc Thai.* 1995;78(2):72-5.
19. Hassink RI, Pasquinelli-Egli CE, Jacomella V, et al. Conditions currently associated with erythema nodosum in Swiss children. *Eur J Pediatr.* 1997 Nov;156(11):851-3.
20. Моисеев СВ, Корнев БМ. Узловатая эритема: ревматизм или саркоидоз? Новый медицинский журнал. 1996;(1-2):8-10. [Moiseev SV, Kornev BM. Erythema nodosum: rheumatic disease or sarcoidosis? *Novyi meditsinskii zhurnal.* 1996;(1-2):8-10. (In Russ.)].
21. Вермель АЕ. Узловатая эритема в клинике внутренних болезней. Клиническая медицина; 2004;(4):4-9. [Vermel' AE. Erythema nodosum in the clinic of internal diseases. *Klinicheskaya meditsina.* 2004;(4):4-9. (In Russ.)].
22. Labunski S, Posern G, Ludwig S, et al. Tumour necrosis factor-alpha promoter polymorphism in erythema nodosum. *Acta Derm Venereol.* 2001 Jan-Feb;81(1):18-21. doi: 10.1080/00015550116912.
23. Maver A, Medica I, Salobir B, et al. Polymorphisms in genes coding for mediators in the interleukin cascade and their effect on susceptibility to sarcoidosis in the Slovenian population. *Int J Mol Med.* 2007 Sep;20(3):385-90. doi: 10.3892/ijmm.20.3.385.
24. Mana J, Gomez-Vaquero C, Montero A, et al. Lofgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. *Am J Med.* 1999;107(3):240-5.
25. Шмидт ЕИ, Адамович ВН. Узловатая эритема у больных саркоидозом. В кн.: Республиканский сборник научных трудов: Проблемы диагностики и лечения ревматических заболеваний. Москва; 1998. С. 75-9. [Shmidt EI, Adamovich VN. Erythema nodosum in patients with sarcoidosis. In: *Respublikanskiy sbornik nauchnykh trudov: Problemy diagnostiki i lecheniya revmaticheskikh zabolevaniy.* [The Republican collection of scientific articles: Problems of diagnosis and treatment of rheumatic diseases]. Moscow; 1998. P. 75-9.].
26. Шапошников ОК. Хроническая узловатая эритема. Ленинград: Медицина; 1971. С. 101 [Shaposhnikov OK. *Khronicheskaya uzlovataya eritema* [Chronic erythema nodosum]. Leningrad: Medicine; 1971. P. 101.].
27. Papagrigraki A, Gisondi P, Rosina P, et al. Erythema nodosum; etiological factors and relapses in a retrospective cohort study. *Eur J Dermatol.* 2010; 20(6):773-7. doi: 10.1684/ejd.2010.1116.
28. Salvatore M, Lynch P. Erythema nodosum, estrogens, and pregnancy. *Arch Dermatol.* 1980 May;116(5):557-8.
29. Yang S, Han K, Cho K, et al. Development of erythema nodosum in the course of estrogen replacement therapy. *Br J Dermatol.* 1997 Aug;137(2):319-20.
30. Jeon HC, Choi M, Paik SH, et al. A case of assisted reproductive therapy induced erythema nodosum. *Ann Dermatol.* 2011;23(3):362-4. doi: 10.5021/ad.2011.23.3.362.
31. Михневич ЭА. Узловатая эритема и беременность. Лечебное дело. 2012;(5):64-9. [Mikhnevich EA. Erythema nodosum and pregnancy. *Lechebnoe delo.* 2012;(5):64-9. (In Russ.)].
32. Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Caruncho M, et al. Erythema nodosum: etiologic and predictive factors in a defined population. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(3):584-92. doi: 10.1002/1529-0131(200003)43:3<584::AID-ANR15>3.0.CO;2-6.
33. Sanguanserm D, Pongcharoen S. Pregnancy immunology: decidual immune cells. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2008 Jun-Sep;26(2-3):171-81.
34. Silver RM. Immune activation early in pregnancy: trouble down the road? *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Oct; 199(4):327-8. doi: 10.1016/j.ajog.2008.06.053.
35. Bartelmeyer JA, Petrie RH. Erythema nodosum, estrogens, and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1990;33(4):777-81.
36. Савельев ВС. Флебология. Москва: Медицина; 2001. 648 с. [Savel'ev VS. *Flebologiya* [Phlebology]. Moscow: Meditsina; 2001. 648 p.].
37. Jorizzo J, White WL, Zanolli MD, et al. Sclerosing panniculitis: a clinicopathologic assessment. *Arch Dermatol.* 1991 Apr;127(4):554-8. doi: 10.1001/archderm.1991.0451001122016.
38. Tejera Segura B, Holgado S, Mateo L, et al. Löfgren syndrome: A study of 80 cases. *Medicina Clinica.* 2014;143(4):166-9. doi: 10.1016/j.medcli.2014.02.029.
39. Визель ИЮ, Шмелев ЕИ, Баранова ОП и др. Мультицентриковой ретроспективный анализ состояния больных саркоидозом с 10-летним интервалом наблюдения. Клиническая медицина. 2014;92(6):28-34. [Vizel' IYu, Shmelev EI, Baranova OP, et al. Multicentric retrospective analysis of patients with sarcoidosis with a 10-year observation interval. *Klinicheskaya meditsina.* 2014;92(6):28-34. (In Russ.)].
40. Bohn S, Büchner S, Itin P. Erythema nodosum: 112 cases. Epidemiology, clinical aspects and histopathology. *Schweiz Med Wochenschr.* 1997 Jul; 127(27-28):1168-76.
41. Ubogy Z, Persellin RH. Suppression of erythema nodosum by indomethacin. *Acta Dermato-Venereol.* 1982;62(3):265-6.
42. Goodman LS, Brunton LL, Chabner B, et al. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill Medical; 2011.
43. Boyd AS. Etanercept treatment of erythema nodosum. *Skinmed.* 2007;6(4):197-9.
44. McGready R, Thwai KL, Cho T, et al. The effects of quinine and chloroquine anti-malarial treatments in the first trimester of pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2002;96(2):180-4.
45. Miteva M, Romanelli P, Kirsner RS. Lipodermatosclerosis. *Dermatol Ther.* 2010 Jul-Aug;23(4):375-88. doi: 10.1111/j.1529-8019.2010.01338.x.
46. Bruynzeel I, Stoof TJ, Willemze R. Pentoxifylline and skin inflammation. *Clin Exp Dermatol.* 1998;23(4):168-72. doi: 10.1046/j.1365-2230.1998.00316.x.
47. Kalia S, Dutz, JP. New concepts in anti-malarial use and mode of action in dermatology. *Dermatol Ther.* 2007;20(4):160-74. doi: 10.1111/j.1529-8019.2007.00131.x.
48. Choonhakarn C, Chaowattanapanit S. Lipodermatosclerosis: improvement noted with hydroxychloroquine and pentoxifylline. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Jun; 66(6):1013-4. doi: 10.1016/j.jaad.2011.11.942.
49. Kirch W, Duhrsen U, Hoensch H, et al. Cyclophosphamide-induced remission in Weber-Christian panniculitis. *Rheumatol Int.* 1985;5(5):239-40.
50. Martin RJ, Michals EL, Voth MR. Cyclophosphamide-induced remission in Weber-Christian disease: case report. *Mil Med.* 1977;142(2):158-60.
51. Szyszczymar B, Gwiedzdzinski Z. Treatment of recurrent panniculitis febrilis nonsuppurativa with methotrexate. *Przegl Dermatol.* 1974;61(5):623-7.
52. Hotta T, Wakamatsu Y, Matsumura N, et al. Azathioprine induced remission in Weber-Christian disease. *South Med J.* 1981 Feb; 74(2):234-7.
53. 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(11):1518-20. doi: 10.1136/ard.2003.016733.
54. Al-Niaimi F, Clark C, Thorrat A, Burden AD. Idiopathic lobular panniculitis: remission induced and maintained with infliximab. *Br J Dermatol.* 2009 Sep;161(3):691-2. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09295.x.
55. White JW, Winkelmann RK. Weber-Christian panniculitis: a review of 30 cases with this diagnosis. *J Am Acad Dermatol.* 1998 July; 39(1):56-62.

Поступила 10.08.2016

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.