Современный подход к диагностике идиопатического лобулярного панникулита

О. Н. Егорова, к.м.н.¹

Б. С. Белов, д.м.н.¹

С. Г. Раденска-Лоповок, д.м.н., проф.²

О. Н. Егорова

Б. С. Белов

С. Г. Раденска-Лоповок

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», г. Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Modern approach to diagnosis of idiopathic lobular panniculitis (Weber-Christian disease)

O. N. Egorova, B. S. Belov, S. G. Radenska-Lopovok

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, First Moscow State Medical University
n.a. I. M. Sechenov; Moscow, Russia

Резюме

Идиопатический лобулярный панникулит (син.: панникулит Вебера-Крисчена и т.д.) является наименее изученным заболеванием из группы системных поражений соединительной ткани и характеризуется системным поражением подкожной жировой клетчатки. Проведенное обследование 67 больных (9 мужчин и 58 женщин в возрасте от 20 до 76 лет) с верифицированным диагнозом ИЛП позволило выделить основные клинико-лабораторные признаки ИЛП.

Ключевые слова: идиопатический лобулярный панникулит, клинико-диагностические признаки, лечение.

Summary

Idiopathic lobular panniculitis (ILP or Weber-Christian disease) is the least studied disease in the group of systemic connective tissue lesions and is characterized by systemic lesions of subcutaneous fat. The examination of 67 patients (9 men and 58 women aged 20 to 76 years) with a verified diagnosis of ILP allowed to identify the main clinical and laboratory signs of ILP.

Key words: idiopathic lobular panniculitis, clinical diagnostic signs, treatment.

Ярким представителем лобулярного панникулита является идиопатический лобулярный панникулит (ИЛП) — редкое малоизученное системное рецидивирующее заболевание, поражающее не только ПЖК, но и жировую ткань внутренних органов. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра ИЛП относится к системным поражениям соединительной ткани (М 35.6). ИЛП чаще заболевают женщины в возрасте 20–50 лет.

Несмотря на длительный период изучения, до сих пор нет единой концепции этиологии и патогенеза этой болезни. Предполагают иммунопатологическую природу заболевания, провоцирующими факторами которого могут быть травма, нарушения жирового обмена и эндокринной системы, поражение печени и поджелудочной железы, влияние препаратов брома, йода [1, 2].

В отечественной литературе ИЛП впервые описан Ю. В. Постновым и Л. Н. Николаевой в 1961 году. Наибольшее число наблюдений (60 больных) в нашей стране принадлежит Е. В. Вербенко, которая выделила основные клинические формы заболевания: узловатую, бляшечную и инфильтративную [3]. В настоящее время мезентериальный панникулит расценивают как системную (мезентериальную) форму (Мф) ИЛП [4]. В последние годы описано около 230 случаев ИЛП в мировой литературе [4–8] и 75 — в отечественной [3, 9, 10].

Изменения лабораторных показателей при ИЛП носят неспецифический характер, отражая наличие и выраженность воспалительного процесса.

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

Несмотря на то что ИЛП относится к системным поражениям соединительной ткани, в литературе практически отсутствуют данные о диагностической значимости клинических и лабораторных данных.

Цель исследования: оценить клинические и лабораторные показатели ИЛП в современной ревматологической клинике.

Материалы и методы

Обследовано 67 больных с верифицированным диагнозом ИЛП, наблюдавшихся в НИИР им. В. А. Насоновой с 2007 по 2017 год. В исследование включено 9 мужчин и 58 женщин в возрасте от 20 до 76 лет с медианой длительности заболевания 78,91 [48; 540] мес. (см. табл.).

На момент обращения в НИИР им. В. А. Насоновой диагноз ИЛП установлен только у 16 больных (23,88 %). У каждого четвертого пациента был иной направительный диагноз: УЭ (32,00 %), ревматическое заболевание (15,10 %), включая системную красную волчанку (3,00 %), ревматоидный артрит (4,50 %) и системную склеродермию (7,50 %), а также гнойное заболевание ПЖК (10,60 %), онкозаболевание (4,50 %), атерома (9,00 %) и неуточненный панникулит (4,50 %).

А

Б

В

Г

Рисунок. Формы ИЛП и стадии узла: А — узловая форма с III стадией; Б — бляшечная форма с I стадией; В — инфильтративная форма со II стадией; Г — мезентериальная форма со II стадией

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

Все пациенты обследованы по разработанному нами диагностическому алгоритму [11]: при характеристике поражения кожи оценивали количество, 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. Б), II — развернутая стадия (красный или багрово-красный) (рис. В, Г) и III — разрешение (синюшного цвета и [или] обычная окраска кожи, подкожное уплотнение) (рис. А). Площадь поражения ПЖК оценивали методом ладони, где ладонь исследователя использовалась как единица измерения площади воспаления [12].

Помимо общеклинического исследования, определяли сывороточную концентрацию α -1-антитрипсина, амилазы, липазы, ферритина, креатинфосфокиназы, интерлейкиновый статус, проводили КТ органов грудной клетки, иммунологическое обследование и патоморфологическое исследование кожного биоптата из области узла [11].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета анализа данных Statistica 10 для Windows (StatSoft, США), включая методы параметрического и непараметрического анализа. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ дебюта заболевания в зависимости от возраста выявил значимое преобладание в исследуемой группе больных старше 35 лет над более молодыми пациентами (67,20 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).

ИЛП начинался с появления уплотнений различной локализации в количестве от 3 до 35 у 27 больных (40,29 %), уплотнений и повышения температуры от 37,3 до 39,0 °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!

Клинические проявления позволили выделить четыре формы ИЛП (см. табл.): узловатую ($n = 30$) (рис. А), бляшечную ($n = 10$) (рис. Б), инфильтративную ($n = 15$) (рис. В) и мезентериальную ($n = 12$) (рис. Г). На нашем материале мы наблюдали все формы заболевания, ранее описанные другими исследователями [3, 4, 7, 9]. В дальнейшем у 31 больного (46,26 %) выявлено сочетание или переход одной формы в другую, то есть смешанный характер заболевания.

В нашем исследовании преобладали пациенты с хроническим течением. При остром течение заболевания преимущественно определялись бляшечная и мезентериальная формы (в 40,0 и 33,3 % соответственно).

Наличие уплотнений зафиксировано у 62 больных (92,53 %). У 5 пациентов (7,46 %) с Мф заболевание протекало без поражения кожи и ПЖК. Дебют уплотнений (I стадия) отмечен у 6 наблюдаемых (8,95 %, рис. Б), II стадия — зрелый узел у 25 (37,31 %, рис. В, Г) и стадия разрешения (III стадия) — у 31 больного (46,26 %, рис. А). Наименьшая медиана длительности заболевания выявлена при I стадии (7 [3,0; 84,0] мес.) и максимальная — при III стадии (36,0 [11,0; 84,0] мес.) узла.

У 24 пациентов (35,82 %) в процессе развития заболевания отмечено сочетание стадий. У 16 пациентов (23,88 %) уплотнения были незначительно болезненными (ВАШ боли ≤ 40 мм), что соответствовало III стадии узла. У 29 больных (43,28 %) зафиксирована выраженная боль (ВАШ боли ≥ 70 мм), которая при II стадии узла наблюдалась в 100 % случаев ($r = 0,48$; $p < 0,05$). Медиана диаметра узла составила 6,62 [4,5; 32] см.

Суммарная площадь поражения, оцениваемая методом ладони, коррелировала с болезненностью по ВАШ ($r = 0,46$; $p < 0,05$), количеством уплотнений ($r = 0,33$; $p < 0,05$) и со II стадией узла ($r = 0,33$; $p < 0,05$). Уплотнения локализовались преимущественно на бедрах (71,64%; $p < 0,0001$) и в половине случаев на плечах, чаще на передней (82,08%) и латеральной (70,14%) поверхностях. У 53 больных (79,10%; $p < 0,0001$) уплотнения носили симметричный характер. У 16 пациентов (23,88%) наблюдался распространенный характер уплотнений на верхних, нижних конечностях и туловище. В 79,10% случаев ($p < 0,001$) выявлен симптом блядца и в 35,82% — рубцовые изменения.

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 цифр (см. табл.).

Увеличение температуры тела зафиксировано при II (20 больных, 41,67%) и III (19 больных, 39,58%) стадиях узла. Анализ материала выявил соотношение повышения температуры с медианой количества узлов 6,0 [3,0; 10,0] ($r = 0,68$; $p < 0,05$) и болезненностью по ВАШ 58,02 $\pm$ 32,88 см ($p < 0,07$).

У 31 больного (46,26%) отмечен суставной синдром, который в 90,32% случаев ($p < 0,0001$) характеризовался полиартралгиями и только в 9,67% (у 3 больных) — артритом коленных и (или) голеностопных суставов. Ассиметричное поражение суставов зафиксировано у 21 (67,74%) пациента ($p < 0,001$), симметричное — у 10 (32,25%). У 24 больных (77,41%, $p < 0,001$) в воспалительный процесс вовлекались коленные суставы и у 15 (48,38%) — плечевые суставы. Каких-либо значимых ассоциаций поражения суставов с длительностью заболевания, степенью воспалительной активности и характером проводимой терапии на момент включения в исследование не выявлено.

У 17 больных (25,37%) выявлен синдром раздражения кишечника (табл. 2). Он характеризовался болями в околопупочной области в 100% случаях, метеоризмом у 14 больных (82,35%), тошнотой — у 10 (58,82%) и диареей более трех раз в день — у 8 (47,05%). Длительность поражения кишечника в среднем составила 12,37 $\pm$ 6,72 недели. 22 пациента (32,83%) предъявляли жалобы на миалгии, 8 — на зуд кожи, 7 — на повышение потливости, 5 — на озноб, 4 — на кашель, 2 — на головную боль, 2 — на нарушение сна и 5 — на снижение остроты памяти.

По данным общего анализа крови, сдвиг лейкоцитарной формулы влево не выявлен. У 41 больного отмечено значимое повышение СОЭ ($p < 0,01$), у 48 — уровня СРБ ($p < 0,0001$). Средний показатель СОЭ составил 24,04 $\pm$ 16,33 мм/ч и имел максимальное значение во II стадии узла (29,12 $\pm$ 15,97 мм/ч) (см. табл.). СОЭ коррелировала с болезненностью по ВАШ ($r = 0,29$; $p < 0,05$), площадью поражения ($r = 0,50$; $p < 0,05$), повышением температуры ($r = 0,68$; $p < 0,05$) и уровнем СРБ ($r = 0,68$; $p < 0,05$) (см. табл.). Последний показатель в шесть раз [1; 46] превышал нормальные значения у 48 больных.

Таблица
Клиническая и лабораторная характеристики
больных ИАП ($n = 67$)

Показатели	Абсолютное число	Процент
Пол: • мужчины • женщины	9 58	13,43 86,56
Возраст на момент обследования, лет, $M \pm \delta$	47,96 $\pm$ 14,61	—
Возраст начала заболевания, лет, $M \pm \delta$	43,03 $\pm$ 14,56	—
Длительность заболевания, Ме [25; 75 перцентиль] • до 6 месяцев • от 6 месяцев до 1 года • 1–5 лет • 5–10 лет • более 10 лет	78,91 [48; 540] 14 13 20 11 9	— 20,89 19,40 29,85 16,41 13,43
Характер течения: • острое • подострое • хроническое	11 15 41	16,41 22,38 61,19
Форма: • узловатая • бляшечная • инфильтративная • мезентериальная • переход одной стадии в другую	30 10 15 12 31	44,77 14,92 22,38 17,91 46,26
Лихорадка > 37 °C Температура тела, $M \pm \delta$	48 37,8 $\pm$ 0,9	71,64 —
Синдром раздраженного кишечника	17	25,37
Суставный синдром	31	46,26
Повышение СОЭ СОЭ, $M \pm \delta$, мм/ч (по Вестергрену)	41 29,04 $\pm$ 16,33	61,19 —
СРБ > 5,0 мг/л СРБ, мг/л, Ме [25; 75 перцентиль]	48 10,60 [4,40; 42,00]	71,64 —
Лептин > 11,8 мг/мл Лептин, мг/мл, Ме [25; 75 перцентиль]	35 12,80 [0,0; 32,90]	52,23 —
ФНО- α > 8,21 пг/мл, ФНО- α , пг/мл, Ме [25; 75 перцентиль]	27 6,2 [0,0; 12,0]	40,29 —

Концентрация СРБ коррелировала с болезненностью по ВАШ ($r = 0,46$; $p < 0,05$), площадью поражения ($r = 0,57$; $p < 0,05$), II стадией узла ($r = 0,41$; $p < 0,05$) и концентрацией ФНО- α ($r = 0,32$; $p < 0,05$). Повышение последнего показателя имело прямую корреляцию со II стадией узла ($r = 0,41$; $p < 0,05$), и уровнем лептина ($r = 0,28$; $p < 0,05$), и обратную — с количеством узлов ($r = -0,24$; $p < 0,05$). Уровень лептина был повышен у 35 больных (52,23%) (см. табл.), имел прямую корреляцию с площадью поражения ($r = 0,31$; $p < 0,05$), концентрацией СРБ ($r = 0,36$; $p < 0,05$) и обратную — с количеством узлов ($r = -0,33$; $p < 0,05$). Других патологически измененных лабораторных показателей не выявлено.

Пяти больным без поражения кожи и ПЖК с ИЛП была проведена позитронно-эмиссионная томография, аномальных зон поглощения в мезентериуме не выявлено.

Патоморфологическое исследование биоптата кожи и ПЖК проведено у 65 больных (97,01%). Биопсия жировой клетчатки пред- и забрюшинной областей проведена

у 3 из 5 больных 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).

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 больных (68,65 %). Цитотоксики, преимущественно микофенолата мофетил и циклофосфамид, получали 24 пациента. Гидроксихлорохин назначали в половине случаев, в том числе 26 больным (76,47 %) с узловой, 2 (7,69 %) — с инфильтративной, 1 (3,84 %) — мезентериальной и 4 (15,38) — с сочетанной формой. У 7 больных (10,44) 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 больных (17,91 %), что потребовало изменения схемы лечения.

Обсуждение

Современное ведение больных ИЛП основано на ранней диагностике и активном лечении. В течение 10-летнего исследования с применением высокотехнологичных методик мы смогли подтвердить диагноз ИЛП у 67 из 687 больных с паникулитами. За аналогичный период времени (с 1965 по 1975 год) Е. В. Вербенко диагностировала паникулит Вебера-Крисчена у 60 пациентов [3], что подтверждает орфанность и наличие данной патологии.

В нашем материале диагноз ИЛП был подтвержден на догоспитальном этапе только у 16 больных (23,88 %). У каждого второго пациента в качестве направительного диагноза в НИИР им. В. А. Насоновой фигурировала УЭ, что в определенной степени может быть объяснено общностью клинической картины этих заболеваний, особенно на начальной стадии. Полученные результаты подтверждают актуальность и значимость изучаемой проблемы.

В нашей работе, как и в ряде других [2, 3, 5, 7, 9, 10], выявлено преобладание женщин; при этом пик заболеваемости приходился на наиболее трудоспособный возраст (45–60 лет).

Проведенное исследование позволило констатировать, что ИЛП — хроническое рецидивирующее заболевание. Наибольшее количество пациентов (61,1 %) имели хроническое течение заболевания, к такому выводу пришли и другие исследователи [2, 3, 5, 9, 11].

Анализ полученных данных показал, что для ИЛП характерны четыре формы: узловая, бляшечная, инфильтративная и мезентериальная. Аналогичные результаты получены и другими исследователями [3, 4, 6, 8, 9].

Типичным проявлением ИЛП были узлы (95,53 %) и лихорадка (71,64 %). Суставной синдром у наших больных преимущественно характеризовался полиартралгиями и очень редко артритом коленных и (или) голеностопных суставов.

Анализ проведенного исследования позволил выделить основные клинико-лабораторные признаки ИЛП:

- пик заболевания приходится на наиболее трудоспособный возраст (45–60 лет);
- заболевание дебютирует с болезненных уплотнений различной локализации, кроме лица, и повышением температурной реакции организма;
- показатели воспалительной активности (СОЭ, СРБ, ФНО-α и лептин) коррелировали с площадью поражения, болезненностью по ВАШ уплотнения и повышением температуры.

Таким образом, представленные результаты продемонстрировали 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.

Список литературы

1. Ter Poorten M. C., Thiers B. H. Panniculitis. *Dermatol clinics* 2002; 20 (3): 421–433.
2. Wick M. R. Panniculitis: a summary. *Semin Diagn Pathol* 2017; 34 (3): 261–272.
3. Вербенко Е. В., Беленький Г. Б. У клинико-морфологической характеристике болезни Вебера-Крисчена. *Вест. дермат. и венер.* 1971; 2: 14–19.
4. 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): 254–256.
5. Diaz Cascajo C, Borghi S, Weyers W. Panniculitis: definition of terms and diagnostic strategy. *Am. J. Dermatol* 2000; 22: 530–49.
6. Mavrikakis I, Georgiadis T, Fragiadakis K, Sfakakis PP. Orbital lobular panniculitis in Weber-Christian disease: sustained response to anti-TNF treatment and review of the literature. *Survey Ophthalmol* 2010; 55 (6): 584–589.
7. Hinata M., Someya T, Yoshizaki H, et al. Successful treatment of steroid-resistant Weber-Christian disease with biliary ductopenia using cyclosporin A. *Rheumat.* 2005; 44 (6): 821–823.
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): 612–61.
9. Ахмеров С. Ф., Нуриахметова Т. Ю., Абдракипов Р. З. с соавт. Длительное наблюдение пациентки с паникулитом Вебера-Крисчена. *Совр. ревм.* 2017; 11 (2): 57–59.
10. Белоглазов В. А., Петров А. В., Шадура Д. В. с соавт. Паникулит Крисчена-Вебера (разбор клинического случая). *Крымск. терапев. журн.* 2014; 2: 154–157.
11. Егорова О. Н., Белов Б. С., Раденска-Лоповок С. Г. с соавт. К проблеме дифференциальной диагностики паникулитов. *Врач.* 2014; 11: 14–19.
12. Мурадян Р. И., Панченков Н. Р. Экстренная помощь при ожогах. *Медицина*, Москва, 1983; 63–64.