

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
РЕВМАТОЛОГИИ имени В.А. НАСОНОВОЙ»

На правах рукописи

ЕГОРОВА
Ольга Николаевна

**ПАНИКУЛИТЫ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ:
ДИАГНОСТИКА, ТЕЧЕНИЕ И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ**

Специальность 14.01.22 — Ревматология;
14.01.10 — Кожные и венерические болезни

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук
Белов Борис Сергеевич

Москва — 2018

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	18
1.1. Частота, структура и значение панникулитов при ревматических заболеваниях.....	18
1.2. Этиология, патогенез и классификация панникулитов.....	22
1.3. Клинические проявления и диагностика панникулитов.....	26
1.4. Особенности панникулитов при ревматических заболеваниях.....	28
1.5. Другие варианты панникулитов.....	42
1.6. Индексы активности ревматических заболеваний.....	45
1.7. Терапия панникулитов.....	47
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	53
2.1. Общая характеристика обследованных больных.....	53
2.2. Клинический материал.....	54
2.3. Методы исследования.....	56
2.3.1. Диагностический алгоритм.....	56
2.3.2. Лабораторные методы исследования больных с панникулитами...	60
2.3.3. Инструментальные исследования.....	62
2.3.4. Диагностика панникулитов.....	64
2.4. Методы статистической обработки материала.....	66
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	68
3.1. Генетические аспекты панникулитов при ревматических заболеваниях.....	74

3.2. Клинико-лабораторная характеристика больных с панникулитами при ревматических заболеваниях на момент включения в исследование.....	76
3.3. Особенности септального и лобулярного панникулитов у больных ревматологического профиля.....	84
3.4. Морфологическая картина септального и лобулярного панникулитов у пациентов с ревматическими заболеваниями.....	93
3.5. Клинические и лабораторные проявления панникулитов у больных с ревматическими заболеваниями.....	104
3.6. Общая характеристика больных с идиопатическим лобулярным панникулитом.....	115
3.6.1. Клинико-лабораторная характеристика в зависимости от форм идиопатического лобулярного панникулита.....	126
3.6.2. Гендерные особенности течения идиопатического лобулярного панникулита.....	136
3.6.3. Шкала активности идиопатического лобулярного панникулита.....	148
3.6.4. Терапия больных с идиопатическим лобулярным панникулитом....	153
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	182
ВЫВОДЫ	207
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	210
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	211

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ — аланинаминотрансфераза
АНФ — антинуклеарный фактор
АСТ — аспартатаминотрансфераза
АФС — антифосфолипидный синдром
АЦЦП — антитела к цитруллинированному циклическому пептиду
ББ — болезнь Бехчета
Бф — бляшечная форма
ВАШ — визуальная аналоговая шкала
в/в — внутривенное (введение)
ВГЛУ — внутригрудные лимфатические узлы
в/м — внутримышечное (введение)
ГИБП — генно-инженерные биологические препараты
ГК — глюкокортикоиды
ДИ — доверительный интервал
ДМ — дерматомиозит
иК — индекс Кетле
ИЛ — интерлейкин (-ы)
ИЛП — идиопатический лобулярный панникулит
Иф — инфильтративная форма
ИМТ — индекс массы тела
КТ — компьютерная томография
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛДС — липодерматосклероз
ЛПн — лобулярный панникулит
МПн — мезентериальный панникулит
Мф — мезентериальная форма

- НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
- ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция
- ОШ — отношение шансов
- ПЖК — подкожная жировая клетчатка
- Пн — панникулит (-ы)
- п/я — палочкоядерные
- РА — ревматоидный артрит
- РЗ — ревматические заболевания
- РФ — ревматоидный фактор
- СКВ — системная красная волчанка
- СОЭ — скорость оседания эритроцитов
- СПн — септальный панникулит
- СРБ — С-реактивный белок
- ССД — системная склеродермия
- с/я — сегментоядерные нейтрофилы
- УЗИ — ультразвуковое исследование
- Уф — узловатая форма
- УЭ — узловатая эритема
- ФК — функциональный класс
- ФНО — фактор некроза опухоли
- ЧБС — число болезненных суставов
- ЧПС — число припухших суставов
- ANCA — антинейтрофильные цитоплазматические антитела
- С3 — центральный компонент системы комплемента, белок острой фазы воспаления.
- С4 — компонент системы комплемента, участвует только в активации системы по классическому пути
- DAS 28 — Disease Activity Score (индекс активности РА)
- HLA — Human Leucocyte Antigen, человеческие лейкоцитарные антигены

Ig — иммуноглобулин (G, G 4, M, A)

ICAM-1 — intercellular adhesion molecule-1, молекула межклеточной адгезии
1 типа, молекула эндотелиальных клеток.

LEP — ген гормона лептина

SLEDAI — Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

SLICC — Systemic Lupus International Collaborating Clinic

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Ревматологические заболевания (РЗ), ассоциированные с панникулитами (Пн), вызывают повышенный интерес у отечественных и зарубежных ревматологов. Многообразие клинических и гистологических форм, а также отсутствие специфического лечения определяет обращение больных с Пн к разным специалистам (ревматолог, терапевт, дерматолог, хирург, онколог и др.). Актуальность данной мультидисциплинарной проблемы также обусловлена неуклонным ростом инвалидизации пациентов с различными вариантами Пн.

Частота развития этой патологии при РЗ варьирует от 0,5 до 5% [15, 90, 217, 245, 261], и причины развития Пн по-прежнему до конца не выяснены. Как полагают исследователи, определенную роль могут играть инфекции (вирусные, бактериальные), травмы, гормональные и иммунные нарушения, прием лекарственных препаратов, заболевания поджелудочной железы, злокачественные новообразования и др. [16, 154, 245, 261].

Остается спорным ряд вопросов патогенеза Пн. Сообщают о нарушении процесса перекисного окисления липидов, высоком уровне циркулирующих иммунных комплексов, вызывающих поражение подкожной жировой клетчатки (ПЖК) [15, 16, 172]. Обсуждается роль провоспалительных цитокинов в генезе Пн. Показано, что при Пн активированные макрофаги и лимфоциты продуцируют повышенное количество интерлейкина-2 (ИЛ) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α). Последний считают ключевым цитокином, участвующим в развитии заболевания [140, 145]. Другие исследователи полагают, что лептин влияет на гиперпродукцию макрофагов провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- α) [41, 169]. Выявлены мутация ФНО 1A гена (R92Q, T50M) [155] и полиморфизм гена (ICAM-1), кодирующий белок межклеточной адгезии [238] при Пн.

Следует отметить, что единая общепринятая классификация Пн на сегодняшний день отсутствует. Ряд авторов предложили группировать Пн в зависимости от этиологии и гистоморфологической картины. В соответствии с преимущественным преобладанием воспалительных изменений в соединительнотканых перегородках (септах) или жировых дольках выделяют септальный (СПн) и лобулярный панникулиты (ЛПн). Оба типа Пн могут протекать с признаками васкулита и без такового, что находит отражение в клинической картине заболевания [216, 217, 245, 261]. Представляет большой интерес нозологическая принадлежность видов и вариантов Пн при РЗ. В доступной литературе подобный анализ отсутствует.

Верификация диагноза Пн является трудной задачей, особенно у пациентов ревматологического профиля, так как до сих пор нет четких клинических, морфологических и лабораторных данных для определения этого состояния. Истинное клиническое и прогностическое значение Пн при РЗ остается недооцененным.

Полиморфизм клинической картины Пн создает определенные трудности как в диагностике, так и в разграничении с другими заболеваниями. Отсутствие четких алгоритмов нередко приводит к несвоевременному распознаванию болезни, что влечет за собой неадекватную тактику лечения больных.

Особый интерес в практике ревматолога представляет идиопатический лобулярный Пн (ИЛП), который в соответствии с международной классификацией болезней 10-го пересмотра относится к системным поражениям соединительной ткани (М 35.6). Однако трудно с уверенностью сказать, является ли это заболевание редким или встречается часто среди РЗ. В последние годы описано около 230 случаев ИЛП в мировой литературе [106, 156, 180, 207, 245] и 75 — в отечественной [7, 10, 15, 23, 51, 59]. Наибольшее число наблюдений (60 больных) ИЛП принадлежит Е.В. Вербенко, которая выделила три формы заболевания: узловатую (Уф), бляшечную (Бф) и инфильтративную (Иф) [15, 14]. Несмотря на представленные литературные данные об ИЛП, недостаточно информации о половом диморфизме, диагностической ценности клинических и лабораторных

исследований при данной патологии. В литературе отсутствует определение уровня активности заболевания с использованием суммарной шкалы, позволяющей выбирать препарат и его дозы, устанавливать ту или иную продолжительность лечения, оценивать эффективность терапии и т.д.

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день отсутствуют исследования по оценке частоты встречаемости Пн в популяции в целом. Полиморфизм клинической картины Пн создает определенные трудности как в диагностике, так и в разграничении с другими заболеваниями. Отсутствие четких алгоритмов нередко приводит к несвоевременному распознаванию болезни, что влечет неадекватную тактику лечения больных.

Верификация диагноза Пн является довольно трудной задачей, особенно у пациентов ревматологического профиля, так как до сих пор нет четких клинических, морфологических и лабораторных данных для определения этого состояния. Увеличение риска развития РЗ с Пн отмечано рядом зарубежных авторов [82, 103, 137, 149, 154, 269]. В отечественной литературе мы встретили единичное количество работ, которые носят преимущественно описательный характер [1, 5, 6, 9, 37, 46, 48].

Несмотря на общепризнанную сопряженность поражения кожи при РЗ [5, 6, 20, 25, 27, 48, 83, 93, 128, 242], истинная клиническая и прогностическая значимость Пн при этих заболеваниях остается недооцененной. Поэтому в настоящее время назрела необходимость изучения РЗ с позиции кожных изменений и поражения ПЖК. Правильная оценка и интерпретация указанных изменений играют большую роль в дифференциально-диагностическом поиске, способствуют достоверному и своевременному распознаванию болезни.

До сих пор остаются открытыми вопросы лечения РЗ с Пн в целом и применения отдельных схем терапии для каждого конкретного варианта Пн.

Изучение клинико-лабораторных особенностей видов и вариантов Пн на основании многолетнего опыта наблюдения в ревматологической практике

актуально для совершенствования ранней диагностики и дифференциального диагноза, что требует междисциплинарного подхода по ведению больных РЗ.

Вышеизложенное послужило основанием для проведения настоящей работы.

Цель исследования

На основании многолетнего проспективного наблюдения пациентов с различными вариантами Пн при РЗ разработать клинико-диагностическую программу и принципы комплексной терапии с оценкой прогноза РЗ.

Задачи исследования

1. Определить структуру и частоту Пн при различных РЗ.
2. Изучить влияние полиморфизмов генов (гормона лептина (LEP A19G), антагониста рецептора ИЛ-1 (VNTR) и ИЛ-6 (-174 G/C)) на предрасположенность к клиническим фенотипам Пн.
3. Определить морфологические признаки Пн при различных РЗ.
4. Представить клиническую и морфологическую характеристику различных форм ИЛП, разработать шкалу активности заболевания по совокупности клинико-лабораторных параметров.
5. Разработать алгоритм ранней диагностики и дифференциального диагноза Пн при РЗ на основе комплекса клинических, инструментальных и лабораторных показателей.
6. Обосновать основные принципы комплексного лечения ИЛП.

Научная новизна

Впервые в мире на основании десятилетнего наблюдения большой когорты больных с различными РЗ и Пн разработан алгоритм ранней и дифференциальной

диагностики, позволяющий в 99% случаев классифицировать нозологический вариант Пн.

Впервые продемонстрированы данные высокой частоты Пн и их структура при РЗ, ассоциируемые с активностью основного заболевания, проявляющиеся в необратимых изменениях систем и органов и поражением ПЖК. Показано, что для больных с различными РЗ и Пн характерны торпидное течение со II–III степенью активности болезни, высокая частота лихорадочной реакции и суставного синдрома, уплотнения кожи и ПЖК во II стадии, развитие поствоспалительного склероза и атрофии ПЖК.

Впервые в России представлена вариабельность клинических проявлений Пн при РЗ, определяющаяся специфичностью уровней лептина, ФНО- α и генотипированием полиморфизма (LEP19A/G) гена LEP, (-174) G/C гена ИЛ-6 и (VNTR) гена ИЛ-1RA. Последние могут рассматриваться как перспективное дифференциально-диагностическое направление в изучении патогенеза заболевания.

Впервые в России продемонстрированы морфологические особенности Пн при РЗ, позволяющие выделить преимущественную локализацию патологических изменений в септах или дольках ПЖК, зависящую от васкулита, что определяет их клинический вариант.

Впервые в мире для крупной когорты больных с ИЛП разработана шкала активности, позволяющая применять дифференцированный подход к назначению терапии и оценке ее эффективности.

Разработана и внедрена научная технология проспективного долговременного мониторинга больных с Пн при РЗ, что позволило создать алгоритм дифференциальной диагностики Пн при РЗ и шкалу активности ИЛП. Предложенную методику мы рассматриваем как инновационный инструмент, играющий главную роль в современной концепции Treat to target (обеспечение преемственности и контроля терапии, поддержание устойчивой ремиссии, снижение неблагоприятных реакций и др.).

Теоретическая и практическая значимость исследования

В результате проведенного исследования определены частота, клинические варианты и прогноз различных нозологических Пн, выделены их клинико-лабораторные признаки. Описаны РЗ с Пн, отмечена связь между высокой активностью основного заболевания и ЛПн. Данный вид Пн следует рассматривать как возможный признак РЗ, что позволяет включить его в круг дифференциально-диагностического поиска. Внедрение в клиническую практику разработанного диагностического алгоритма, наряду с определением шкалы активности ИЛП, способствует совершенствованию диагностики и выбору рациональной терапии РЗ с Пн.

Дана характеристика редкого заболевания системного поражения соединительной ткани — ИЛП, продемонстрированы особенности его клинико-морфологических форм. Проанализированы результаты комплексной терапии в зависимости от активности и форм ИЛП и других РЗ с Пн.

Получены уникальные данные об эффективности болезнь-модифицирующей терапии с хорошим профилем безопасности при всех формах Пн, в том числе при Иф с рефрактерным течением заболевания. Симптом-модифицирующие препараты способствуют достижению ремиссии или по меньшей мере сокращению длительности и снижению выраженности воспалительного процесса.

Дальнейшее изучение Пн при РЗ в масштабах федеральной программы может существенно улучшить диагностику, повысить эффективность лечения и разработать меры профилактики заболевания. Преемственность терапии на разных этапах (поликлиника, стационар) улучшит организацию консультативной и лечебной помощи больным, позволит уменьшить фармако-экономические затраты здравоохранения.

Методология и методы исследования

Методологической основой настоящего диссертационного исследования явились научные положения и достижения отечественных и зарубежных авторов в

области изучения Пн. Проведена оценка клинической картины, лабораторно-инструментальных данных, показателей активности и функционального статуса 687 больных Пн, в том числе 430 пациентов с СПн и 249 — с ЛПн, из них 139 пациентов с РЗ с Пн, включая 67 пациентов с ИЛП. Проспективное сравнительное наблюдательное исследование больных в реальной клинической практике на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой проводилось в течение 10 лет. Выполнен тщательный анализ лабораторных, инструментальных и клинических показателей активности заболевания, функционального статуса на фоне болезнь-модифицирующей терапии.

Положения, выносимые на защиту

1. При РЗ вариант Пн зависит от основной патологии.
2. Определение полиморфизмов генов ряда медиаторов воспаления (гормона лептина (LEP A19G), антагониста рецептора ИЛ-1 (VNTR) и ИЛ-6 (-174 G/C)), возможно, прогнозирует клинические фенотипы Пн при РЗ.
3. Морфологическая картина Пн при РЗ позволяет выделить преимущественную локализацию патологических изменений в септах или дольках ПЖК с наличием или отсутствием васкулита и определить их клинический вариант.
4. Анализ клинико-лабораторных показателей ИЛП позволяет выделить основные признаки и особенности течения форм заболевания.
5. Шкала активности является чувствительным общим инструментом для оценки прогноза у больных с ИЛП.
6. Своевременная диагностика Пн при РЗ способствует выбору оптимальной стратегии терапии и прогнозированию ее результата.

Конкретное участие автора в работе

На основании анализа литературных данных, посвященных изучаемой проблеме, автором определены цель и задачи исследования, выбраны оптимальные

методы для проведения научной работы. Автором разработаны протоколы исследований, сформированы специальные электронные базы для хранения, накопления и использования данных на 687 больных Пн, выполнена статистическая обработка материала. На клинической базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в лаборатории изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях с 2007 по 2017 г. автор разработал алгоритм ранней диагностики и дифференциального диагноза больных с Пн, критерии и шкалу активности ИЛП. Исследователь лично проводил физикальное обследование пациентов с Пн, анализировал клинико-лабораторные данные, результаты генотипирования 54 больных и морфологического исследования биоптатов кожи и ПЖК у 104 пациентов с Пн. Полученные результаты были обобщены, проанализированы, обсуждены и сопоставлены с литературными данными, на их основании сформулированы выводы и практические рекомендации, которые были внедрены в практику. Результаты исследования отражены в публикациях, в которых личный вклад автора составляет не менее 85%.

Внедрение полученных результатов исследования в практику

Основные научно-практические положения, выдвигаемые в диссертации, нашли научно-практическое применение в лечебной работе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. С целью ранней диагностики РЗ осуществляется динамическое наблюдение за больными с Пн, что позволяет оптимизировать лечение данной категории пациентов. Полученные результаты используются в научно-педагогической деятельности при проведении практических занятий и чтении лекций ревматологам, врачам общей практики, ординаторам и аспирантам ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Издано учебно-методическое пособие для ревматологов, врачей общей практики, ординаторов и студентов старших курсов «Панникулиты в практике интерниста» (2019 г.).

Степень достоверности результатов проведенного исследования

Степень достоверности результатов проведенных исследований определяется количеством клинических наблюдений с использованием современных методов исследования. Полученные данные обработаны с помощью статистических программ, где подтвердили свою достоверность. Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, аргументированы и логически обоснованы результатами клинических и инструментальных исследований.

Апробация работы

Результаты работы неоднократно докладывались на различных российских и международных форумах: ежегодной научно-практической конференции НИИР РАМН «Системные ревматические болезни и спондилоартриты» (Москва, 2010), областной научно-практической конференции (Челябинск, 2011), II конгрессе ревматологов России (Ярославль, 2011), VI, VII съездах ревматологов России (Москва, 2016, 2017), II, III евразийских конгрессах ревматологов (Москва, 2014, Минск, 2016), региональной конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения ревматических заболеваний» (Симферополь, 2015), XII, XIII ежегодных научно-практических конференциях врачей Москвы и Московской области с международным участием «Проблемы современной ревматологии» (Москва, 2015, 2016), Всероссийской конференции «Коморбидные проблемы современной ревматологии» (Казань, 2015), ежегодной Научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Ранняя стадия ревматических заболеваний: научные достижения и клиническая практика» (Москва, 2017), XVII Всероссийской школе ревматологов им. В.А. Насоновой с международным участием (Москва, 2018), на заседании ревматологической секции московского терапевтического общества (Москва, 2014, 2016), V Всероссийском конгрессе

«Амбулаторно-поликлиническая помощь — в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2013), VIII Ежегодном всероссийском конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2016), XXII Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: диагностика, лечение, профилактика» (Москва, 2016), 9-м Весеннем симпозиуме Европейской академии дерматологии и венерологии (EADV) (Верона, 2012) (e-Poster), 13-м Весеннем симпозиуме Европейской академии дерматологии и венерологии (EADV) (Афины, 2016) (e-Poster), европейских конгрессах ревматологов EULAR (Рим, 2015, Лондон, 2016, Мадрид, 2017, Амстердам, 2018) (e-Poster), XVI Средиземноморском конгрессе по ревматологии (Сараево, 2016) (постерная сессия), XX, XXIII, XXIV и XXV конгрессах Европейской академии дерматологии и венерологии (EADV) (Лиссабон, 2011, Амстердам, 2014, Копенгаген, 2015, Вена, 2016) (e-Poster), VII, IX, X, XI международных форумах дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2014, 2016, 2017, 2018), VIII Международном форуме дерматологов (Москва, 2015), XVI Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2016), Всероссийском ежегодном конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге — 2018» (Санкт-Петербург, 2018).

Программа исследования одобрена локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 2 от 31 января 2013 г. и протокол № 28 от 13 ноября 2014 г.)

Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании ученого совета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 30 октября 2018 г.

Полнота изложения материалов диссертации в публикации

Основные результаты исследования изложены в 117 публикациях, в том числе в 39 статьях (из них 23 — оригинальных) в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования результатов диссертационного исследования.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 239 страницах и состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 62 отечественных и 209 зарубежных источника. Диссертация содержит 48 таблиц и 59 рисунков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Частота, структура и значение панникулитов при ревматических заболеваниях

РЗ — наиболее тяжелые хронические воспалительные болезни, обусловленные иммунными нарушениями, которые протекают с поражением соединительной ткани, сосудов, суставов, многих органов и систем. Данные заболевания часто являются причиной потери профессиональных и социальных навыков, ухудшения общего состояния здоровья пациента и увеличения числа обращений к врачу общей практики [38, 201].

Распространенность РЗ довольно широка и составляет от 0,5 до 13% среди взрослого населения [8, 62, 66, 157]. За последнее время в Российской Федерации отмечено увеличение количества больных с РЗ [8].

По данным литературы, приблизительно 90% всех больных РЗ составляют женщины. Также существуют гендерные различия при отдельных РЗ. Так, при ревматоидном артрите (РА) и остеоартрите между мужчинами и женщинами имеются различия в частоте метаболического синдрома, поражения костной структуры и полиорганности [4, 12, 25, 42, 99]. По мнению большинства авторов, для мужчин, страдающих РЗ, свойственны высокая частота поражения почек, легких, глаз и кардиоваскулярных заболеваний [3, 2, 6, 22, 27, 45, 62]. Гематологические нарушения (в первую очередь анемия и тромбоцитопения) чаще регистрируются у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) мужского пола [3, 26]. Мужчины, страдающие СКВ и РА, более склонны к развитию инфекционных осложнений [1, 24, 26, 45]. Мужской пол считается прогностически неблагоприятным фактором в отношении выживаемости больных СКВ, болезни Бехчета (ББ), анкилозирующим спондилитом, идиопатическими воспалительными миопатиями и РА [3, 2, 22, 27, 44, 45].

В конце XX — начале XXI в. ряд исследователей [30, 119, 214] описали группу состояний, которые не укладывались в классические категории иммунологических болезней, сопровождающихся признаками аутоиммунитета, аллергии или иммунодефицита. Эти заболевания отличаются возвратными эпизодами системного воспалительного процесса, чаще проявляются лихорадкой, воспалением суставов, кожи, кишечника и глаз. Клинические черты нередко имитируют инфекционный процесс или ревматические болезни, при этом патогенез был иным, так как у пациентов не встречались высокие титры аутоантител или антигенспецифических Т-клеток, обычно наблюдающиеся при аутоиммунных заболеваниях. Эти заболевания (синдромы) называют аутовоспалительными заболеваниями (синдромами) человека (Human autoinflammatory disease). Большинство заболеваний указанной группы дебютируют в детском возрасте и трудно диагностируются [30, 49, 57, 119, 214].

В настоящее время высказывается гипотеза, что к аутовоспалительно-аутоиммунным заболеваниям могут быть отнесены такие РЗ, как подагра, системная форма ювенильного артрита (болезнь Стилла), ББ, Пн, анкилозирующий спондилит и псориаз или псориатический артрит (см. таблицу 1).

Таблица 1. Клиническая классификация наследственных и мультифакторных аутовоспалительных заболеваний [114]

Клинические признаки	Наследственные аутовоспалительные заболевания (ген, путь передачи)	Мультифакториальные аутовоспалительные заболевания
Периодические эпизоды воспаления	FMF (MEFV, AP), TRAPS (TNFRSF1A, АД), Гипер-IgD-синдром (MVK, AP)	Синдром Маршалла (PFAPA), рецидивирующий идиопатический перикардит, Mollaret syndrome (рецидивирующий менингит)
Системное воспаление с уртикарной сыпью	CINCA/NOMID (NLRP3, АД), Синдром Макла — Уэльса (Muckle — Wells)/FCAS (NLRP3, АД), FCAS2 (NLRP12, АД)	Системный ювенильный артрит, болезнь Стилла взрослых, синдром Шнитцлера, Delayed pressure urticaria

Клинические признаки	Наследственные аутовоспалительные заболевания (ген, путь передачи)	Мультифакториальные аутовоспалительные заболевания
Стериальное воспаление кожи, костей или суставов	Синдром PAPA (CD2BP1, АД), Синдром DIRA (IL1RN, AP), Синдром DITRA (IL36RN, AP), Majeed syndrome (LPIN2, AP), Синдром CAMPS (CARD14, АД)	CRMO, SAPHO, подагра и псевдоподагра, HLA-B27 спондилоартропатия, реактивный артрит, синдром Свита, генерализованный пустулезный псориаз, акродермит
Пн или липодистрофия	Синдром Nakajo-Nishimura (PSMB8, AP), синдром JMP (PSMB8, AP), синдром CANDLE (PSMB8, AP)	Нейтрофильный Пн, узловатая эритема (УЭ), Пн
Воспалительные заболевания кишечника	Раннее начало воспалительного заболевания кишечника (IL10, IL10RA, IL10RB)	Болезнь Крона
Гемафагоцитарный лимфогистиоцитоз	FHL1 (неизвестно), FHL2 (PFR1/perforin, AP), FHL3 (UNC13D/Munc13-4, AP), FHL4 (STX11/syntaxin 11, AP), FHL5 (STXB2/syntaxin binding protein, AP)	Системный ювенильный артрит — ассоциированный MAS, инфекция — ассоциированный MAS

Примечание: АД — аутосомно-доминантный, AP — аутосомно-рецессивный, TRAPS — периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора ФНО; ЮОА — ювенильный артрит, FMF — семейная средиземноморская лихорадка, MAS — синдром активации макрофагов; FCAS — семейный холодовой аутовоспалительный синдром; ХРМО — хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит, SAPHO — синдром, включающий синовит, акнэ, пустулез, гиперостоз, остейт.

Несмотря на достижения ревматологии, включающие новые методики ранней диагностики РЗ, современные стратегии лечения, в том числе с использованием высокотехнологичных методов, не всегда удается подтвердить диагноз, достичь выраженного улучшения состояния больного и прогноза заболевания. Поэтому в настоящее время назрела необходимость изучения РЗ через призму кожных изменений и поражения ПЖК. Правильная оценка и интерпретация указанных изменений играют большую роль в дифференциально-диагностическом поиске, способствуют достоверному и своевременному распознаванию болезни. Прежде всего это касается таких РЗ, как СКВ, системная склеродермия (ССД), реактивный артрит, ББ, РА, дерматомиозит (ДМ), антифосфолипидный синдром

(АФС) и т.д. Клиническая картина поражения кожи при РЗ многообразна — это эритематозные высыпания, люпус-хейлит, телеангиоэктазии, дигитальные капилляриты, геморрагические высыпания, петехии/экхимозы, пурпура, сетчатое ливедо, атрофодермия Пазини — Пьерини, болезнь белых пятен, папулы Готтрона, ревматические узелки, УЭ, Пн и т.д. [5, 6, 20, 25, 27, 48, 83, 93, 128, 242]. Нередко в качестве одного из симптомов РЗ выступают Пн, которые могут послужить причиной поздней диагностики основного заболевания.

В современных условиях Пн рассматривают как совокупность гетерогенных воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением ПЖК и нередко протекающих с вовлечением в процесс опорно-двигательного аппарата и внутренних органов [15, 16, 14, 106, 245, 261].

На сегодняшний день отсутствуют исследования по оценке частоты встречаемости Пн в популяции в целом. Встречаемость Пн в различных регионах мира широко варьирует и зависит от распространенности того или иного заболевания, являющегося этиологическим фактором рассматриваемой патологии в конкретной местности. Пн чаще наблюдается у женщин в любом возрасте, но особенно часто в фертильном периоде — у 3–47% населения [15, 106, 245, 261].

Термин «панникулит» впервые предложил J. Salin в 1911 г. Однако несколько ранее, в 1892 г., V. Pfeifer впервые описал синдром очаговой дистрофии ПЖК с локализацией узлов на щеках, молочных железах, верхних и нижних конечностях, что сопровождалось прогрессирующей слабостью. В 1894 г. M. Rotmann наблюдал аналогичные изменения на нижних конечностях и груди без поражения внутренних органов. H. Christian в 1928 г. обратил внимание на наличие лихорадки при этой болезни. В 1936 г. I. Brill предложил новый термин — «болезнь Пфейфера — Вебера — Крисчена». Изменения в ПЖК в виде узлов, возникающих на местах инъекций камфоры у больных тифом, впервые наблюдали в период гражданской войны А.И. Абрикосов и его сотрудники С.П. Шуенинов, С.В. Гольдберг. Позднее В.Г. Гаршин отмечал появление аналогичных узлов не только в местах инъекций масляных растворов камфоры, но и на отдаленных участках кожи. Дальнейшие

наблюдения показали, что узлы возникают у больных спустя несколько месяцев и даже лет после перенесенного сыпного тифа и локализуются на участках кожи, не связанных с инъекциями. Эти опухолевидные узелковые разрастания грануляционной ткани, рассасывающей жир G. Henschen и А.И. Абрикосов обозначили термином «олеогранулема». В дальнейшем А.И. Абрикосов разработал классификацию олеогранулем, которая почти полностью совпадает с классификациями Пн, появившимися позже [16, 60, 61, 106].

1.2. Этиология, патогенез и классификация панникулитов

Единая концепция этиологии и патогенеза Пн в настоящее время отсутствует. Определенную роль в развитии Пн могут играть инфекции (вирусные, бактериальные), травмы, гормональные и иммунные нарушения, прием лекарственных препаратов, заболевания поджелудочной железы, злокачественные новообразования и др. [16, 90, 216, 217, 245, 261].

Нередко Пн ассоциируется с РЗ, так при СКВ он встречается в 1–5% случаев [107, 137, 149, 211, 217, 269], при системных васкулитах — в 0,5–1% [9, 103], при ССД — в 8% [76, 82, 137], при ДМ — в 10% [63, 137, 138], при ББ — в 25–50% [154, 252, 261]. Истинная клиническая и прогностическая значимость Пн при РЗ остается недооцененной.

Становится очевидна настоятельная необходимость изучения Пн и РЗ как единого целого. В современной ревматологии общепризнана сопряженность поражения кожи и ПЖК при РЗ, что нашло отражение в руководствах по ревматологии М.С. Hochberg [87] и Kelley & Firestein [160]. В руководстве М.С. Hochberg 2019 г. проблеме Пн посвящена отдельная глава [142].

Следует отметить, что до сих пор отсутствует общепринятая классификация Пн. Ряд авторов предложили группировать Пн в зависимости от этиологии и гистоморфологической картины. В соответствии с преимущественным

преобладанием воспалительных изменений в соединительнотканых перегородках (септах) или жировых дольках, выделяют СПн и ЛПн. Оба типа Пн могут протекать с признаками васкулита и без такового, что находит отражение в клинической картине заболевания (таблица 2) [213, 216, 217, 261]. Другие исследователи выделяют четыре подгруппы Пн: первая и вторая — преимущественно СПн с признаками васкулита и без него, третья — ЛПн без васкулита, четвертая — ЛПн с васкулитом, отдельно выделен постстероидный Пн [245]. В 2004 г. J.P. Callen предложил свою классификацию из четырех групп: СПн, ЛПн, отдельно выделен смешанный септально-лобулярный Пн, к которому отнесен волчаночный Пн, и Пн с васкулитом. Последний подразделяется на три подгруппы в зависимости от размеров поражаемых сосудов — мелкие, средние, крупные [47].

Таблица 2. Гистоморфологическая классификация Пн [216, 217, 220, 261]

Вид Пн	Пн без васкулита	Пн с васкулитом
Септальный Пн	УЭ, склеродерма-Пн, липоидный некробиоз, эозинофильный фасциит, синдром эозинофилии-миалгии	Поверхностный мигрирующий тромбофлебит, узелковый полиартериит, кожный узелковый полиартериит
ЛПн	ИЛП, болезнь Вебера — Крисчена, цитофагический гистиоцитарный Пн, липодерматосклероз, физический Пн (холодовой, инфекционный, травматический и т.д.), неонатальный Пн, постстероидный Пн, Пн, связанный с системными заболеваниями (панкреатический, люпус-Пн, Пн при ДМ, подагрический Пн, Пн при псориатическом артрите, Пн при ССД, подкожный саркоид, кальцифилаксия, лейкемия и лимфома, инфекционный Пн, дефицит $\alpha 1$ -антитрипсина)	Узелковый васкулит, индуративная эритема Базена, лепрозная УЭ, феномен Люцио (диффузная лепроматозная лепра), нейтрофильный ЛПн, ассоциированный с РА

Важнейшее значение в патогенезе Пн принадлежит процессам перекисного окисления липидов, повышенному уровню циркулирующих иммунных комплексов и гипокомплементемии, ответственных за повреждение ПЖК [172].

Процессы свободнорадикального перекисного окисления липидов ингибируют активность ряда ферментов, изменяют проницаемость клеточных мембран, вызывая дегенерацию клеточных структур и приводя к гибели клеток, что коррелирует с тяжестью клинических проявлений ЛПн [16]. По неизвестной причине активированные макрофаги и лимфоциты продуцируют повышенное количество ИЛ-2 и ФНО- α . Последний считают ключевым цитокином, участвующим в развитии заболевания [140, 232]. Другие исследователи полагают, что локальная гипоксия, генерация реакционноспособных видов кислорода и азота, могут привести к нарушению секреции провоспалительных цитокинов и адипокинов, которых в настоящее время насчитывается более 50 — это лептин, адипонектин, резистин, висфатин и др. [225]. Авторы выдвигают концепцию, что воспаление и дисфункция жировой ткани являются синонимами, увеличивают уровень лептина при остеоартрите [56, 190, 218]. Лептин продуцируется белой жировой тканью. Он регулирует нейроэндокринные функции, энергетический гомеостаз, гематопоз и ангиогенез. Лептин циркулирует в крови в двух формах: свободной и связанной со специфическими белками. Уровень лептина в сыворотке крови пропорционален индексу массы тела (ИМТ). Лептин имеет сходство с такими провоспалительными цитокинами, как ИЛ-6 и ИЛ-12. Основное действие лептина направлено на активацию лептинового рецептора, что стимулирует фактор JAK. Он влияет на экспрессию многих гипоталамических нейропептидов, но особенно на нейропептид U, который регулирует функцию гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, тиреотропного гормона и кортиколиберина. Лептин, ингибируя продукцию нейропептида U, приводит к снижению аппетита, повышению тонуса симпатической нервной системы и изменению обмена веществ в периферических органах и тканях [163]. Лептин влияет на гиперпродукцию макрофагами провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- α) [41, 169]. К.W. Shwin считает, что в развитии Пн активное участие принимает не только ФНО- α , но и ИЛ-1b, ИЛ-18 и интерферон-I-типа [232]. Некоторые исследователи

подтверждают мутацию ФНО 1А гена (R92Q, T50M), ассоциированного с повышенными титрами сывороточного ФНО- α при Пн [155].

С середины 1970-х гг. стало очевидно, что у больных с дефицитом ингибитора протеиназ α -1-антитрипсина, особенно с тяжелыми формами, и имеющих PiZZ-фенотип, отмечается склонность к развитию болезненных подкожных изъязвляющихся узлов. Установлено, что у таких больных вследствие воздействия провоцирующих факторов (например, травмы) начинаются безостановочная активация комплемента, воспаление, повреждение эндотелиальных клеток и тканей [16, 106, 227, 261].

Другие авторы показали, что при СПн, вне зависимости от связи с инфекционным агентом, имеют место высокие концентрации ИЛ-6 при незначительном повышении ФНО- α [205]. Обнаружена высокая встречаемость СПн у женщин, имеющих HLA B8, что может указывать на наличие наследственной предрасположенности к данному заболеванию [35].

Генетические факторы риска при Пн изучены в ряде исследований. В работе М. Amoli с соавторами [73] исследовалась ассоциация между полиморфизмом гена (ICAM-1), кодирующим белок межклеточной адгезии, и СПн, подтвержденным морфологическим исследованием. Молекула адгезии является членом суперсемейства иммуноглобулинов и играет важную роль во взаимодействии клетка — лейкоцит в воспалительном процессе [238]. Авторы показали отсутствие генетического риска (ICAM-1) полиморфизма для СПн у северных испанцев. ИЛ-1 относится к семейству белков, играющих главную роль при иммунном ответе. Белок рецептора антагониста интерлейкина (ИЛ-1RA) является противовоспалительным агентом, который связывается с рецептором ИЛ-1 и таким образом конкурирует за связывание с ИЛ-1 α и ИЛ-1 β [74]. Изучение этого полиморфизма при УЭ не выявило достоверных различий в распределении генотипов и аллелей между больными и контрольной группой [73]. Исследование полиморфизмов лимфотоксина- α и ФНО- α показало связь полиморфизма ФНО- α с СПн среди европеоидных больных с саркоидозом [173]. ИЛ-6 является

провоспалительным цитокином, который вызывает активацию и пролиферацию Т-клеток и способствует образованию гранулемы. Полиморфизм (-174G/C) ИЛ-6 гена связан с изменением транскрипционной активности в случае замены основания G на C в положении -174, что приводит к изменению транскрипционной активности этого гена [120]. Другие исследователи недавно описали связанный с меланомой ген 5 (MDA5), который является аутоантигенной мишенью в подгруппе пациентов с ДМ. Anti-MDA5 ДМ характеризуется уникальным слизисто-кожным и системным фенотипом, включающим изъязвления кожи и слизистых, алопецию, Пн, артрит, умеренные признаки миастенического синдрома и, что важно, повышенный риск интерстициального поражения легких при этой патологии [138, 153].

Генетическая природа ЛПн практически не изучена. Воспалительная природа ЛПн определяет актуальность изучения иммунологических механизмов, задействованных при этой патологии. С другой стороны, существующие ассоциации между функциональными свойствами этих белковых молекул и полиморфизмами генов провоспалительных хемокинов и цитокинов предполагают развитие этого перспективного направления в патогенезе ЛПн.

1.3. Клинические проявления и диагностика панникулитов

Основной клинический признак СПн — болезненные изолированные друг от друга четко отграниченные от окружающей ткани узлы, которые имеют различную окраску (от телесной до синюшно-розовой) и размеры до 5 см в диаметре, локализуются, как правило, на нижних конечностях, регрессируют без образования язв и рубцов. При ЛПн узлы чаще локализуются на нижних и верхних конечностях, реже — на груди, животе, иногда сливаются с формированием конгломератов и обширных бляшек с неровными контурами и бугристой поверхностью. Обычно узлы рассасываются в течение нескольких недель, оставляя «блюдецобразные» западения кожи вследствие атрофии ПЖК, в которых могут откладываться

кальцинаты. Иногда узел вскрывается с выделением маслянисто-пенистой массы, и формированием плохо заживающих изъязвлений и атрофичных рубцов.

Большинство сообщений посвящено кожным формам Пн. Лишь в последние десятилетия появились работы, в которых описаны изменения жировой ткани во внутренних органах, морфологически сходные с таковыми в ПЖК. При системном варианте заболевания в патологический процесс вовлекается жировая клетчатка забрюшинной области и сальника (мезентериальный панникулит — МПн) [16, 140, 217], выявляется гепатоспленомегалия, панкреатит, нефропатия, иногда при отсутствии кожной симптоматики. Часто развитию Пн предшествуют лихорадка (до 41 °С), слабость, тошнота, рвота, снижение аппетита, полиартралгии, по поводу чего пациент обращается к терапевту.

Успех в диагностике Пн зависит от тщательно собранного анамнеза с указанием сведений о предшествующих заболеваниях, принимаемых лекарственных препаратах, фоновой патологии, а также адекватной оценки клинической симптоматики, лабораторных показателей и выявления типичных морфологических изменений.

Изменения лабораторных показателей при Пн носят неспецифический характер, отражая наличие и выраженность воспалительного процесса. Поэтому они (за исключением α -1-антитрипсина, амилазы и липазы) позволяют судить только об активности болезни, а не о нозологической принадлежности.

Большое значение для верификации Пн имеет гистоморфологическая картина [252]. Принципиально важным является правильное проведение биопсии с соблюдением следующих требований: биоптат должен быть взят из свежего очага поражения, состоять из кожи, ПЖК и фасции. При гистологическом исследовании биоптата кожи и ПЖК выделяют три стадии: островоспалительную, липофагическую и фиброзную. На первой стадии заболевания в дистрофически измененных жировых клетках (адипоцитах) обнаруживаются неспецифические воспалительные инфильтраты, образованные полиморфноядерными лейкоцитами, лимфоцитами и гистиоцитами. Эта стадия быстротекущая и при гистологическом

исследовании выявляется редко. Для второй стадии характерна своеобразная гистиоцитарная реакция: гистиоциты приобретают форму макрофагов, часто многоядерных, с пенистой цитоплазмой (липофаги). Они проникают в жировые клетки и поглощают их, так что в некоторых случаях последние оказываются полностью замещенными липофагами, местами образуются некротические очаги. При фибробластической стадии лимфоциты и фибробласты заполняют участки некроза жировых клеток, коллагеновые волокна фиброзируются, жировая ткань постепенно замещается рубцовой, иногда с отложением солей кальция [14, 58, 106, 252]. Безусловно, успех в интерпретации образцов зависит от опыта патоморфолога, способного выявить признаки каждого конкретного вида Пн.

Возможно атипичное течение болезни со слабо выраженной кожной симптоматикой и отсутствием характерных морфологических признаков. В подобных случаях определенный диагноз устанавливают через несколько месяцев и даже лет.

В доступной литературе мы не встретили алгоритмов обследования пациентов с Пн.

1.4. Особенности панникулитов при ревматических заболеваниях

Имеются различия в клинических и гистологических признаках Пн при РЗ. Пн при поражении соединительной ткани могут представлять собой как самостоятельную нозологическую форму, так и проявление другого заболевания.

В соответствии с представленной выше классификацией при заболеваниях соединительной ткани в раздел СПн входят УЭ и эозинофильный фасциит, протекающие без васкулитов, а также поверхностный мигрирующий тромбофлебит. К ЛПн, встречающимся при РЗ, относят: люпус-Пн, Пн при ДМ, псориатическом артрите, подагрический Пн, нейтрофильный Пн при РА, а также ИЛП.

Типичным представителем СПн без васкулита является УЭ — неспецифический иммуновоспалительный синдром, возникающий в результате различных причин [131, 213, 261].

УЭ встречается чаще у женщин в любом возрасте [131, 213]. Несмотря на то что УЭ не является редким заболеванием и характеризуется достаточно выразительной клинической симптоматикой, до настоящего времени не существует цельной и единой концепции ее этиопатогенеза, клинικο-морфологического субстрата и терапии. Нередко УЭ выступает как один из симптомов системной патологии, включая РЗ, синдром Лефгрена, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, онкологические болезни и т.д., что может послужить причиной поздней диагностики и соответственно назначения адекватной терапии.

УЭ характеризуется поражением кожи в виде резко болезненных мягких единичных (до пяти) эритематозных узлов диаметром 1–5 см, локализующихся на голених, в области коленных и голеностопных суставов. Кожные высыпания могут сопровождаться повышением температуры, ознобом, недомоганием, полиартралгиями и миалгиями. Типичной для УЭ является цветовая динамика поражений кожи от бледно-красной до желто-зеленой окраски («цветение синяка») в зависимости от стадии процесса. При УЭ узелки полностью регрессируют без изъязвления, атрофии, или образования рубцов [131, 213, 216, 261].

В доступной литературе, несмотря на значительное количество наблюдений, имеются единичные контролируемые клинические исследования УЭ при РЗ. Так, В. Kisacik с соавторами [152] проанализировали 107 пациентов с диагнозом УЭ (37 мужчин, 70 женщин), наблюдавшихся в ревматологическом отделении. У 37 участников (34,6%) основное заболевание не выявлено и УЭ расценено как идиопатическая (первичная). Вторичная УЭ была у 70 пациентов (65,4%, 12 мужчин, 25 женщин, средний возраст: $42,9 \pm 9,2$ года), которая у 40 больных ассоциировалась с ББ, у 17 — с саркоидозом, у 9 — со стрептококковой инфекцией и прочими РЗ. Другие исследователи наблюдали 100 пациентов (средний возраст

37 лет, 1 мужчина, 16 женщин) с диагнозом УЭ. В 53% случаев диагностирована идиопатическая УЭ, в 47% — подтверждена нозологическая принадлежность. Ведущей причиной вторичной УЭ являлась стрептококковая инфекция (11%), туберкулез и саркоидоз (по 10%), ББ (6%), аллергические реакции на лекарственные препараты (5%), воспалительные заболевания кишечника (3%) и беременность (2%). Идиопатическая УЭ ежегодно рецидивировала у 62% (33 из 53) пациентов. Исследование показало, что лихорадка, лейкоцитоз, повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ), высокая скорость оседания эритроцитов (СОЭ), кашель, боль в горле, диарея, артрит и легочная патология являются предикторами вторичной УЭ [175]. А. Paragrigoraki с соавторами при пятилетнем проспективном наблюдении за 124 пациентами (средний возраст 39,5 лет, медиана 37 лет, диапазон 4–90 лет) с УЭ в 41,1% подтвердили идиопатическую УЭ [195]. В 25,8% причиной развития УЭ считали инфекции, в 15,3% — прием контрацептивов, в 11,2% — системные заболевания и в 6,5% — беременность.

В литературе имеются отдельные описания случаев развития УЭ при СКВ, РА, синдроме Шегрена, АФС и болезни Лайма. Так, N. Ajubi и J.C. Nossent представили два случая УЭ, подтвержденной морфологически, с последующим развитием СКВ [64]. Авторы полагают, что УЭ в 3% случаев может быть первым проявлением СКВ. Другие авторы представили случай СКВ с амилоидозом у 57-летней женщины, у которой наблюдалась УЭ и рентгенологические изменения, соответствующие 2-й стадии саркоидоза [219].

К. Verschueren с соавторами описывают двух женщин 46 и 53 лет с серопозитивным РА и длительностью болезни 7 и 6 лет соответственно, которым проводилась терапия этанерцептом [253]. Через 6 мес лечения у одной пациентки развился кашель и диспноэ, у другой через год — УЭ. По данным биопсии медиастинальных лимфатических узлов, в обоих случаях диагностирован саркоидоз. Авторы высказывают предположение о взаимосвязи лечения этанерцептом и развития данной легочной патологии, что требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

По данным ряда авторов, УЭ входит в кожные проявления синдрома Шегрена. Так, N. Shioya с соавторами представляют 36-летнюю женщину с синдромом Шегрена, саркоидозом, увеитом и УЭ, которая принимала глюкокортикоиды (ГК) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [231]. В работе японских авторов развитие УЭ предшествовало появлению клинической симптоматики синдрома Шегрена у трех из четырех наблюдавшихся больных [267]. В биоптатах кожи имела место картина септального или долькового Пн с лимфоцитарной и нейтрофильной инфильтрацией дермы различной степени выраженности. Достоверных признаков васкулита не обнаружили, однако в двух случаях определяли утолщение и фибриноидные изменения стенок сосудов дермы и подкожной ткани. При прямой иммунофлуоресценции каких-либо депозитов в сосудистой стенке не выявлено. Авторы полагают, что в генезе УЭ при синдроме Шегрена существенную роль играют молекулы клеточной адгезии, которые экспрессируются в слезных и слюнных железах у этих больных. По данным В.И. Васильева, сочетания УЭ с клиническими признаками синдрома Шегрена требует подтверждения диагноза саркоидоза, в частности внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) и/или ткани легкого. При патоморфологическом исследовании околоушной железы этих больных в 100% случаев выявляются саркоидные гранулемы [13, 52].

Другие исследователи представили три случая УЭ у пациентов с повышением содержания антител к кардиолипину, предполагая их взаимосвязь [184]. G.I. Remondino с соавторами наблюдали 26-летнюю женщину с УЭ, синдромом Рейно, полиартралгиями, миалгиями, головокружением, кратковременными обморочными состояниями, артериальной гипертензией и люпус-нефритом. При лабораторном обследовании были выявлены антинуклеарный фактор (АНФ), антитела к dsДНК, волчаночный антикоагулянт и антитела к кардиолипинам. На основании полученных данных диагностирован СКВ-подобный синдром и вторичный АФС [215]. Сходные результаты были получены С.Г. Раденска-Лоповок и Т.М. Решетняк при анализе 28 больных с АФС,

наряду с типичными кожными проявлениями основного заболевания, в трех случаях диагностирована УЭ с признаками продуктивного лимфоцитарного васкулита [46].

Патогномоничным симптомом болезни Лайма является мигрирующая эритема, развивающаяся на месте укуса клеща. Она наблюдается у большинства больных (до 70%) [5, 32, 240]. Во II стадии заболевания могут иметь место неспецифические поражения кожи в виде УЭ, капилляритов ладоней, сплошной некольцевидной эритемы, а у отдельных больных — своеобразной доброкачественной лимфоцитомы, характеризующейся развитием узелков или бляшек буроватого цвета на участках очаговой лимфоретикулярной пролиферации [5]. Так, N.S. Rosa Neto [221] представили наблюдение за молодой женщиной с болезнью Лайма, у которой в течение года развились олигоартрит, когнитивные нарушения, менигоэнцефалит и УЭ. Диагноз установлен на основании типичной клинической картины и положительного вестерн-блота к *Borrelia burgdorferi sensu strictu*. Проводимая терапия цефтриаксоном 2 г/сут в течение 30 дней с последующим двухмесячным приемом доксицилина 200 мг/сут позволила купировать активный воспалительный процесс. Другие авторы приводят наблюдение за пациенткой с болезнью Лайма, расценивая проявления Пн как местное распространение спирохеты [108].

Другой вариант СПн — эозинофильный фасциит (синдром Шульмана) относится к склеродермической группе болезней. Примерно в 1/3 случаев прослеживается связь его развития с предшествовавшей физической нагрузкой или травмой. В отличие от ССД, индурация тканей начинается с предплечий и/или голени с возможным распространением на проксимальные отделы конечностей и туловище. Пальцы кистей и лицо остаются интактными. Характерны поражение кожи по типу апельсиновой корки, сгибательные контрактуры, эозинофилия, гипергаммаглобулинемия и повышение СОЭ. Возможно развитие синдрома запястного канала и апластической анемии. При гистоморфологическом исследовании наиболее выраженные изменения обнаруживают в подкожных и

межмышечных фасциях. Патологические признаки в скелетных мышцах и коже выражены слабо или отсутствуют [20, 121, 217].

Поверхностный мигрирующий тромбофлебит чаще наблюдается у пациентов с венозной недостаточностью. Поверхностный тромбофлебит в сочетании с тромбозом органов встречается при ББ, а также при паранеопластическом синдроме (синдром Труссо), обусловленном раком поджелудочной железы, желудка, легких, простаты, кишечника и мочевого пузыря [18, 228, 252].

Узловатые поражения кожи являются одним из критериев ББ [37, 48] и характеризуются многочисленными, часто линейно расположенными уплотнениями на нижних (редко — верхних) конечностях. Локализация уплотнений определяется пораженными участками венозного русла. Образование язв на конечностях не наблюдается [246].

В работе З.С. Алекберовой с соавторами проанализирован 151 пациент с ББ с подразделением на две группы: I (ювенильная) — 58 больных и II (взрослая) — 93 пациента с началом болезни в возрасте до и после 16 лет соответственно [1]. УЭ диагностирована в 41,4 и 53,8% случаев соответственно ($p=0,09$). По данным Е. Alrsoy, очаги поражения, клинически сходные с УЭ, развиваются у 15–78% пациентов с ББ [71]. Интересно исследование N. Ugurlu и соавторов 368 пациентов (171 женщина и 197 мужчин в возрасте $41,11 \pm 10,9$ лет) с ББ [248]. Язвы полости рта были наиболее распространенным (66,8%) проявлением начала заболевания, за которым следовали язвы гениталий (4,9%), эритемоподобные изменения (3,3%) и поражение глаз (1,4%). Длительность между появлением симптомов и верификации диагноза составила 5–6 лет. В исследовании В. Atienza-Mateo с соавторами, включавшем 11 пациентов, эритемоподобные изменения были выявлены только у двух больных [78]. При ББ эритематозные уплотнения следует рассматривать как erythema nodosum-like, что находит свое подтверждение при гистологическом исследовании биоптатов кожи и ПЖК. Так, С. Demirkesen и соавторы проанализировали образцы биопсий из области узловых поражений кожи у 24 пациентов с ББ, 25 — узловым васкулитом и 20 — УЭ [104]. Узловые

поражения при ББ характеризовались нейтрофильными сосудистыми реакциями с гистологическими особенностями, сходными с узловатым васкулитом, но существенно отличающимися от УЭ. Аналогичные результаты были получены и другими исследователями [228, 252].

Представителем СПн с васкулитом является узелковый полиартериит — это некротизирующий васкулит мышечных артерий среднего и мелкого калибра с образованием аневризм сосудов и вторичным поражением органов и систем. Впервые в 1866 г. А. Kussmaul и К. Maier описали своеобразное поражение артерий, протекающее совместно с болезнью Брайта и быстро прогрессирующим мышечным параличом. Причинами узелкового полиартериита могут быть вирусы гепатита В (от 30 до 80% случаев) и С, вирус иммунодефицита человека, цитомегаловирус, парвовирус В19, аллергические реакции препаратов (препараты йода, висмута, сульфаниламиды, антибиотики) и сыворотки. Инфекционные агенты (в первую очередь вирусы) могут оказывать прямое токсическое воздействие на эндотелиальные клетки или субэндотелиальные структуры. Клиническая картина характеризуется миалгиями, лихорадкой до 38–39 °С, невритами, артралгиями, реже артрит, потеря массы тела до 20–30 кг за несколько месяцев. При поражении кожи выявляются узелки (у 15–20% заболевших), *livedo reticularis* (появление на туловище и коже конечностей ветвистого рисунка), реже — гангрена или дистальная ишемия. Спустя 2–3 мес появляются признаки поражения внутренних систем и органов [252].

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

В отечественной литературе ИЛП впервые описан Ю.В. Постновым и Л.Н. Николаевой в 1961 г. Наибольшее число наблюдений (60 больных) в нашей

стране принадлежит Е.В. Вербенко, которая выделила основные клинические формы заболевания: узловатую, бляшечную и инфильтративную [14–16]. В последние годы описано около 230 случаев ИЛП в мировой литературе [106, 156, 180, 207, 245] и 75 — в отечественной [7, 10, 15, 14, 23, 51, 59].

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 [106, 245].

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

Клиническая симптоматика зависит от формы ИЛП. Так, при Уф узлы четко отграничены от окружающей ткани, их окраска в зависимости от глубины залегания варьирует от цвета нормальной кожи до ярко-розовой, а диаметр уплотнения колеблется от нескольких миллиметров до 5 см и более. Бляшечная разновидность является результатом слияния отдельных узлов в плотноэластический бугристый конгломерат, цвет кожи над ним варьирует от розового до синюшно-багрового. Иф характеризуется возникновением флюктуации в зоне отдельных узлов или конгломератов ярко-красного или багрового цвета, вскрытие очага происходит с выделением желтой маслянистой массы [14–16].

Длительность болезни варьирует от нескольких недель до нескольких лет. Течение может быть доброкачественным и ограничивается только кожными проявлениями. При системном варианте заболевания в патологический процесс вовлекаются ПЖК забрюшинной области и сальника (МПн), выявляются

гепатоспленомегалия, панкреатит, нефропатия, что не всегда сопровождается кожной симптоматикой.

Особый интерес представляет МПн, который расценивают как мезентериальную форму (Мф) ИЛП. В литературе МПн фигурирует под другими названиями: склерозирующий мезентерит, брыжеечная липодистрофия, мезентериальный склероз, убирающийся мезентерит, брыжеечный Пн Вебера — Крисчена, липосклеротический мезентерит, липоматоз и липогрануломатоз брыжейки [271]. МПн впервые был описан Jura в 1924 г. как убирающийся мезентерит, затем в 1960-х гг. W.W. Odgen охарактеризовал это состояние как брыжеечный Пн [189]. В настоящее время нет единой концепции этиологии и патогенеза развития МПн [111]. Ряд авторов предполагают иммунопатологическую природу заболевания, провоцирующими факторами которого могут быть травма или хирургические вмешательства, поражение желудочно-кишечного тракта, развитие онкопатологии и т.д. [102, 130, 135, 147, 200].

В соответствии с преобладанием патоморфологических воспалительных изменений в брыжейке выделяют три стадии: хроническое неспецифическое воспаление, некроз жировых клеток и фиброз [111, 135], что и явилось причиной разнообразной терминологии заболевания. В настоящее время в МПн принято выделять два варианта — брыжеечный Пн, когда воспаление и некроз жировых клеток преобладают над фиброзом, и склерозирующий мезентерит, когда преобладает фиброз [254].

Заболевание часто протекает бессимптомно и является диагностической находкой в результате компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии брюшной полости [97, 147, 193, 271]. Пациенты часто предъявляют жалобы на снижение аппетита, боль в животе, тошноту, метеоризм, дисфункции кишечника, лихорадку, снижение массы тела и пальпируемое образование в брюшной полости [135, 229], реже на кровотечения из прямой кишки и желтуху [65, 81, 111].

Диагноз подтверждается на основании характерной томографической симптоматики и патоморфологического исследования биоптата ПЖК из

забрюшинной области и сальника [98, 135, 147, 262, 271]. Неоднозначны мнения по поводу целесообразности проведения биопсии брыжейки тонкого кишечника не только из-за плохого доступа, но и из-за развития побочных реакций после этой процедуры.

Представляется интересным изучение МПн в практике ревматолога. Литературные данные преимущественно носят описательный характер со стороны других специалистов (хирургов, онкологов, гастроэнтерологов и рентгенологов), что не позволяет полностью оценить клинико-лабораторные особенности заболевания у пациентов ревматологического профиля [34, 81, 130, 186, 262].

В некоторых случаях развитию ИЛП предшествуют лихорадка (до 41 °С), слабость, тошнота, рвота, снижение аппетита, полиартралгии, артрит и миалгии.

Выделяют острый, подострый и рецидивирующий варианты течения [14–16]. Острый ИЛП встречается редко, при этом общие симптомы (длительная лихорадка гектического типа, прогрессирующая слабость) быстро нарастают, температура тела не снижается, несмотря на применение антибиотиков, ГК, цитотоксических препаратов и симптоматических средств. Этот вариант характеризуется выраженными миалгиями, полиартралгиями и артритом, изменениями в анализах крови (включая биохимические показатели функции печени и почек) и мочи. В терминальной стадии развиваются нарушения свертывающей системы крови. Ремиссии наступают редко, их продолжительность невелика (1–3 мес). С каждым новым рецидивом состояние больного прогрессивно ухудшается, заболевание заканчивается летально в сроки от 3 мес до 1 года.

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

Хронический (рецидивирующий) процесс отличается благоприятным прогнозом независимо от остроты начала, а также длительными ремиссиями и нетяжелыми рецидивами. Общее состояние обычно не изменяется. Физикальная

патологическая симптоматика со стороны внутренних органов в большинстве случаев отсутствует, лишь в биохимических анализах крови выявляются признаки функциональной недостаточности печени.

При висцеральных формах с тяжелым течением летальный исход отмечается в 10% случаев [16, 106].

К атипичным вариантам ИЛП относится безлихорадочная форма поражения кожи (при отсутствии висцеральной патологии) с долго не заживающими язвами, резистентными к терапии, развивающаяся преимущественно у подростков. Этот вариант ИЛП был описан М. Rothmann и Е. Макай в 1894 г. (синдром Ротмана — Макай) [15, 16, 106, 245]. Реже встречается болезнь Деркума, которая характеризуется болезненными, медленно развивающимися в ПЖК инфильтратами в виде ограниченных узлов или диффузных утолщений, наблюдаемых у лиц с нарушениями обмена веществ или эндокринной системы (ожирение, климакс, расстройства менструального цикла, гипотиреоз и т.д.) [15, 16].

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

Люпус-Пн или красная волчанка глубокая впервые описан М. Kaposi в 1883 г. [113, 122]. Люпус-Пн вдвое чаще возникает у женщин, преимущественно в возрасте 40 лет [91, 149, 185]. Этот вариант ЛПн характеризуется глубокими подкожными узлами или бляшками, нередко болезненными, сопровождающимися изъязвлением. Они располагаются на верхних конечностях, туловище, ягодичной области, иногда на голове, лице и шеи. Поражение нижних конечностей обычно нехарактерно и может служить отличительным признаком при дифференциальной диагностике с другими вариантами Пн [122]. Описаны атипичные расположения узлов в области грудных желез («волчаночный мастит»), щитовидной железы и периокулярной области [122, 187]. Люпус-Пн характеризуется рецидивирующим течением, воспалительный процесс нередко завершается образованием атрофических рубцов. Пн включен в современные диагностические критерии СКВ (SLICC, 2012 г.) [48, 129].

M.S. Peters предложил гистологические диагностические критерии Люпус-Пн: гиалиновый некроз жировой ткани, перисептальная или лобулярная активация лимфоцитов с образованием лимфоцитарных фолликулов и последующей кальцификацией [203]. Дополнительными критериями являются изменения кожных покровов, характерных для дискоидной красной волчанки, лимфоцитарный васкулит, гиалинизация субэпидермальной области, отложение муцина, скопления гистиоцитов и небольшие гранулемы с инфильтрацией плазмочитов и эозинофилов. При гранулированном окрашивании биоптата выявляют иммуноглобулины (Ig) IgG, IgM и C3 в клетках на пограничной зоне дермы и эпидермиса, а также в ряде случаев отложение иммунных комплексов в сосудах и клетках. Выявление типичной гистологической картины оказывает существенную помощь в подтверждении диагноза Люпус-Пн. Безусловно, в диагностике Люпус-Пн большое значение имеют лабораторные тесты, характерные для СКВ [122, 208].

Первое описание Пн при ДМ относится к 1924 г. [75, 89, 95, 237]. Причина развития Пн при ДМ, как и других вариантах Пн, не установлена. Однако параллельное течение обострения и ремиссий ДМ и Пн предполагает, что в основе этих состояний лежат схожие патологические процессы [89, 237]. Анализ небольшого количества литературных данных показывает, что Пн при ДМ диагностируется у 10% пациентов, как до верификации основного диагноза (от 16 мес), так и после этого (от 7 лет). Вероятно, субклинические формы Пн при данной патологии остаются нераспознанными [6, 146]. В 75% случаев Пн выявляется у женщин [237] и встречается у детей [223]. Истинная клиническая и прогностическая значимость Пн при ДМ остается недооцененной, поскольку он имеет весьма широкий клинический диапазон — от едва заметного уплотнения ПЖК и блюдцеобразных очагов липоатрофии, до глубокого, длительно заживающего инфильтративно-язвенного поражения, оставляющего впоследствии кальцификаты или грубые рубцовые изменения. Пн при ДМ локализуются в области ягодиц, бедер, живота и верхних конечностей. Ряд авторов высказывают

предположение, что у пациентов с Пн при ДМ низкий риск развития онкологических заболеваний [75, 237]. Для Пн при ДМ не характерна спонтанная ремиссия, как при Люпус-Пн. Этот вариант Пн, как правило, не нуждается в дополнительном лечении, кроме терапии основного заболевания [137].

Изменения лабораторных показателей при Пн носят неспецифический характер, отражая наличие и выраженность воспалительного процесса основного заболевания. Поэтому они (за исключением α -1-антитрипсина, амилазы и липазы) позволяют судить только об активности болезни, а не о нозологической принадлежности. Большое значение для верификации Пн как при СКВ, так и при ДМ, имеет морфологическая картина, характеризующаяся некрозом адипоцитов, инфильтрацией ПЖК воспалительными клетками и переполненными жиром макрофагами («пенистые клетки») [137, 143]. Дифференциальная диагностика Пн при ДМ и СКВ проводится в основном по клиническим данным. В ряде сообщений указывается, что Пн при ДМ и СКВ имеют общие признаки: повышение титров АНФ [126], цитопению [75] и отложение муцина в области смыкания дермы и эпидермиса [126].

В литературе имеется несколько описаний инфекционного поражения ПЖК, которые были расценены как Пн при ДМ [109, 160]. При гистологическом исследовании выявлены измененные клеточные мембраны, эозинофилы с измененными ядрами в зоне липонекроза, что не характерно для Пн при ДМ [143].

ЛПн редко встречается при ССД и проявляется в локализованной (мультифокальной) или диффузной форме [117, 137]. Пн характеризуется развитием склеротических изменений кожных покровов, сопровождающихся типичными поражениями органов и систем при ССД. Описано сочетание кожного и МПн при ССД, который коррелировал с активностью основного заболевания [76]. В ряде случаев течение Пн носит агрессивный характер, что может привести к летальному исходу [69, 82]. М. Jinnin указывает, что Пн при ССД наблюдается примерно у 8% больных и сочетается с легочной гипертензией. Разработка

диагностических признаков этого осложнения при ССД является важным прогностическим маркером [148].

Подагрический Пн является редким проявлением подагры и характеризуется отложением кристаллов моноводяного урата в подкожной клетчатке. Подагрический Пн представляет собой подкожные узелки, чаще всего расположенные на нижних конечностях. В доступной литературе представлено 16 случаев развития Пн при данной патологии [168, 255]. В одном из них авторы наблюдали 46-летнего мужчину с 20-летним течением подагры, у которого в течение двух лет развились множественные уплотнения на правом бедре и передней стенке живота. После обострения сердечной недостаточности и острой почечной недостаточности узелки увеличились в размерах, стали ярко-красного цвета и изъязвились. Патоморфологическое исследование выявило типичный тофус в дерме и подкожной клетчатке [255]. Другие авторы предложили для верификации подагрического Пн использовать сонографические данные, которые позволят подтвердить диагноз и мониторировать течение Пн [165].

Многие авторы расценивают подагрический Пн как активное проявление подагры, который может быть прогностически неблагоприятным признаком заболевания [255].

Пн при псориатическом артрите встречается очень редко. Н. Cornillier приводит описание случая сочетания ЛПн с достоверным псориатическим артритом [96].

В доступной литературе имеется только две публикации о нейтрофильном ЛПн, ассоциированном с РА. Пн — чрезвычайно редкое проявление болезни, характеризуется в основном красноватыми язвенными болезненными узелками и папулами, обычно на нижних конечностях. Так, Т.А. Tran продемонстрировал 42-летнюю женщину с серопозитивным РА, у которой Пн наблюдался на нижних конечностях в течение двух лет. Гистоморфологическое исследование уплотнения показало дольковый нейтрофильный инфильтрат с липофагами и центральным базофильным некрозом. Схожая морфологическая картина может встречаться при

ББ [247]. Другие авторы описали женщину среднего возраста с симметричным полиартритом, субфебрильной температурой и болезненными подкожными узлами на животе, с наличием ревматоидного фактора и антител к Ro/SS-A-антигену. Патоморфологическое исследование подтвердило диагноз нейтрофильного ЛПн. На фоне приема низких доз кортикостероидов и лефлуномида отмечено значительное клиническое и лабораторное улучшение [123].

1.5. Другие варианты панникулитов

Иные варианты Пн также могут встречаться в практике ревматолога, врача общей практики, дерматолога, флеболога, что требует проведения дифференциального диагноза не только с РЗ, но и с другими нозологическими состояниями.

Представителем СПн с васкулитом является кожный узелковый полиартериит — доброкачественная форма полиартериита, характеризующаяся полиморфной сыпью и протекающая, как правило, без признаков системной патологии. Заболевание проявляется сетчатым или рацемозным ливедо в сочетании с кожными узелковыми и узловатыми инфильтратами, подвижными и болезненными при пальпации. Кожа над ними красного или багрового цвета, реже — обычной окраски. Инфильтраты имеют диаметр до нескольких сантиметров, сохраняются до 2–3 нед, не имеют тенденции к нагноению, но в их центре возможно формирование геморрагического некроза. Преимущественная локализация — нижние конечности (область икроножных мышц, стоп, голеностопных суставов). У большинства больных отмечаются расстройства общего состояния (слабость, недомогание, мигреноподобная головная боль, приступообразные боли в животе, иногда лихорадка), отмечаются повышенная чувствительность ног к охлаждению, парестезии в области стоп.

При гистологическом исследовании очагов поражения отмечают некротизирующий ангиит в глубокой сосудистой сети кожи [181, 252].

Синдром эозинофилии-миалгии — заболевание, протекающее с преимущественным поражением кожи и кроветворной системы, а также внутренних органов. На рубеже 1980–1990-х гг. в США насчитывалось более 1600 больных с этим синдромом. Как выяснилось, многие случаи заболевания были обусловлены применением L-триптофана в связи с тревожными и депрессивными состояниями. Чаще встречается у женщин (до 80%), характеризуется острым началом с развитием лихорадки, слабости, интенсивных миалгий генерализованного характера, непродуктивного кашля и выраженной эозинофилии (>1000 в 1 мм^3). Острая симптоматика быстро купируется ГК. В случае хронизации процесса наблюдается поражение кожи по типу индуративного отека с гиперпигментацией [38].

Типичным представителем ЛПн является липодерматосклероз (ЛДС) — это дегенеративно-дистрофические изменения ПЖК, возникающие у женщин среднего возраста на фоне хронической венозной недостаточности. Характеризуется острым началом с развитием болезненных гиперемированных уплотнений на коже нижней трети одной или обеих голеней, чаще в области медиальной лодыжки. По мере прогрессирования склероза и атрофии ПЖК и перехода процесса в хроническую стадию в очаге поражения отмечаются гиперпигментация, индурация кожи вплоть до формирования деревянистой плотности с четкой демаркационной линией. Вышеуказанное приводит к характерной деформации нижней трети голени по типу «перевернутого бокала». В дальнейшем при отсутствии лечения венозной патологии формируются трофические язвы [230]. Полагают, что при наличии характерной клинической картины болезни проведение биопсии не является обязательным по причине плохого заживления кожи и возможного изъязвления в месте взятия образца для гистологического исследования [252].

Холодовой Пн чаще развивается после переохлаждения у детей и подростков, реже у взрослых, особенно женщин. Очаги поражения появляются на бедрах, ягодицах, внизу живота [167].

Одной из часто встречающихся нозологий, ассоциирующихся с Пн, является саркоидоз, для которого характерны не только узлы, но и бляшки, макулопапулезные изменения, *lupus pernio* (ознобленная волчанка), рубцовый саркоидоз. Изменения представляют собой безболезненные симметричные приподнятые красные уплотнения или узлы на туловище, ягодицах, конечностях и лице. Возвышающиеся плотные участки кожи багрово-синюшной окраски по периферии и более бледные, атрофичные в центре, никогда не сопровождаются болью или зудом и не изъязвляются. Бляшки обычно являются одним из системных проявлений хронического саркоидоза, сочетаются со спленомегалией, поражением легких, периферических лимфатических узлов, артритом или артралгиями, сохраняются длительно и требуют лечения. Типичным морфологическим признаком саркоидоза, протекающего с поражением кожи, является наличие неизмененного или атрофичного эпидермиса с наличием «голой» (т.е. без воспалительной зоны) эпителиоидноклеточной гранулемы, различного числа гигантских клеток типа Пирогова — Лангханса и типа инородных тел. В центре гранулемы признаки казеоза отсутствуют. Эти особенности дают возможность провести дифференциальный диагноз саркоидоза кожи с Пн и люпоидным туберкулезом [50, 216, 217, 245, 252].

Пн, обусловленный дефицитом α -1-антитрипсина, являющегося ингибитором α -протеазы, чаще возникает у больных, гомозиготных по дефектному аллелю PiZZ [118]. Системные проявления, обусловленные дефицитом α -1-антитрипсина, включают эмфизему, гепатит, цирроз печени, панкреатит и мембранозно-пролиферативный нефрит [241].

Панникулито-подобная Т-клеточная лимфома впервые была описана в 1991 г. С. Gonzalez как новый тип Т-клеточной лимфомы с клинико-патологическими чертами Пн [133]. Панникулито-подобная Т-клеточная

лимфома — редкая патология неходжкинских лимфом с $\alpha\beta$ T-клеточным фенотипом [19, 263]. Патология может встречаться в любом возрасте от 9 до 79 лет, преимущественно у женщин (2 к 1). Лимфома характеризуется подкожными узлами и бляшками размером до 20 см. Изъязвление кожи над узлами нехарактерно. У 60% пациентов наблюдается фебрильная лихорадка, снижение массы тела и потливость [19]. Жизнеугрожающим состоянием панникулито-подобной T-клеточной лимфомы является гемофагоцитарный синдром [170, 191]. Важное диагностическое значение имеет гистологическое исследование, где опухолевый инфильтрат локализован в жировых дольках, содержит реактивные гистиоциты с вакуолизированной цитоплазмой. Опухолевый субстрат состоит из лимфоцитов мелкого и среднего размера с неправильными формами ядер [263].

Индуративный туберкулез, или эритема Базена, локализуется преимущественно на задней поверхности голени (икроножная область). Чаще развивается у женщин молодого возраста, страдающих одной из форм органного туберкулеза. Характерно образование медленно развивающихся, не резко отграниченных от неизменной окружающей кожи малобользненных (даже при пальпации) узлов синюшно-красного цвета. Последние со временем нередко изъязвляются, оставляя после себя очаги рубцовой атрофии. При гистологическом исследовании выявляют типичный туберкулоидный инфильтрат с очагами некроза в центре [100, 268].

1.6. Индексы активности ревматических заболеваний

Учитывая небольшую частоту Пн при РЗ, изучение эффективности и переносимости терапии данного состояния затруднено. Помимо этого, оценка эффективности терапии Пн не разработана в связи с отсутствием соответствующих критериев активности заболевания.

Для определения уровня активности при РЗ рекомендуют использовать суммарные индексы, включающие показатели клинических и лабораторных параметров. Индексы активности при РЗ являются неотъемлемым компонентом при проведении клинических исследований и позволяют оценить эффективность лечения в течение определенного временного промежутка. Достаточно сложно определить активность заболевания на протяжении всего периода болезни ввиду частых и иногда непродолжительных колебаний активности [26, 43, 55, 187]. В настоящее время при СКВ используют индексы SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) и его модификацию SLEDAI-2K, SLAM (Systemic Lupus Activity Measure), ECLAM (European Community Lupus Activity Measure), BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) [128, 162], которые дополняют друг друга. При РА применяют DAS 28 [210], SDAI (simplified disease activity index) [234], CDAI (clinical disease activity index) [67], однако эти индексы не всегда являются надежными предикторами прогрессирования деструкции суставов и развития функциональных нарушений.

При ССД наряду с общим индексом были разработаны также индексы активности для диффузной и лимитированной форм патологии [250]. При ССД применяют шкалу, предложенную профессором Н.Г. Гусевой [20]. В основу этих градаций положены характер течения заболевания, быстрота прогрессирования, особенности клинической симптоматики, а также лабораторные показатели, что позволило выделить три степени активности: I — минимальную, II — умеренную и III — высокую (максимальную).

Несмотря на то что ИЛП относится к РЗ, в литературе отсутствуют данные о градации активности заболевания, что, вероятно, обусловлено незначительным количеством работ описательного характера [155, 207, 257].

На сегодняшний день в литературе представлено одно наблюдение за 60 пациентами с достоверным диагнозом ИЛП [15, 14] и две работы с анализом исходов ИЛП через 10 и 13 лет [194, 260].

1.7. Терапия панникулитов

Лечение Пн окончательно не разработано и проводится в основном с учетом терапии основного заболевания. Основные цели терапии Пн — уменьшение выраженности симптомов и предотвращение или замедление прогрессирования болезни с последующим достижением ремиссии. Большинство лекарственных средств, которые применяются в ревматологии для лечения системных воспалительных заболеваний, эффективны и при многих вариантах Пн за исключением Иф ИЛП [151, 182, 244].

В современной клинической практике успешно применяется гидроксихлорохин, который рассматривается как препарат первой линии, преимущественно при СПн [125, 151, 264]. Предполагают, что он подавляет синтез простагландинов и цитокинов, стабилизирует лизосомальные мембраны и блокирует сигнальную систему Toll-подобных рецепторов [92]. При отсутствии эффекта необходимо присоединение НПВП и/или ГК в малых дозах, в частности при узловатой форме и хроническом течении заболевания. В литературе описаны случаи развития Пн на фоне приема гидроксихлорохиновых препаратов, что может являться диагностическим признаком Пн при Дм, в отличие от люпус-Пн [126].

В XX в. при СПн и узловатой форме ЛПн подострого и хронического течения использовали антибактериальные препараты (преимущественно пенициллинового и тетрациклинового ряда) [31]. В настоящее время в литературе практически не обсуждается терапия антибактериальными препаратами, поскольку применение этих препаратов не влияет на течение ЛПн [216, 217, 245, 261]. При бактериологическом и морфологическом исследованиях казеозных масс из изъязвленных уплотнений, как правило, возбудитель выявить не удается. Однако при ИЛП (и его варианте — синдроме Ротмана — Макайя) рассматривается возможность включения в терапию тетрациклинов (миноциклина гидрохлорида по 200 мг/с), подавляющих *in vitro* активность панкреатической липазы [77].

При единичных узлах хороший терапевтический эффект отмечается от введения кортикостероидов методом обкалывания очагов поражения без развития атрофии ПЖК. Курсовые дозы ГК при этом методе лечения значительно уменьшаются по сравнению с пероральным применением препаратов [23, 31, 59, 106]. Встречаются сообщения об успешном применении ГК для локальной терапии, в частности мази клобетазол 0,05% под давящей повязкой. Однако изолированное применение этих препаратов недостаточно эффективно, что требует назначения гидроксихлорохиновых препаратов или других системных лекарственных средств [259].

При ЛПн вышеперечисленные препараты в умеренных дозах не подавляют полностью воспалительный процесс в ПЖК, особенно при подостром и остром течении заболевания. В ряде публикаций сообщается об успешном применении терапевтических доз ГК и различных цитостатических препаратов — циклофосфана [88, 89, 209, 256], метотрексата [112, 115, 265], азатиоприна [94, 105, 113, 220], циклоспорина А [93, 139, 197] и микофенолата мофетила [182, 191, 220, 244, 249]. Однако с учетом их возможного гепатотоксического влияния требует обсуждения вопрос о включении гепатопротекторов в план лечения ЛПн [140, 244].

Имеются публикации, свидетельствующие об эффективном применении больших доз ГК при ИЛП, люпус-Пн, Пн при Дм и т.д. В связи с развитием большого количества осложнений при применении этих препаратов, а также увеличения риска образования атрофических рубцов, такие схемы следует применять только в наиболее тяжелых случаях [112, 203, 209, 220].

Опубликованы данные об успешном применении иммуномодуляторов, в частности талидомида [179, 266] и дапсона [132, 196], в случаях непереносимости или неэффективности гидроксихлорохиновых препаратов и цитостатических препаратов. Талидомид продемонстрировал свою эффективность при ИЛП. Однако возможность применения этих препаратов ограничена из-за побочных эффектов, которые включают сонливость, головную боль, тромбоз, периферическую нейропатию и тератогенное действие.

Е. Wee представляет результаты применения колхицина у трех пациентов с рефрактерным ИЛП. Применение препарата позволило снизить дозу ГК и добиться регресса заболевания у двоих пациентов. У одного больного колхицин был отменен из-за выраженного обострения Пн [258]. Применение колхицина у 58-летнего пациента с торпидным течением α -1-антитрипсинового Пн позволило уменьшить частоту и тяжесть заболевания [118]. А. Sahin проанализировал результаты лечения 36 пациентов с МПн. 15 больным назначали антимикробные препараты и 16 получали НПВП. Одному больному, рефрактерному к терапии антибактериальными препаратами и НПВП, был назначен колхицин. Терапевтический эффект достигнут у всех больных [222].

За последние годы в лечении РЗ достигнут значительный прогресс. Терапия этих заболеваний строится по принципу лечения до достижения цели (treat to target) [235], т.е. максимально быстрое достижение ремиссии или как минимум снижение активности заболевания, что требует использования всего арсенала медикаментов, а также генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [24].

Применение ингибиторов ФНО- α обсуждается и у больных Пн, обусловленных РЗ. В настоящее время наиболее веские доказательства патогенетического значения и ФНО- α получены при РА, анкилозирующем спондилите и псориатическом артрите [28, 33, 40, 53]. По данным опытов *in vitro*, моноклональные антитела к ФНО- α , образуя стабильные комплексы с ФНО- α , эффективно подавляют биологическую активность секретируемого и мембран-ассоциированного ФНО- β (но не лимфотоксина ФНО- β) и индуцируют лизис ФНО-продуцирующих клеток комплемент-зависимым путем или за счет антитело-зависимой клеточной цитотоксичности. Поэтому есть веские основания предполагать, что не только при РА, но и при других РЗ ингибция ФНО- α с помощью моноклональных антител может оказать положительное влияние на течение иммунопатологического процесса в большей степени, чем общепринятые методы лечения, и быть эффективной даже у пациентов, устойчивых к предшествующей стандартной терапии [40, 53].

В литературе мы встретили единичные описания случаев применения ГИБП у больных с Пн. Так, P. Lamprecht с соавторами продемонстрировали двух пациентов с ИЛП, ассоциированным с мутацией рецепторов ФНО- α (TNFRSF1A гена), после успешного применения моноклональных антител к ФНО- α . Назначение этанерцепта в дозе 25 мг подкожно 2 раза в нед позволило стабилизировать прогрессирование заболевания [155]. M. Llamas-Velasco с соавторами представили свое наблюдение развития Пн у больного с подагрой в местах введения этанерцепта [163].

Некоторые исследователи считают более оправданным применение инфликсимаба [70, 172]. Другие авторы представили случай успешного применения инфликсимаба у пациента ИЛП с Мф, рефрактерного к терапии ГК и цитостатическими препаратами [179].

Ряд сообщений свидетельствует о том, что анти-ФНО- α терапия может быть эффективной при лечении многих вариантов Пн [68]. Однако имеются и противоположные мнения [84]. В частности, показано развитие Пн при применении инфликсимаба, этанерцепта, ритуксимаба и адалимумаба при РА, СКВ и псориатическом артрите [80, 84, 159, 199]. Однако J. Bourré-Tessier представил анализ наблюдений 11 пациентов с РА, у которых на фоне терапии инфликсимабом (8 человек) и этанерцептом (3 пациента) развились Пн и миозит как проявления гистоплазмоза [84]. В литературе имеется только одно наблюдение успешного применения ритуксимаба в дозе 375 мг/м² в неделю у двух пациенток с СКВ и люпус-Пн. После первого введения препарата люпус-Пн регрессировал, новых уплотнений не выявлено. Авторы делают вывод, что ритуксимаб может быть эффективным методом лечения пациентов с люпус-Пн, рефрактерным к другому лечению [211].

В комплексное лечение всех форм ИЛП необходимо включать активный антиоксидант — витамин Е в течение года [15, 21]. Проведение хирургических вмешательств при любых формах Пн считается нецелесообразным и способствует прогрессированию заболевания. Однако в случаях развития компрессии

близлежащих сосудов и периферических нервов целесообразно иссечение очага и эвакуация содержимого.

Важное значение в терапии ИЛП играет профилактика рецидивов, заключающаяся в санации очагов инфекции, предупреждение травм, в том числе инъекционных, ушибов, простудных заболеваний, избыточной инсоляции и соблюдение гипоаллергенной диеты с ограничением жиров и углеводов [15, 31].

Суммируя вышеизложенное, можно констатировать, что на сегодняшний день отсутствуют исследования, посвященные частоте развития Пн при РЗ. До настоящего времени не проводились исследования по изучению особенностей течения РЗ с различными видами и вариантами Пн с оценкой их исходов при отдаленных сроках наблюдения. В единичных работах представлены особенности течения и клинической картины СПн и ЛПн. Распознавание возможных лабораторных показателей при различных вариантах и формах Пн представляют чрезвычайно важный аспект в прогнозировании и лечении заболевания. Отсутствие критериев активности ИЛП осложняет проведение адекватного лечения. Вариации ЛПн по-прежнему не освещены. Возникает много вопросов по введению больных с Пн: какой вариант Пн наиболее трудный для верификации диагноза? Какое обследование необходимо провести для подтверждения того или иного варианта Пн? Какие есть признаки диагноза Пн при РЗ? Ответы на них до сих пор не известны в связи с отсутствием анализа немногочисленных работ, описывающих РЗ с Пн.

До сих пор остаются открытыми вопросы лечения РЗ с Пн в целом и применения отдельных схем терапии для каждого конкретного варианта Пн. Так, в настоящее время отсутствуют общепринятые стандартные методы лечения независимо от вида Пн, что диктует необходимость проведения клинических испытаний различных схем терапии *in vivo* с сопоставлением течения и исходов заболевания. В каждом конкретном случае врач принимает самостоятельное решение о назначении той или иной терапии. Известно широкое применение ГК и цитостатиков при люпус-Пн или высоких доз ГК при ДМ с Пн, однако терапия при

ИЛП проводится эмпирически. Проводимая тактика лечения тоже вызывает много вопросов: какую дозу ГК следует назначать при РЗ с Пн? Какой цитотоксик лучше применять при ИЛП? Когда нужно использовать ГИБП? Однако до сих пор не проводились исследования, посвященные сопоставлению отдаленных результатов применения различных схем терапии у этих пациентов.

Своевременная диагностика и распознавание возможных предикторов рецидива при различных вариантах Пн, а также анализ результатов лечения представляются чрезвычайно важными аспектами, поскольку наряду с оценкой эффективности различных схем терапии может быть получена ценная информация о разнообразных фактах, влияющих на качество жизни и прогноз больных с Пн.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в лаборатории изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках научной темы «Панникулиты: клиника, диагностика, лечение и исходы» (тема № 369), утвержденной ФАНО (регистрационный номер 01201376427, УДК 616.74-003.826).

2.1. Общая характеристика обследованных больных

В исследование были включены 687 пациентов с Пн (613 женщин и 74 мужчины, средний возраст — $39,7 \pm 11,31$ и $41,2 \pm 12,57$ года соответственно) с диагнозом «Узловатая эритема» или «Панникулит» согласно современной классификации [216, 217, 142, 261], находившиеся на амбулаторном и/или стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2007–2017 гг. Большинство пациентов были направлены в клинику Института по поводу болезненных воспалительных узлов на верхних или нижних конечностях и/или туловище с диагнозами, представленными на рисунке 1.



Рисунок 1. Спектр направительных диагнозов

Направительные диагнозы включали: УЭ (406 пациентов, 59,09%), Пн (191 пациент, 27,80%); РЗ (60 больных, 8,7%), в том числе СКВ (8 больных, 13,3%), РА и ССД (по 7 пациентов, 11,6), ДМ (6 больных, 10%), ББ и болезнь Шегрена (по 4 пациента, 6,66%), анкилозирующий спондилоартрит (2 больных, 3,33%), острую ревматическую лихорадку (1 пациент, 1,66%), эозинофильный фасциит (1 больной, 1,66%), ИЛП (16 пациентов, 26,66%), системный узелковый полиартериит (4 пациента, 6,66%), а также инфекционные и гнойные заболевания кожи и ПЖК (12 больных, 1,74%), онкозаболевания (9 больных, 1,31%), атерому (9 пациентов, 1,31%).

Пациенты включались в исследование по мере их обращения в клинику Института при условии соответствия критериям включения и отсутствии критериев исключения.

Критерии включения в исследование:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет;
- наличие одного и более болезненных подкожных уплотнений на верхних или нижних конечностях и/или туловище с длительностью процесса от 1 нед и более;
- наличие стандартного письменного согласия на обследование и лечение в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Критерии исключения из исследования:

- терминальная стадия почечной и печеночной недостаточности;
- сердечная недостаточность II–III стадии (по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA 1964 г.) и классификации Н.Д. Стражеско, В.Х. Василенко);
- печеночная недостаточность II–IV степени (по шкале прогностических критериев Чайлда — Пью (Child — Pugh) больше 8 очков).

2.2. Клинический материал

Клинико-лабораторная характеристика пациентов Пн на момент включения в исследование представлена в таблице 3. Среди обследованных больных Пн

преобладали женщины (соотношение 1:8,2). Средний возраст начала болезни составил $34,2 \pm 4,18$ лет (27–62 года), средняя длительность заболевания — $17,4 \pm 6,4$ мес. При этом продолжительность болезни менее 12 мес была у 367 (53,42%) пациентов, от 1 до 5 лет — у 273 (39,73%), более 10 лет — у 47 (6,84%) больных Пн. Большинство пациентов (82%) были старше 35 лет. Динамическое наблюдение включало визит через каждые 6–12 мес в течение 3–10 лет после включения в исследование с оценкой клинических и лабораторных показателей.

Среди 687 обследованных преобладали пациенты с высокой (40,9%) и умеренной (30,13%) степенью активности заболеваний. В 71,65% случаев, кроме эритематозных уплотнений, пациенты имели: суставной синдром — 68,7%, поражение легких (увеличение ВГЛУ и/или интерстициальный легочный фиброз) — 28,82%, кожный васкулит (эритема лица в форме бабочки, фотодерматит, ливедо-ангиит) — 3,20%, язвенное поражение слизистых рта и половых органов — 2,62%.

Таблица 3. Клинико-лабораторная характеристика когорты больных Пн (n=687)

Параметры	Абсолютное число	%
Пол:		
- мужской	74	10,77
- женский	613	89,22
Возраст, лет, $M \pm \delta$	$42,2 \pm 14,33$	–
Длительность заболевания, мес, Me [25; 75 перцентиль]	13,00 [0,1; 540]	–
Болезненность уплотнения по ВАШ, мм, $M \pm \delta$	$43,45 \pm 27,17$	–
Диаметр уплотнения, см, $M \pm \delta$	$6,4 \pm 3,2$	–
Площадь поражения, ладонь, $M \pm \delta$	$3,8 \pm 2,41$	–
Количество уплотнений, $M \pm \delta$	$8,6 \pm 3,4$	–
Локализация Пн:		
- голени	359	52,25
- бедра	138	20,08
- верхние конечности	97	14,11
- туловище	93	13,53
Формы Пн:		
- узловатая	566	82,38
- бляшечная	87	12,66
- инфильтративная	22	3,2
- мезентериальная	12	1,74

Окончание таблицы 3

Параметры	Абсолютное число	%
Боли в суставах:	472	68,7
- голеностопные	289	61,22
- коленные	176	37,28
- тазобедренные	31	6,56
- мелкие суставы кистей и/или стоп	49/98	10,3/20,76
- лучезапястные	118	25
- плечевые	72	15,25
- локтевые	49	10,38
Артриты	268	39,01
Лихорадка >37 °С	532	77,43
Температура тела М±δ	37,5±0,8	—
Повышение СОЭ >20 мм/ч	468	68,12
СОЭ, М ± δ (по Вестергрёну)	28,03±15,21	—
Высокочувствительный СРБ >5,0 мг/л, Высокочувствительный СРБ, мг/л, Ме [25; 75 перцентиль]	442 8,75 [3,20; 24,00]	64,33
Антитела к нативной ДНК >20 Ед/мл	18	2,62
Антитела к нативной ДНК, Ед/мл, Ме [25; 75 перцентиль]	3,80 [0,30; 29,00]	
АНФ-Нер2 >1/160	31	4,51
АНФ-Нер2, титр, Ме [25; 75 перцентиль]	0 [0; 1280,0]	
РФ >15,0 МЕ/мл,	11	1,6
РФ, МЕ/мл, Ме [25; 75 перцентиль]	64,7 [9,5; 120,0]	
Число больных, серопозитивных по АЦЦП	8	1,16

Примечание: АЦЦП — антитела к цитруллинированному циклическому пептиду, ВАШ — визуальная аналоговая шкала.

Терапию на момент включения в исследования принимали 473 пациента (68,85%): ГК получали большинство (76,95%) больных, антибактериальные препараты — 41,43%, НПВП — 34,67%, цитотоксики — 14,16%, гидроксихлорохин — 15,01%, ГИБП — 0,63%.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Диагностический алгоритм

Исследование проводилось в условиях реальной клинической практики. Для реализации поставленной цели нами был эмпирически разработан алгоритм ранней

диагностики и дифференциального диагноза Пн, который состоит из 3 этапов (рисунок 2).

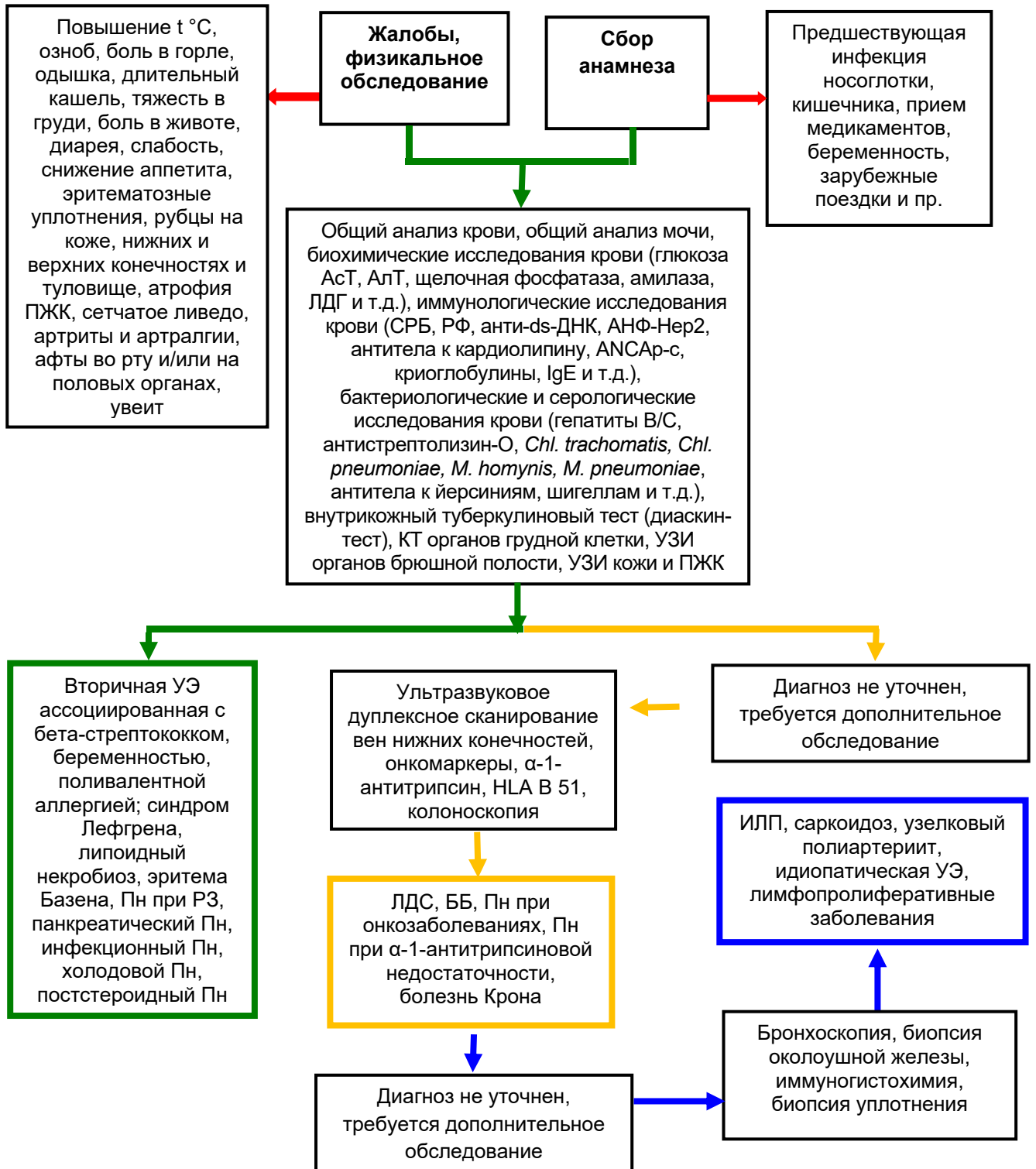


Рисунок 2. Алгоритм ранней диагностики и дифференциального диагноза Пн:

I этап — ↓, II этап — ↓, III этап — ↓

На I этапе проводили рутинное обследование, доступное в большинстве стационаров России. В дальнейшем для подтверждения диагноза применяли специализированные методы обследования в онкологии, пульмонологии, гастроэнтерологии и т.д.

Клиническое обследование включало сбор анамнеза (с акцентом на период года развития болезни, хронические заболевания, аллергический статус и т.д.), а также исследования по органам и системам.

При характеристике поражения кожи оценивали количество, размер пораженных участков, распространенность и окраску уплотнений, а также интенсивность пальпаторной боли, которую определяли по ВАШ боли при надавливании на центр узла до побеления ногтевой фаланги исследователя. Болезненность по ВАШ уплотнений оценивали как минимальную (<30 мм), умеренную (от 31 до 60 мм) и резко болезненную (≥ 61 мм).

Стадию узла идентифицировали по цвету уплотнения: 0 — нет высыпаний, I — бледно-розовый или розовый (рисунок 3а), II — красный или багрово-красный (рисунок 3б) и III — синюшного цвета и/или подкожное уплотнение (рисунок 3в).

Симптом «блюдца» характеризовался склерозом и атрофией ПЖК, которые развились после воспалительных уплотнений (рисунок 3в).

По мере прогрессирования склероза и атрофии ПЖК в очаге поражения может развиваться гиперпигментация, индурация кожи вплоть до формирования деревянистой плотности с четкой демаркационной линией. Это приводит к характерной деформации нижней трети голени по типу «бокала», что определяет понятие симптома «бокала» (рисунок 4).

Площадь поражения ПЖК оценивали «методом ладони», где ладонь исследователя использовали как единицу измерения площади воспаления [36].

Характер течения Пн, в частности ИЛП, определяли как острый, подострый и рецидивирующий (см. п. 1.4) [14–16].

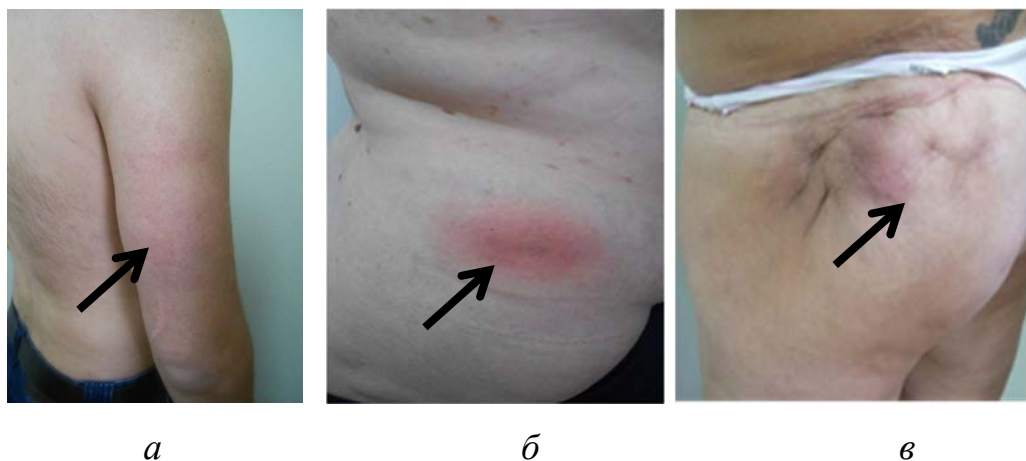


Рисунок 3. Стадии уплотнения: *а* — I стадия, *б* — II стадия, *в* — III стадия



Рисунок 4. Симптом «бокала»

Для определения ИМТ больных с Пн использовали значения индекса Кетле (иК):
$$\text{иК} = \frac{\text{Вес в кг}}{\text{Рост в м}^2}.$$

иК в пределах 18,5–24,9 см/кг свидетельствует об оптимальном весе, ниже 18,5 см/кг — показатель недостаточной массы тела, выше 25–30 см/кг — избыточная масса тела, 30–35 см/кг — ожирение I степени, 33–40 см/кг — ожирение II степени и более 40 см/кг — ожирение III степени.

Учитывая многофакторность причин развития Пн, у всех пациентов проводился комплексный дифференциально-диагностический поиск. В случае выявления вторичного характера Пн и обнаружения основного заболевания

неревматологического профиля (туберкулез, дерматологические и онкогематологические заболевания и т.д.) пациента направляли под дальнейшее наблюдение других специалистов.

Клиническое обследование больных РЗ проводили по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России [48].

При оценке суставного статуса подсчитывали число припухших суставов (ЧПС), число болезненных суставов (ЧБС), индекс Ричи [48]. По ВАШ проводили общую оценку состояния здоровья пациента.

Активность РА определяли по индексу DAS 28 [233], значения которого расценивали как ремиссию ($DAS\ 28 < 2,6$), низкую ($2,6 \leq DAS\ 28 < 3,2$), среднюю ($DAS\ 28 = 3,2 - 5,1$) и высокую ($DAS\ 28 > 5,1$) степень активности РА.

Для количественного выражения активности СКВ использовали классификацию В.А Насоновой и индекс SLEDAI [83]. Для определения варианта течения СКВ использовали классификацию В.А. Насоновой (по характеру начала заболевания) и классификацию S. Barr — M. Petri (по текущему году) [79]. Тяжесть необратимых изменений систем организма определяли по индексу повреждения (SLICC/ACR DI) [129].

Эффект проводимого лечения оценивали следующим образом: ремиссия (полное исчезновение клинических, лабораторных и инструментальных признаков заболевания), значительное улучшение (исчезновение всех очагов поражений), улучшение (уменьшение всех или отдельных уплотнений на 50% или больше при отсутствии прогрессирования других уплотнений), отсутствие эффекта (уменьшение на 50% или увеличение на 25% уплотнений и/или обратное развитие уплотнений не достигнуто), ухудшение состояния (увеличение существующих или появление новых уплотнений; соматическое ухудшение), летальный исход (наступление смерти в результате заболевания).

2.3.2. Лабораторные методы исследования больных с панникулитами

Объем необходимых лабораторных исследований определяли индивидуально в каждом случае по усмотрению лечащего врача.

Клинический и биохимический анализ крови, анализы мочи проводили унифицированными методами в биохимической лаборатории ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (заведующая лабораторией — кандидат биологических наук Л.Н. Кашникова).

Иммунологические исследования проводили в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических болезней ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (заведующая лабораторией — доктор медицинских наук Е.Н. Александрова). У всех пациентов определяли уровень СРБ высокочувствительным методом с латексным усилением (чувствительность 0,175 мг/л). В ходе проведения дифференциального диагноза в случае необходимости определяли АНФ-Нер2 в реакции непрямой иммунофлюоресценции с использованием в качестве субстрата Нер-2 клеток человека (Immco Diagnostics, США). Ревматоидный фактор (РФ) IgM, С3 и С4, IgG, IgG4, IgM, IgA, IgE выявляли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BNProSpec (Siemens, Германия). Методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора реагентов (Orgentec Diagnostika, Германия) исследовали ANCA screen, cANCA, pANCA, антитела к SS-A/Ro, SS-B/La, антитела к двуспиральной ДНК. Концентрации провоспалительного цитокина — ФНО- α определяли у 139 больных с использованием технологии xMAP (27-plex) на анализаторе BioPlex-200 (Bio-Rad, США). Иммуноферментным методом с помощью методики ELISA определяли уровень лептина в крови 139 больных.

Иммуногенетические исследования HLA класс I (A, B, C локусы) (HLA-B5 (51) для исключения ББ) проводили в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (ведущий научный сотрудник, кандидат медицинских наук И.А. Гусева). Типирование антигенов системы гистосовместимости человека HLA класса I (локусы A, B, Cw, Bw) проводили стандартным микролимфоцитотоксическим тестом Тerasaki с использованием специфических анти-HLA-сывороток фирмы Dilen s.r.o., Чехия.

Генотипирование проведено у 54 больных Пн (старший научный сотрудник, кандидат биологических наук М.Ю. Крылов). У всех исследованных больных были

взяты образцы крови. ДНК выделена из свежих или замороженных образцов крови солевым методом [177].

В группе СПн для генотипирования полиморфизма (LEP19A/G) гена LEP были доступны образцы ДНК и данные от 39 пациентов, полиморфизма (-174)G/C гена ИЛ-6 — от 43 пациентов и полиморфизма (VNTR) гена ИЛ-1RA — от 46 пациентов. В группе ЛПн генотипирование проведено по указанным полиморфизмам у 8 пациентов. Исследования выполнены с помощью метода полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестриктных фрагментов в электрофорезе и визуализацией полученных фрагментов ампликона в УФ-свете.

2.3.3. Инструментальные исследования

УЗИ сосудов нижних конечностей осуществляли методом ультразвукового дуплексного сканирования с регистрацией линейной скорости кровотока в интересующих венах (бедренные, подколенные, задние большеберцовые, стопы) с применением аппарата SAL-50A фирмы Toshiba (Япония) с доплеровской приставкой SDL-01. В группе пациентов с ЛДС оценивали наличие варикозных расширенных вен и перфорантной недостаточности клапанов (лаборатория инструментальной и ультразвуковой диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, заведующий лабораторией — кандидат медицинских наук А.В. Волков). УЗИ суставов также проводили в лаборатории инструментальной и ультразвуковой диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Рентгенографию суставов проводили в ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой в отделе лучевой диагностики (заведующий лабораторией — доктор медицинских наук А.В. Смирнов). Исследование проведено на аппарате EDR-750B фирмы Medocor (напряжение 48–50 kV, сила тока 150 mA, время экспозиции 0,8 с).

Стадию РА определяли по модифицированной методике Штейнброчера [239]. Функциональный класс (ФК) РА определяли в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов [141].

КТ, включая мультиспиральную, выполняли на спиральном компьютерном томографе GE Light Speed VCT (с толщиной среза 0,5 мм) (лаборатория лучевой диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, заведующая отделением — Л.А. Божьева) или в некоторых случаях по месту жительства.

Электрокардиографию и УЗИ внутренних органов выполняли в лаборатории инструментальной и ультразвуковой диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

КТ органов брюшной полости (в 21 случае) и колоноскопию с биопсией (в 11 случаях) проводили в медицинских учреждениях по месту жительства.

С целью проведения дифференциального диагноза в 12 случаях проведена позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -ФДГ, комбинированная с КТ (в 12 случаях), на базе ФГБУ ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России (старший научный сотрудник, доктор медицинских наук О.В. Мухортова).

Патоморфологические исследование биоптатов кожи с ПЖК (104 случая) выполняли в лаборатории патоморфологии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (руководитель лаборатории — доктор медицинских наук, профессор С.Г. Раденска-Лоповок).

Иммуногистохимическое исследование биоптатов кожи с ПЖК с обязательной окраской CD138, определение к λ -легких цепей иммунопероксидазным методом (11 случаев) проводили на базе отдела патологической анатомии опухолей человека ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России (доктор медицинских наук, профессор Н.А. Пробатова, кандидат медицинских наук Н.В. Кокосадзе).

Иммунохимические исследования белков сыворотки и мочи (электрофорез белков в геле агарозы с денситометрией электрофореграмм, иммунофиксацией моноспецифическими антисыворотками к тяжелым и легким цепям) (три случая)

для выявления моноклональных белков сыворотки и мочи проводили в лаборатории гуморального иммунитета ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России (заведующая лабораторией — кандидат медицинских наук Е.Ю. Варламова).

Туберкулиновые пробы (реакция Манту), диаскин-тест, квантифероновый тест проводили по месту жительства.

Консультации онколога, фтизиатра, гематолога, дерматолога, колопроктолога проводили в случае необходимости.

2.3.4. Диагностика панникулитов

Диагноз РЗ ставили согласно Российским клиническим рекомендациям Ассоциации ревматологов России [48].

Диагноз синдром Лефгрена диагностировали при наличии у пациентов УЭ в сочетании с лихорадкой и двусторонней внутригрудной лимфаденопатии, выявляемой при рентгенографии или КТ органов грудной клетки. Оценку рентгенологической картины проводили в соответствии с существующей классификацией саркоидоз, предусматривающей пять стадий: 0 — нет патологических изменений; I — количественное и/или качественное увеличение ВГЛУ, паренхима легких не изменена; II — ВГЛУ и патологические изменения паренхимы легких (поражение легких в виде очагов уплотнения в отдельных сегментах и/или фиброзно-интерстициальные изменения по типу «матового стекла»); III — патология легочной паренхимы без ВГЛУ; IV — необратимый фиброз легких [50]. Диагноз УЭ при беременности ставили на основании клинических особенностей, увеличения титров бета-фракции хорионического гонадотропина человека или заключения гинеколога. Диагноз УЭ, ассоциированной с инфекцией, был поставлен на основании характерной клинической картины в сочетании с выявленными в крови антителами к вирусам и бактериям.

Диагноз ЛДС устанавливали на основании наличия сочетанных, как правило, односторонних болезненных воспалительных и дегенеративно-дистрофических изменений ПЖК, которые были дополнены результатами ультразвукового дуплексного сканирования вен нижних конечностей. Патологию венозного русла оценивали согласно международной классификации хронических заболеваний вен (СЕАР), где «С» представляет клиническую характеристику поражений [85], и по которой ЛДС относится к С IVb классу хронической венозной недостаточности. Морфологическое исследование при ЛДС проводили только в случаях возникновения трудностей при постановке диагноза.

Диагноз ИЛП ставили на основании клинических (сочетание рецидивирующих болезненных уплотнений, самопроизвольно вскрывающихся в некоторых случаях, с лихорадкой) и морфологических признаков при исключении других причин.

Лечение РЗ проводили согласно Российским клиническим рекомендациям Ассоциации ревматологов России [48].

При ИЛП отсутствуют общепринятые схемы терапии. Нами разработана шкала активности заболевания, которая состоит из III степеней. Счет меньше 5 баллов показывает неактивное заболевание, от 5 до 10 — возможную активность, т.е. I степень; от 11 до 20 — II степень активности и больше 20 баллов — явную активность заболевания (III степень), что позволило определить тактику лечения больных с ИЛП (см. п. 3.6.3). Всем пациентам назначались антиоксиданты (этилметилгидроксипиридина сукцинат) и локальная терапия (при I степени активности — НПВП (диклофенак, нимесулид, индометацин), при II–III степени — ГК (клобетазола пропионат, гидрокортизона 17-бутират). При I степени назначали ГК в дозе 4–12 мг/сут и гидроксихлорахин в суточной дозе 600–800 мг/сут. При II степени применяли ГК в дозе 12–20 мг/сут и цитотоксики (микофенолата мофетил 1–1,5 г/сут или азатиоприн 150 мг/сут и тд). При III степени назначали пульс-терапию ГК по 500–1000 мг с циклофосфаном 600–800 мг в/в капельно один раз в месяц, далее ГК по 20–50 мг/сут, цитотоксики (микофенолата мофетил 1,0–2,0 г

или метотрексат в дозе 15 мг 1 раз в нед перорально или циклофосфан 200 мг 1 раз в нед перорально или азатиоприн 150 мг/сут). Восемь пациентам в связи с недостаточной эффективностью назначались ГИБП (абатацепт, адалимумаб, этанерцепт, ритуксимаб, тофацитиниб).

2.4. Методы статистической обработки материала

Статистический анализ результатов проводили при участии научного сотрудника ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, кандидата физико-математических наук С.И. Глуховой с помощью программного комплекса Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA), рекомендованного для использования в медико-биологических приложениях. Для описания распределения анализируемых показателей рассчитывали частоты встречаемости для дискретных переменных или параметры для непрерывных, используя стандартное представление $M \pm \sigma$, где M — среднее арифметическое, а σ — стандартное отклонение от среднего [17], а также другие параметры, включая процентиля. Распределение непрерывных случайных величин представляли графически в виде функций распределения, а также частотных гистограмм.

Для проверки корректности использования методов параметрической статистики анализировали формы распределения переменных. В случае их несоответствия «нормальному закону» (с целью исключения погрешностей при расчете статистически значимых различий) использовали аналогичные методы непараметрической статистики, т.е. проводили сравнение не исходных значений переменных, а их рангов.

При сравнении частот между группами пользовались критерием χ^2 «хи-квадрат» (для таблиц 2×2 — в точном решении Фишера). Для анализа отношений вероятностей в группах рассчитывали относительный шанс (ОШ) и его 95%-й доверительный интервал (ДИ).

Соответствие распределения непрерывных переменных «нормальному закону» в разных группах определяли, используя непараметрический критерий Колмогорова — Смирнова. При сравнении средних более чем двух групп применяли дисперсионный анализ, критерий Шеффе множественных сравнений.

Если выборки из переменных не соответствовали нормальному закону распределения, использовали непараметрические тесты: U-тест по методу Манна — Уитни, критерий Вилкоксона, критерий Краскела — Уоллиса.

Анализ связи между непрерывными переменными проводили с помощью коэффициента корреляции Фишера и непараметрического коэффициента корреляции Спирмена.

Прогноз значений одной переменной по другим проводили при помощи метода многомерной линейной регрессии (многофакторного анализа), при котором прогноз показателя ξ по показателям $\eta_1 \dots \eta_n$ представляется в виде $\xi_{\text{прогноз}} = c + \sum_{k=1}^n b_k \cdot \eta_k$. Коэффициенты b_k в приведенных таблицах называются нестандартизованными коэффициентами. Для сравнительного анализа вклада факторов в прогностическую модель приведены также таблицы стандартизованных коэффициентов.

Клиническую значимость полученного прогностического правила определяли при помощи построения ROC-кривой, отражающей зависимость частоты истинно положительных результатов (чувствительность) от частоты ложноположительных результатов (1 — специфичность). Клиническую информативность прогностической силы факторов риска определяли по тому, насколько высоко лежит их ROC-кривая. Чем ближе к диагонали, тем ниже точность прогностической силы. Универсальным методом оценки ROC-кривых является вычисление площади под кривой, изменяющейся от 0,5 (отсутствие прогностической силы) до 1,0 (максимальная прогностическая сила).

Различия расценивали как значимые при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В результате применения разработанного нами диагностического алгоритма, а также в соответствии с существующей классификацией [215, 216, 219, 261] диагностирован СПн у 430 больных (62,6%), ЛПн — у 249 (36,2%). В 9 (1,3%) случаях (3 больных с СПн и 6 — с ЛПн) подтвердить вариант Пн не представилось возможным, несмотря на проведенное комплексное обследование. У 8 больных (1,1%) данных о Пн не выявлено, верифицированы диагнозы: по 2 пациента (25%) — дискоидная волчанка и липодистрофия, по 1 (12,5%) — рожистое воспаление, лишай, фиксированная эритема и кератоакантома.

СПн в 93% случаев (400 пациентов) был представлен УЭ, в 4% (18 больных) — поверхностным мигрирующим тромбофлебитом, в единичных случаях (1,3–0,2%) — эозинофильным фасциитом, кожным узелковым полиартериитом и склеродерма-Пн (2, 6 и 1 пациент соответственно).

Причиной развития УЭ были: бактериально-вирусная инфекция (167 пациентов, 41,75%), синдром Лефгрена (145 больных, 36,25%), беременность (41 пациентка, 10,25%), РЗ (23 больных, 6%), наличие HBV и HCV-инфекции (13 пациентов, 3,25%), поражения желудочно-кишечного тракта (болезнь Крона, хронический колит — 7 больных, 2%), неуточненная УЭ (4 пациента, 1%).

Интересной оказалась группа пациенток с УЭ в период гестации (6%). Первые признаки УЭ выявлялись в I триместре у 63,41% женщин, во II триместре — у 36,58% со средней продолжительностью заболевания $3,2 \pm 1,6$ нед ($p=0,03$). Инфекционная этиология УЭ заподозрена и впоследствии подтверждена у 8 беременных, для которых было характерно наличие на передне-медиально-латеральной поверхностях голеней (100%) болезненных ($ВАШ \geq 61$ мм) уплотнений в незначительном количестве. В процессе разрешения кожных проявлений наблюдали симптом «цветения» синяка, что ни в одном случае не встретилось среди 15 женщин с УЭ, обусловленной предполагаемым синдромом Лефгрена. У 2

пациенток предполагали этиологическую роль кишечной инфекции, учитывая связь с выявленной *Yersinia enterocolitica*, жалоб на диарею и поражения голеностопных, коленных суставов. Эритематозные умеренно болезненные небольшого размера (от 2 до 5 см) уплотнения носили множественный и распространенный характер на нижних конечностях. У 1 пациентки подтвержден кольпит. У 15 наблюдаемых установить причину развития УЭ не удалось, в том числе у 9 — в I триместре.

У 4 пациентов с предположительным диагнозом болезни Шегрена выявлен саркоидоз органов грудной клетки и околоушных желез. Диагноз вероятного системного узелкового полиартериита после дополнительного обследования переклассифицирован в синдром Лефгрена в трех случаях и УЭ, ассоциированную бактериально-вирусной инфекцией, — в одном. Распределение по нозологическим вариантам ЛПн представлено на рисунке 5.

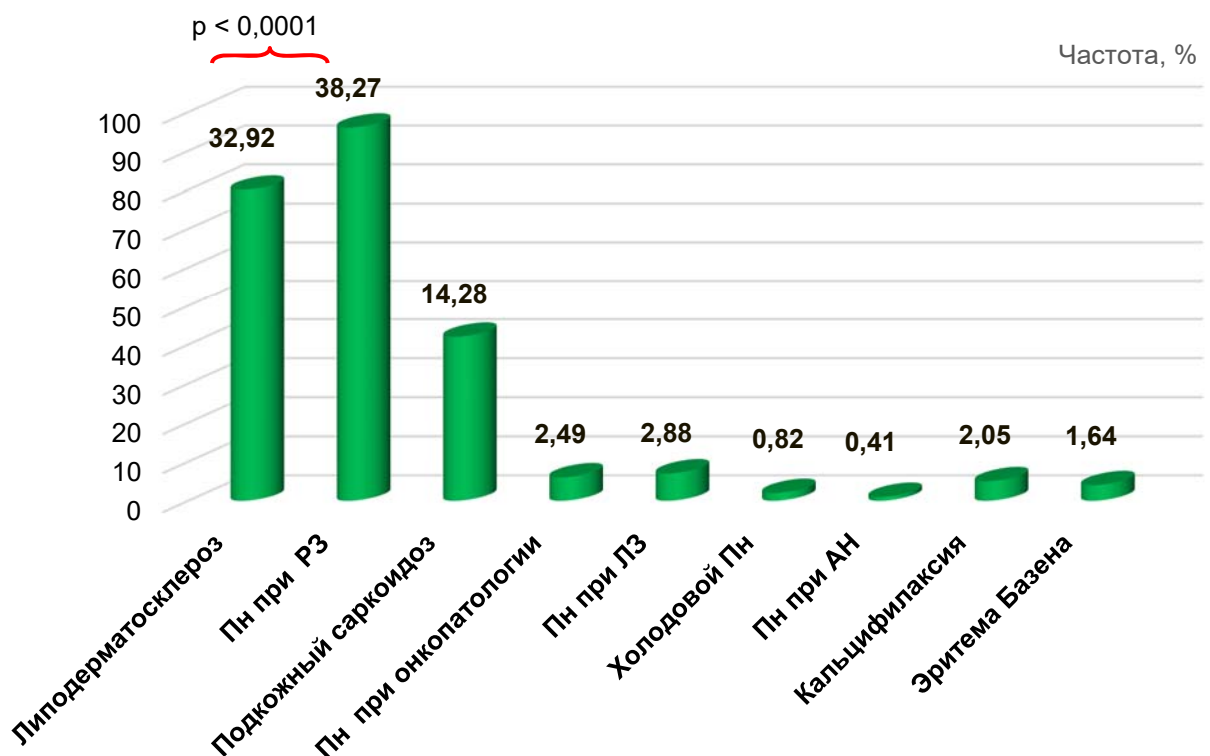


Рисунок 5. Частота распределения ЛПн по нозологии:
ЛЗ — лимфопролиферативные заболевания, АН — антитрепсиновая недостаточность

В 38,27% случаев выявлена ревматическая патология, причем в 69,79% — ИЛП ($p < 0,002$), в 32,92% диагностирован ЛДС и в 14,28% — подкожный саркоид.

Мы обратили внимание, что каждый 8-й пациент имел признаки хронической венозной недостаточности с проявлениями ЛДС (см. рисунок 5). Средний ИМТ у данной группы больных составил $27,9 \pm 5$ кг/м². Клинический симптомокомплекс характеризовался асимметричными (67,5%) умеренно болезненными (ВАШ боли при пальпации 40 ± 23 мм) узлами размером 7 ± 4 см в количестве 4 ± 3 на медиальных (92,5%), реже передне-медиальных (60%), латеральных (27%) и задних (24%) поверхностях голени (100%), сливавшихся в различного размера конгломераты неправильной формы (54%), с симптомом «блюдца» (78,75%) и «бокала» (71,25%) (см. рисунок 4). Узлы сопровождалась субфебрильной температурой в 11,25% случаев. У 17 пациентов не выявлено артралгий, в остальных случаях встречались боли в голеностопных (58,75%), мелких суставах кистей и/или стоп (33,75%) и коленных (23,75%) суставах. Медианы уровней СОЭ и СРБ составили 10 [2; 73] мм/ч и 3 [0; 17] мг/л соответственно, повышение показателей отмечалось в 36,25% случаев.

Спектр заболеваний, которые были выявлены при использовании разработанного нами диагностического алгоритма Пн, представлен на рисунке 6.

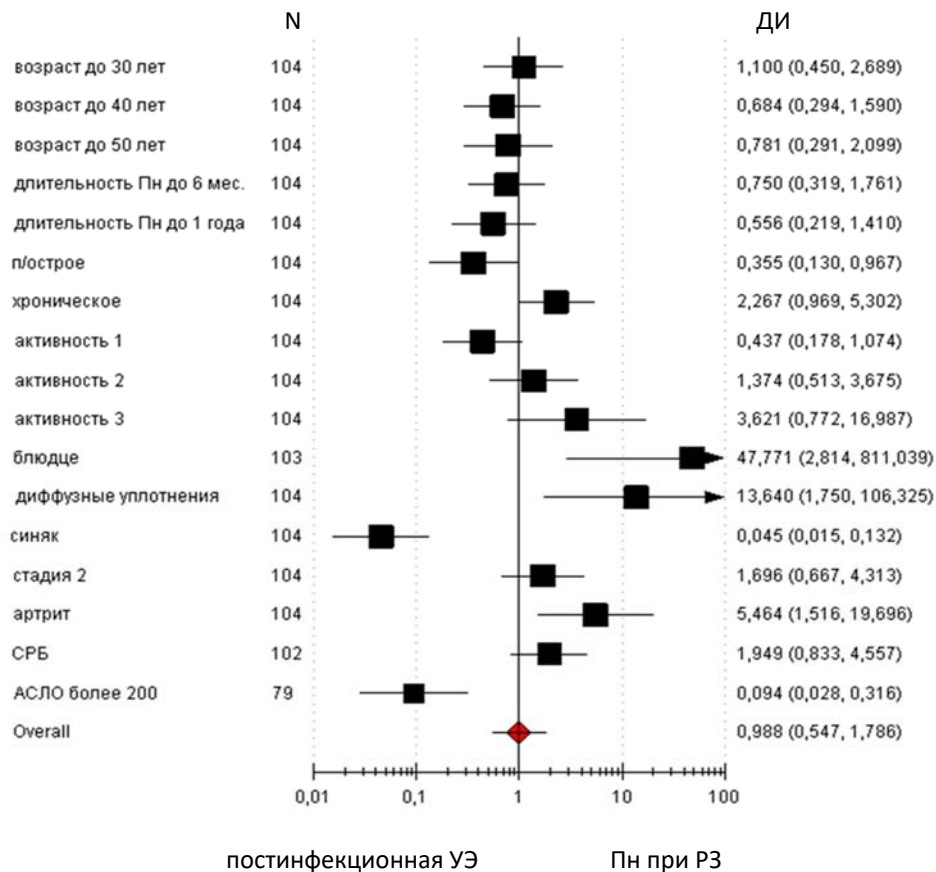


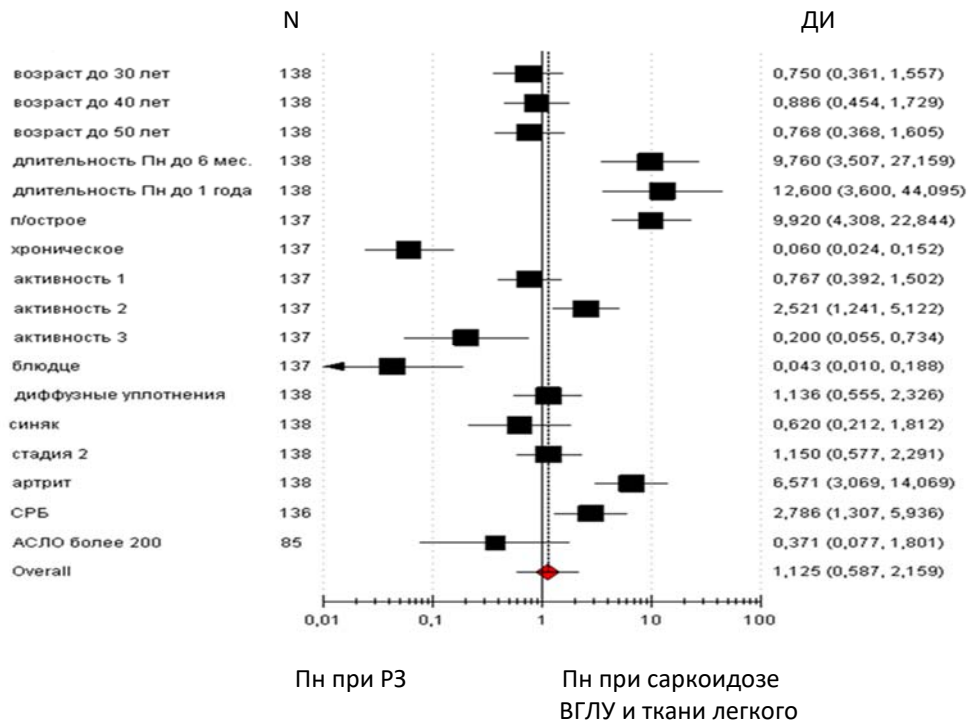
Рисунок 6. Спектр диагнозов у больных Пн

Среди причин Пн первое и второе место разделяют саркоидоз ВГЛУ и/или ткани легкого (27%) и инфекции (26%), последние ассоциировались с УЭ. РЗ как причина Пн в нашей когорте больных занимают третье место (20%).

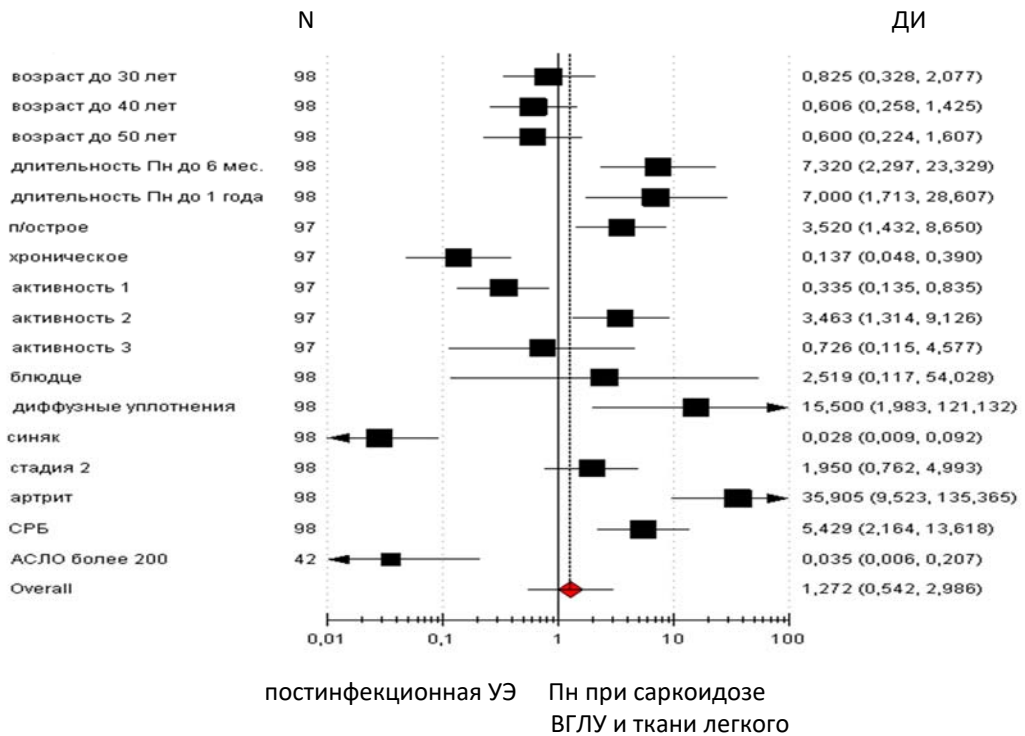
Онколимфопрролиферативные заболевания диагностированы у 13 пациентов (2%), недифференцированный Пн — у 9 (1,3%). Пациенты с прочими диагнозами составили 6% общего количества наблюдаемых, к ним отнесены: заболевания желудочно-кишечного тракта (12 больных, 29,26%), кожный узелковый полиартериит (7 пациентов, 17,07%), идиопатическая кальцифилаксия (6 больных, 14,63%), эритема Базена и первичная УЭ (по 4 пациента, 9,75% соответственно), холодовой Пн и болезнь Деркума (по 3 больных, 7,31%, соответственно) и 2 больных (4,87%) с α -1-антитрипсиновой недостаточностью.

Сравнительный анализ клинических и лабораторных данных пациентов с саркоидозом ВГЛУ и/или ткани легкого, УЭ, ассоциированной с бактериально-вирусной инфекцией и Пн, при РЗ представлен в виде графиков типа «форест-плот» с указанием ОШ и 95% ДИ на рисунке 7.





б



в

Рисунок 7. Отношение шансов и 95% ДИ для ассоциации больных с УЭ (инфекционной), Пн при РЗ и Пн при саркоидозе ВГЛУ и ткани легкого

Сопоставление показателей позволило выявить ряд факторов риска, наличие которых значимо повышало вероятность развития одного заболевания по сравнению с другими.

Постинфекционная УЭ (по сравнению с Пн при РЗ):

- симптом «цветения» синяка (ОШ 0,045, 95%ДИ 0,015–0,132, $p<0,005$);
- повышенный показатель антистрептолизина-О (ОШ 0,094, 95%ДИ 0,028–0,316, $p<0,005$) (рис. 7 а, б).

Пн с РЗ (по сравнению с постинфекционной УЭ):

- хроническое течение РЗ (ОШ 2,267, 95% ДИ 0,969–5,302, $p<0,005$);
- II–III степени активности РЗ (ОШ 3,621, 95% ДИ 0,772–16,987, $p<0,005$);
- уплотнения во II стадии (ОШ 1,696, 95% ДИ 0,667–4,313, $p<0,005$);
- симптом «блюдца» (ОШ 47,771; 95% ДИ 2,814–811,039, $p<0,005$);
- суставной синдром (ОШ 5,464, 95% ДИ 1,516–19,696, $p<0,005$) (рис. 7 а, б).

Пн, обусловленный саркоидозом (по сравнению с Пн при РЗ):

- длительность заболевания до 1 года (ОШ 12,600, 95% ДИ 3,600–44,095, $p<0,005$);
- II степень активности саркоидоза (ОШ 2,521, 95% ДИ 1,241–5,122, $p<0,005$);
- подострое течение заболевания (ОШ 9,920, 95% ДИ 4,308–22,844, $p<0,005$);
- поражение голеностопных суставов (ОШ 6,571, 95% ДИ 3,069–14,069; $p<0,005$);
- высокий уровень СРБ (ОШ 2,786, 95% ДИ 1,307–5,936; $p<0,005$) (рис. 7 б, в).

Таким образом, приведенные выше данные говорят о большой полинозологичности Пн с преимущественной встречаемостью при саркоидозе, УЭ и РЗ. Пациенты с СПн встречались в два раза чаще, чем с ЛПн. Высокая воспалительная активность и большая продолжительность верификации Пн ассоциировались прежде всего с РЗ. Сравнительный анализ клинико-лабораторных данных саркоидоза ВГЛУ и/или ткани легкого, постинфекционной УЭ и Пн при РЗ позволил выявить факторы риска развития тех или иных заболеваний. Все вышесказанное подтверждает актуальность проблемы Пн в ревматологии.

3.1. Генетические аспекты панникулитов при ревматических заболеваниях

Генотипирование проведено у 54 больных (38,84%) с Пн при РЗ, из них 46 (85,18%) с СПн, который был представлен узловатой эритемой и у 8 (14,81%) с ИЛП. В таблице 4 представлены средние значения основных клинико-лабораторных показателей пациентов с УЭ и ИЛП.

Таблица 4. Основные клинико-лабораторные параметры больных УЭ и ИЛП (n=54)

Характеристики	УЭ (n=46)	ИЛП (n=8)	p
Возраст, годы, М±δ	36,5±13,7	52,6±14,2	0,004
Длительность заболевания, мес, М±δ	14,5±28,1	181,8±255,8	0,0003
Пол:			
- мужчины	5	1	>0,05
- женщины	41	7	
Течение заболевания, n (%):			
- острое/подострое	21 (46,6)	3 (37,5)	>0,05
- хроническое	23 (50)	5 (62,5)	>0,05
Эритема, n (%):			
- единичная	27 (58,6)	3 (37,5)	>0,05
- множественные	16 (37,2)	5 (62,5)	>0,05
Число узлов, n (%):			
- от 1 до 5	24 (52,1)	7 (87,5)	>0,05
- больше 5	16 (34,7)	1 (12,5)	>0,05
Интенсивность боли утолнения по ВАШ, мм, М±δ	47,5±32,3	43,7±35,4	>0,05
СОЭ, мм/ч, М±δ (по Вестергрену)	22,6±14,3	33,1±9,8	0,005
СРБ, мг/л, М±δ	13,4±25,2	32,9±42,1	0,080

Анализ демографических показателей показал статистически значимые различия по возрасту между группами УЭ и ИЛП ($p=0,004$). Длительность заболевания у пациентов с ИЛП была достоверно выше по сравнению с группой УЭ ($p=0,0003$). Не обнаружено различий по характеру течения заболевания, локализации эритемы, числу узлов, интенсивности боли по ВАШ, что, вероятно, обусловлено малым количеством больных с ИЛП. СОЭ в группе пациентов с ИЛП была значимо выше, чем у больных УЭ ($p=0,005$). У больных ИЛП отмечена тенденция к более выраженному повышению уровня СРБ, однако различия не достигали статистической значимости ($p=0,080$). Частота генотипов изученных полиморфизмов представлена в таблице 5.

Таблица 5. Распределение частот генотипов полиморфизмов генов LEP, ИЛ-1РА, ИЛ-6 среди больных УЭ, ИЛП и в контрольной группе

Ген	УЭ		ИЛП		Контрольная группа, n (%)
	n (%)	p	n (%)	p	
LEP	39	–	8	–	110
AA	3 (7,7)	–	1 (12,5)	–	30 (27,3)
AG	17 (43,6)	–	3 (37,5)	–	60 (54,5)
GG	19 (48,7)*	0,0002	4 (50,0)**	0,053	20 (18,2)
Аллель:	78		16	–	220
A	23 (29,5)		5 (31,3)		120 (54,6)
G	55 (70,5)*	0,0002	11 (68,7)		100 (45,4)
ИЛ-1РА	46		8	–	129
A1A1	31 (67,4)*	0,011	3 (37,5)		57 (44,2)
A1A2	12 (26,1)		4 (50,0)		45 (34,9)
A2A2	3 (6,5)		1 (12,5)		27 (20,9)
Аллель:	92		16	–	258
A1	74 (80,4)*	0,002	10 (62,5)		159 (61,6)
A2	18 (19,6)		6 (37,5)		99 (38,4)
ИЛ-6:	43		8	–	187
GG	12 (27,9)		2 (25,0)		89 (47,6)
GC	25 (58,1)*	0,008	5 (62,5)		65 (34,7)
CC	6 (13,9)		1 (12,5)		33 (17,6)
Аллель:	86		16	–	374
G	40 (46,5)		9 (56,2)		243 (65,0)
C	37 (43,0)		7 (43,8)		131 (35,0)

Примечание: * различия между группой больных УЭ и контролем; ** различия между группой больных ИЛП и контрольной группой.

Генотип GG полиморфизма 19A/G гена LEP у пациентов с УЭ и ИЛП встречался достоверно чаще, чем в группе контроля [48,7 и 18,2% соответственно, ОШ 4,28 при 95% ДИ 1,8–10,1, $p=0,0004$ и 50,0 и 18,2% соответственно, ОШ=4,50, 95% ДИ 0,8–25,9, $p=0,053$].

Частота объединенного генотипа GG+AG в группе пациентов с УЭ была достоверно выше, чем в контрольной группе (соответственно 92,3 и 66,7%, ОШ=4,5, 95% ДИ 1,3–24,3, $p=0,021$).

При анализе частоты генотипов VNTR гена ИЛ-1РА было обнаружено, что генотип A1A1 значительно чаще встречался среди пациентов с УЭ, чем в группе контроля (соответственно 67,4 и 44,2%, ОШ=2,61, 95% ДИ 1,2–5,7, $p=0,011$). Частота аллели A1 при УЭ также была выше, чем в группе контроля (80,4 и 61,6%

соответственно, $p=0,002$). Анализ полиморфизма (-174) G/C гена ИЛ-6 показал достоверно более высокую частоту генотипа GC у пациентов с УЭ по сравнению с контролем (58,1 и 34,7% соответственно, ОШ=2,61, 95% ДИ 1,3–5,5, $p=0,008$).

Частота объединенного генотипа GC+CC в группе пациентов с УЭ также была выше, чем в группе контроле (соответственно 72,0 и 34,7%, ОШ=2,35, 95% ДИ 1,1–5,3, $p=0,032$). Не выявлено различий в частотах изученных генотипов и аллелей между группой с ИЛП и контролем.

В группе больных с УЭ дисперсионный анализ ANOVA показал отсутствие ассоциации полиморфизмов 19A/G и VNTR генов LEP и ИЛ-1РА с клиническими симптомами Пн (числом эритематозных узлов, локализацией эритемы, течением, интенсивностью боли по ВАШ, длительностью заболевания, СОЭ и уровнем СРБ). Только полиморфизм (-174G/C) гена ИЛ-6 показал статистически значимую ассоциацию с распространенностью эритемы ($p=0,028$). Установлено, что у пациентов с единичным очагом эритемы на нижних конечностях, частота генотипа GG была значимо выше, чем у пациентов со множественными очагами эритемы (соответственно 72,0 и 31,2%, ОШ=5,66, 95% ДИ 1,2–28,2, $p=0,025$).

В группе больных с ИЛП дисперсионный анализ показал ассоциацию полиморфизма VNTR гена ИЛ-1РА с интенсивностью боли по ВАШ. У носителей генотипа A1A1 боль была значимо более сильной, чем у носителей генотипа A1A2 (соответственно $83,3 \pm 11,5$ и $20,0 \pm 18,2$ мм, $p=0,008$).

Таким образом, в настоящем исследовании впервые в России проведен генетический анализ роли полиморфизмов ряда медиаторов воспаления ПЖК, ассоциированного с предрасположенностью к Пн. Полученные результаты позволяют говорить о возможности использования генетического тестирования для прогнозирования клинических фенотипов и симптомов Пн.

3.2. Клинико-лабораторная характеристика больных с панникулитами при ревматических заболеваниях на момент включения в исследование

Пн при РЗ был диагностирован у 139 пациентов (20,23%) из 687 человек, направленных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насовоной с 2007 по 2017 г. В качестве

направительных диагнозов фигурировали: РЗ (60 пациентов, 43,16%), включая СКВ (8 больных, 13,33%), РА (8 больных, 13,33%), ССД (7 пациентов, 11,66%), ДМ (5 больных, 8,33%), болезнь Шегрена (4 пациент, 6,66%), ББ (4 пациента, 6,66%), анкилозирующий спондилоартрит (2 больных, 3,33%), острая ревматическая лихорадка (1 пациент, 1,66%), эозинофильный фасциит (1 больной, 1,66%), ИЛП (16 больных, 26,66%), узелковый полиартериит (4 пациента, 6,66%), а также недифференцированный Пн (17 больных, 12,23%), УЭ (40 больных, 28,77%), гнойные заболевания ПЖК (9 пациентов, 6,47%), онкозаболевания (6 больных, 4,31%), атерома (7 пациентов, 5,03%). На момент обращения в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой диагноз Пн установлен только у 29 больных (20,86%) ($p < 0,031$) без детализации формы заболевания.

Частота и структура диагнозов, поставленных в результате комплексного обследования 139 пациентов представлена на рисунке 8. Большинство случаев составили больные с ИЛП, который в соответствии с международной классификацией болезней 10-го пересмотра относится к группе системных поражений соединительной ткани (М 35.6).

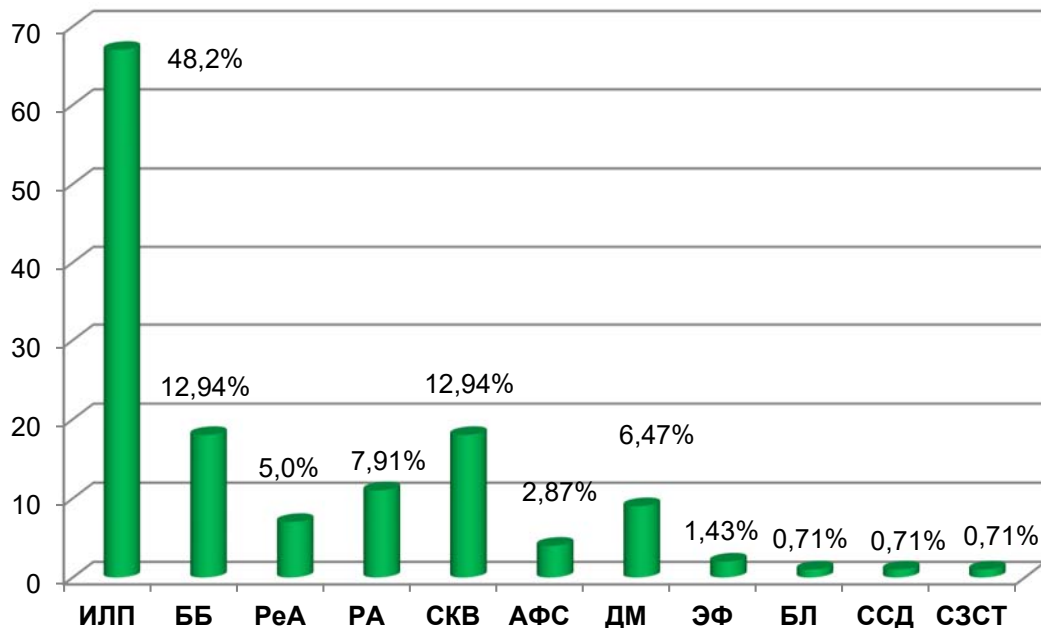


Рисунок 8. Частота и структура Пн у больных с РЗ:
 РеА — реактивный артрит, ЭФ — эозинофильный фасциит, БЛ — болезнь Лайма,
 СЗСТ — смешанные заболевания соединительной ткани

Общая характеристика пациентов с Пн при РЗ на момент включения в исследование представлена в таблице 6, из которой следует, что среди обследованных 139 больных преобладали женщины — 84,17% (соотношение 1 : 5,3).

Таблица 6. Общая характеристика больных с Пн при РЗ (n=139)

Показатели	Абсолютное число	%
Пол:		
- мужчины	22	15,82
- женщины	117	84,17
Возраст больных, годы:		
- 18–34	46	33,09
- 35–50	58	41,72
- 55 и более	35	25,17
Возраст на момент обследования, лет, М±δ	44,30±14,82	
Возраст начала заболевания, лет, М±δ	40,44±14,97	
Длительность заболевания, мес, Ме [25; 75 перцентиль]	31,00 [0,1; 540]	–
- до 6 мес	48	34,53
- от 6 мес до 1 года	22	15,82
- 1–5 лет	38	27,33
- 5–10 лет	18	12,94
- более 10 лет	13	9,35
Степень активности:		
- низкая (I)	71	51,07
- средняя (II)	39	28,05
- высокая (III)	29	20,86
Характер течения РЗ:		
- острое	24	17,26
- подострое	26	18,70
- хроническое	89	64,02
ИК, см/кг, М±δ	24,78±9,61	–
- недостаток массы тела	3	2,15
- норма	39	28,05
- избыточная масса тела	32	23,02
- I степень	19	13,66
- II степень	9	6,47
- III степень	2	1,43
Индекс DAS 28 (М±m), балл	3,26±0,17	
Индекс SLEDAI (М±m), балл	11,42±0,64	
Индекс повреждения (SLICC/ACR DI) (М ± m), балл	1,83±0,14	
Формы Пн:		
- узловатая	89	64,02
- бляшечная	20	14,38
- инфильтративная	18	12,94
- мезентериальная	12	8,63
- переход одной стадии в другую	34	24,46

Средний возраст начала болезни составил $44,30 \pm 14,82$ лет (от 16 до 76 лет), большинство пациентов (41,72%) были старше 35 лет. Средняя длительность заболевания — $31,00 [0,1; 540]$ мес. У 108 (77,69%) пациентов зафиксирована длительность заболевания до 5 лет, причем у 70 (50,35%) из них — до 1 года (таблица 6).

Пн развился у 81 пациента (58,27%) в холодное время года (осень — зима). У 89 больных (64,02%) Пн дебютировал с суставного синдрома, который характеризовался поражением коленных (48,92%), голеностопных (22,30%), лучезапястных (25,89%), плечевых (18,70%), мелких суставов кистей (27,33%) и стоп (8,63%). Реже в воспалительный процесс вовлекались тазобедренные (5,75%), локтевые (5,03%) суставы и позвоночник (3,59%). 96 пациентов имели иные проявления: 72 (51,79%) — миалгии, 38 (27,33%) — синдром раздражения кишечника, 19 (13,66%) — кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, капилляриты, ливедо-ангиит, синдром Рейно, энантема, хейлит), 18 (12,94%) — афты слизистой полости рта и/или половых органов, 12 (8,63%) — головную боль, 8 (5,75%) — кашель, 5 (3,59%) — нарушение сна, 2 (1,43%) — нарушение слуха.

Среди обследованных преобладали пациенты с низкой (51,07%) и умеренной (28,05%) степенью активности РЗ, средний индекс активности DAS 28 составил $4,26 \pm 0,17$ баллов. Средняя активность СКВ была высокой — $11,42 \pm 0,64$ баллов по SLEDAI, от 0 до 35 баллов. Значения индекса повреждения (SLICC/ACR DI) колебались от 0 до 8 и в среднем составили $1,83 \pm 0,14$ баллов. Средний показатель индекса Кетле ($24,78 \pm 9,61$ см/кг) соответствовал норме у 28,05% и избыточной массе тела у 23,02% больных (таблица 6).

В исследуемой группе Пн был представлен всеми формами, но преимущественно Уф (64,02%). Мф была характерна только для ИЛП. 34 пациента (24,46%) имели сочетания двух и/или трех форм Пн (таблица 6).

Клинические особенности Пн при РЗ отражены в таблице 7. У большинства пациентов (54 больных, 38,84%) отмечались умеренно болезненные (ВАШ боли $49,02 \pm 28,85$ мм) симметричные (115 пациентов, 86,46%) уплотнения количеством

от 5 до 10 узлов во II (52 человека, 37,40%) или III стадии (74 больных, 53,23%) с локализацией на передней (121 пациент, 87,05%) или латеральной (101 человек, 73,18%) поверхностях бедер (93 пациента, 66,90%). У 4 пациентов (2,87%) с СКВ зафиксированы узлы на лице. В 10,07% случаев (14 больных) выявлен симптом «цветения синяка», который был типичен для УЭ с Уф в III стадии уплотнения ($p < 0,00004$). В 60,43% выявлен симптом «блюдца» (таблица 7).

Таблица 7. Характеристика поражения кожи и ПЖК при РЗ (n=139)

Показатель	Абсолютное число	%
Количество уплотнений, М ± δ	134 9,20±8,86	96,40 –
- меньше 5	35	25,17
- 5–10	54	38,84
- больше 10	46	33,09
Стадия узла:		
- 0	5	3,59
- I	9	6,47
- II	51	36,69
- III	74	53,23
- сочетание стадий	48	34,53
ВАШ боли уплотнения, М±δ мм	49,02±28,85	–
Размер узла, см, Me [25; 75 перцентиль]	4,0 [0; 32]	–
Площадь поражения, М±δ ладонь	3,15±2,41	–
Локализация уплотнений:		
- плечо	64	46,04
- бедро	93	66,90
- голень	78	56,11
- туловище	55	39,56
- ягодичная область	30	21,58
- лицо	4	2,87
- кисти и стопы	3	2,15
- голень, бедро и плечо	8	5,75
- голень, бедро, плечо и тело	13	9,35
Поверхность нижней и/или верхней конечности:		
- передняя,	121	87,05
- латеральная,	101	72,66
- задняя,	73	52,51
- медиальная,	70	50,35
Симптом «блюдца»	84	60,43
Симптом «бокала»	6	4,34
Симметричность уплотнений	115	86,46
Рубцовые изменения	28	20,28

Исследование показало, что стадия узла не зависела от нозологической принадлежности Пн, возраста, длительности болезни и иК, но выявлена взаимосвязь с клинической симптоматикой и активностью основного заболевания. Так, при I степени активности чаще встречались узлы III стадии ($p < 0,02$), при III степени — II стадии ($p < 0,02$). Симметрично расположенные узлы ($p < 0,00008$) в количестве от 5 до 10 ($p < 0,05$) и более 10 ($p < 0,001$) на латеральной ($p < 0,0001$) и медиальной ($p < 0,04$) поверхности нижней и/или верхней конечности были типичны для III стадии узла. Красный цвет уплотнения чаще встречался при узлах II стадии ($r = 0,76$, $p < 0,00001$), а синюшный — III стадии ($r = 0,63$, $p < 0,0006$). Наибольшая площадь поражения выявлена при узлах II стадии ($p < 0,00002$). Максимальная болезненность по ВАШ зафиксирована при узлах I и II стадий ($p < 0,01$). Необычный результат получен при оценке локализации уплотнений: так, на бедрах чаще определяли узлы III стадии ($p < 0,02$), тогда как на верхних конечностях — II стадии ($p < 0,05$).

На момент включения в исследование наиболее частыми клиническими проявлениями Пн при РЗ были слабость (76,25%), повышение температуры (57,55%), миалгии (51,79%) и суставной синдром (62,58%) (таблица 8). Последний характеризовался поражением коленных (64 больных, 73,56%), мелких суставов кистей (45 пациентов, 51,72%), лучезапястных (39 больных, 44,82%), плечевых (38 пациентов, 43,67%) и голеностопных суставов (37 больных, 42,52%).

Таблица 8. Особенности клинических и лабораторных показателей РЗ с Пн (n=139)

Показатель	Абсолютное число	%
Лихорадка $>37\text{ C}^\circ$,	80	57,55
Температура тела, $M \pm \delta\text{ C}^\circ$	$37,41 \pm 0,81$	–
Суставной синдром	87	62,58
Слабость	106	76,25
Миалгии	72	51,79
Синдром раздраженного кишечника	28	20,14
Эритема	10	7,19
Алопеция	12	8,63
Капилляриты	16	11,51

Окончание таблицы 8

Показатель	Абсолютное число	%
Сетчатое ливедо	16	11,51
Синдром Рейно	16	11,51
Язвенное поражение слизистых рта и носа	18	12,94
Поражение легких	37	26,61
Нв, М±δ г/л	126,15±17,10	–
Лейкоциты, М±δ *10 ⁹ /л	7,27±3,04	–
Нейтрофилы палочкоядерные, %, Ме [25; 75 перцентиль]	4,00 [2,0; 5,0]	–
Повышение СОЭ >20 мм/ч, СОЭ, М±δ, мм/ч (по Вестергрену)	92 29,15±16,20	66,18 –
Высококчувствительный СРБ >5,0 мг/л, СРБ, мг/л, Ме [25; 75 перцентиль]	88 8,75 [3,20; 24,00]	63,30 –
Повышение антител к нативной ДНК >20 Ед/мл Антитела к нативной ДНК, Ед/мл, Ме [25; 75 перцентиль]	18 3,80 [0,30; 29,00]	12,94
Повышение АНФ-Нер2 >1/160 АНФ-Нер2, Ме [25; 75 перцентиль]	22 0 [0; 1280,0]	15,82
Повышение РФ >15,0 МЕ/мл, РФ, МЕ/мл, Ме [25; 75 перцентиль]	11 64,7 [9,5; 120,0]	7,91
Число больных, серопозитивных по АЦЦП	8	5,75
Рентгенологическая стадия поражения суставов:		
- I	0	–
- II	4	2,87
- III	5	3,59
- IV	2	1,43
Лептин >11,8 мг/мл, Лептин, мг/мл, Ме [25; 75 перцентиль]	70 12,80 [8,6; 57,00]	50,35 –
ФНО-α >8,21 пг/мл, ФНО-α, пг/мл, Ме [25; 75 перцентиль]	48 12,40 [8,70; 19,20]	34,53 –

Средняя длительность утренней скованности составила 83,1±17, 4 мин, показатель ЧПС — 4,1±1,11 и ЧБС — 13,1±2,02. У пациентов с поражением суставов и синдромом раздражения кишечника преобладали узлы II (66,67%) и III стадии (71,62%) ($p < 0,00005$). Субфебрильная температура коррелировала с узлами II стадии ($r = 0,74$, $p < 0,0003$). Иммунологические нарушения отмечались у 23,74% пациентов, положительный АНФ — у 15,82% и РФ — у 7,91% (таблица 8).

На момент включения в исследование терапию ГК в средней дозе 12,75±7,12 мг/сут получали 46 пациентов (33,09%). У 56 больных (40,28%) применяли

цитостатические препараты: циклофосфамид — 24 (42,85%), микофенолата мофетил — 15 (26,78%), азатиоприн — 11 (19,64%), метотрексат — 6 (10,71%), аминохинолиновые средства — 42 (30,2%). Эффект от проводимого лечения отметили 34 пациента (24,46%). У 55 больных (39,56%) выявлено увеличение количества узлов за время болезни.

У 57 больных (41%) ГК были назначены впервые. Всем пациентам исследуемой группы была назначена базисная терапия, представленная в таблице 9. Двоим из 14 больных в связи с развитием феномена «ускользания эффекта» была проведена замена абатацепта в/м 125 мг/нед на тофацитиниб 5 мг/сут и этанерцепта 50 мг/нед на адалимумаб в/м 40 мг один раз в 10 дней. 64 пациента (46,04%) с Пн при РЗ принимали НПВП, в большинстве случаев — нимесулид (25 (39,04%)), диклофенак (20 (31,25%)) и мелоксикам (19 (29,64%)).

Таблица 9. Лекарственная терапия пациентов с Пн при РЗ за время наблюдения (n=139)

Препарат	Абсолютное число, %	Кумулятивная доза, г, М±δ, Ме [25; 75 перцентиль]
ГК*, мг/сут	103 (74,10)	19,3±1,21
Цитотоксики:	57 (41,00)	—
- циклофосфамид,	16 (28,07)	3,7 [1,1; 6,2]
- азатиоприн,	14 (24,56)	1,4 [0,3; 5,0]
- микофенолата мофетил,	15 (26,31)	34,7±5,2
- метотрексат	11 (19,29)	5,4 [2,1; 12,3]
- лефлуномид	1 (1,75)	0 [0; 0,7]
Гидроксихлорохин	43 (30,93)	425±175,18
Сульфаниламид	12 (8,63)	1 [0,2; 5,0]
Колхицин	14 (10,07)	1 [0,5; 1]
Генно-инженерные препараты:	14 (10,07)	—
- абатацепт,	3 (21,42)	65 [32; 140]
- адалимумаб,	3 (21,42)	35 [20; 85]
- этанерцепт,	1 (7,14)	0,2 [0; 0,3]
- ритуксимаб	6(42,85)	120 [75; 500]
- тофацитиниб	1 (7,14)	0 [0; 0,1]
НПВП**	64 (46,04)	127,26±25,13

Примечание: * дозы ГК приведены в пересчете на преднизолон; ** дозы НПВП приведены в пересчете на диклофенак.

Таким образом, результаты работы подтверждают трудности постановки диагноза Пн при РЗ и, следовательно, возможность неадекватной тактики курации

этих больных. Клиническая картина Пн характеризовалась наличием всех форм, которые ассоциировались с воспалительной активностью РЗ. Отмечено, что стадия узла зависела от активности заболевания и различалась по цвету, болезненности по ВАШ и локализации. Поражение кожи и ПЖК сочеталось у больных РЗ с суставным синдромом с преимущественным поражением коленных суставов. Персистирующая активность основного заболевания с частыми обострениями требовала назначения генно-инженерной биологической терапии и коррекции базисного лечения.

3.3. Особенности септального и лобулярного панникулитов у больных ревматологического профиля

Для уточнения особенностей течения СПн и ЛПн при РЗ пациенты были подразделены на две группы в зависимости от клинической и морфологической картины. СПн выявлен у 43 больных (30,9%), ЛПн — у 96 (69,0%). СПн при РЗ преимущественно был представлен ББ (42%), СКВ (19%) и реактивным артритом (16%) (рисунок 9).



Рисунок 9. Частота и структура СПн у больных с РЗ (n=43): СЗСТ — смешанные заболевания соединительной ткани

У 25 пациентов (58,13%) с СПн при РЗ клиническая картина соответствовала УЭ. У 18 больных (41,86%) с ББ диагностирована erythema nodosum-like, которая при патоморфологическом исследовании уплотнения характеризовалась поверхностным мигрирующим тромбофлебитом. ЛПн чаще встречался при ИЛП (69,79%), СКВ (11,45%) и ДМ (9,37%) (рисунок 10).

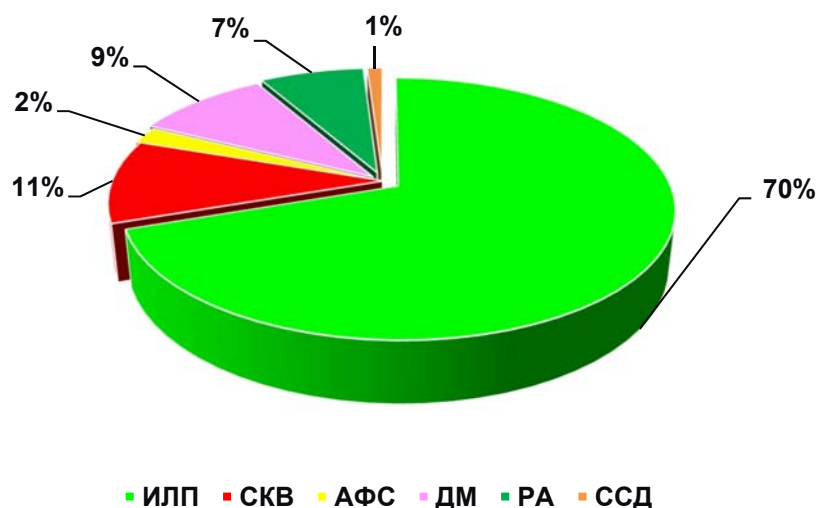


Рисунок 10. Частота и структура ЛПн у больных с РЗ (n=96)

Клиническая картина в этой группе больных характеризовалась основными проявлениями ЛПн. Только у 9 пациентов (9,37%) с РА и АФС ЛПн соответствовал диагнозу ЛДС. Интересным оказался тот факт, что у 33 пациентов (23,74%) имелись смешанные черты СПн и ЛПн при СКВ (18 пациентов, 54,54%), РА (11 больных, 33,33%) и АФС (4 человека, 12,12%).

Пациенты с различными видами Пн не различались между собой по полу, иК, течению, степени клинико-лабораторной воспалительной активности и характеру терапии РЗ, проводимой на момент включения в исследование (таблицы 10–12). Однако у больных с СПн значимо раньше проявлялись признаки заболевания в виде Уф по сравнению с пациентами с ЛПн ($p < 0,000007$) (таблица 10). В клинической картине больных с СПн значимо чаще встречались симметричные множественные узлы небольшого размера, с малой тенденцией к слиянию, локализующиеся преимущественно по задней поверхности нижних и/или верхних конечностей ($p < 0,001$) (таблицы 11, рисунок 11).

*a**б**в*

Рисунок 11. СПн в виде УЭ при реактивном артрите (*a*), СКВ (*б*) с энантемой (*в*)

Таблица 10. Сравнительная характеристика больных РЗ с СПн и ЛПн (n=139)

Показатели	СПн (n=43)	ЛПн (n=96)	p
Пол:			0,10
- мужчины, n=22	10 (23,26%)	12 (12,50%)	
- женщины, n=117	33 (76,74%)	84 (87,50%)	
Возраст на момент обследования, лет, М±δ	35,46±12,04	48,27±14,27	0,000001
Возраст начала заболевания, лет, М±δ	31,68±10,76	44,23±14,98	0,000007
Длительность заболевания, мес, Ме [25; 75 перцентиль]	48,0 [14,0; 108,0]	24,0 [7,5; 84,0]	0,44
- до 6 мес, n=48	21 (48,84%)	27 (28,13%)	0,01
- от 6 мес до 1 года, n=22	2 (4,65%)	20 (20,83%)	0,004
- 1–5 лет, n=38	12 (27,90%)	26 (27,08%)	0,72
- 5–10 лет, n=18	5 (11,63%)	13 (13,54%)	0,63
- более 10 лет, n=13	3 (6,98%)	10 (10,41%)	0,64
Степень активности:			
- низкая (I), n=71	28 (65,12%)	51 (53,13%)	0,18
- средняя (II), n=39	10 (23,26%)	25 (26,04%)	0,72
- высокая (III), n=29	5 (11,63%)	20 (20,83%)	0,19
Характер течения РЗ:			
- острое, n=24	6 (13,95%)	18 (18,75%)	0,48
- подострое, n=26	6 (13,95%)	20 (20,83%)	0,19
- хроническое, n=89	31 (72,09%)	58 (60,42%)	0,18
Формы Пн:			
- узловая, n=89	43 (100%)	46 (47,91%)	0,00007
- бляшечная, n=20	0	20 (20,83%)	0,0007
- инфильтративная, n=19	0	18 (18,75%)	0,0008
- мезентериальная, n=12	0	12 (12,5%)	н/д

Таблица 11. Сравнительная характеристика проявлений СПн и ЛПн у пациентов с РЗ (n=139)

Показатель	СПн (n=43)	ЛПн (n=96)	p
Наличие уплотнений, n=134	43 (100%)	91 (94,79%)	
Количество уплотнений, Ме [25;75 перцентиль]	11,0 [6,0; 16,0]	7,0 [3,0; 10,0]	0,0002
- 5 и меньше, n=34	4 (9,30%)	31 (32,29%)	0,003
- 5–10, n=54	16 (37,21%)	38 (39,58%)	0,7
- больше 10, n=45	23 (53,49%)	22 (22,91%)	0,001
Стадия узла:			
- 0, n=5	0	5	н/д
- I, n=9	2 (4,65%)	7 (7,29%)	0,4
- II, n=51	16 (37,21%)	35 (36,45%)	0,8
- III, n=74	25 (58,14%)	49 (51,04%)	0,7
ВАШ боли уплотнения, М±δ мм	48,25±23,57	49,37±31,03	0,8
Диаметр узла, см, Ме [25; 75 перцентиль]	3,51±1,24	6,53±5,88	0,0003
Площадь поражения, М±δ ладонь	2,43±1,02	3,48±2,76	0,1
Симптом «блюдца», n=84	0	84 (87,5%)	0,00006
Сливной характер уплотнений	6 (13,95%)	39 (40,63)	0,001
Симптом «бокала», n=6	0	6 (6,25%)	0,09
Симметричность уплотнений, n=115	39 (90,69%)	76 (79,16%)	0,01
Рубцовые изменения, n=28	0	28 (29,17%)	0,00009

Таблица 12. Сравнительные клинические и лабораторные показатели СПн и ЛПн при РЗ (n= 139)

Показатель	СПн (n=43)	ЛПн (n=96)	p
Лихорадка >37 С°, n=80	22 (51,16%)	58 (60,41%)	
Температура тела, М±δ	37,28±0,87	37,47±0,9	0,6
Суставной синдром, n=87	39 (90,69%)	48 (50%)	0,06
Повышение СОЭ, n=92	29 (67,44%)	63 (65,62%)	
СОЭ, М±δ мм/ч (по Вестергрену)	26,83±15,03	29,21±16,78	0,92
Повышение уровня АлТ, n=36	8 (18,60%)	28 (29,16%)	
АлТ, Ед/л, Ме [25; 75 перцентиль]	18,0 [12,0; 26,0]	21,8 [14,0; 38,0]	0,02
СРБ>5,0 мг/л, n=88	34 (79,07%)	54 (56,25%)	
СРБ мг/л, Ме [25; 75 перцентиль]	7,2 [3,2; 18,5]	9,0 [3,1; 32,8]	0,44
РФ IgM >15,0 МЕ/мл, n=11	4 (9,30%)	7 (7,29%)	
РФ IgM, МЕ/мл, Ме [25; 75 перцентиль]	0 [0; 38]	0 [0; 9]	0,004
Повышение уровня АЦЦП, n=8	3 (6,97%)	5 (5,2%)	
АЦЦП, Ме [25; 75 перцентиль]	0 [0; 1,15]	0 [0; 0]	0,006
Повышение ds ДНК, n=18	8 (18,60%)	10 (10,41%)	
ds ДНК, Ме [25; 75 перцентиль]	2,9 [0,3; 17,0]	4,2 [2,3; 16]	0,5
АНФ-Нер2, n=18	8 (18,60%)	10 (10,41%)	
АНФ-Нер2, Ме [25; 75 перцентиль]	0 [0; 0]	0 [0; 320]	0,005
Лептин >11,8 мг/мл, n=70	23 (53,48%)	47 (48,95%)	
Лептин, мг/мл, Ме [25; 75 перцентиль]	9,5 [7,8; 13,7]	28,3 [12,7; 57,3]	0,001
ФНО-α >8,21 пг/мл, n=48	17 (39,53%)	31 (32,29%)	
ФНО-α, Ме [25; 75 перцентиль]	12,4 [8,7; 17,6]	11,8 [7,7; 19,5]	0,8

Примечание: АлТ — аланинаминотрансфераза.

У пациентов с СПн чаще встречались миалгии (65,12%) по сравнению с ЛПн (45,83) ($p<0,03$). При СПн, по сравнению с ЛПн, в воспалительный процесс значительно чаще вовлекались суставы кистей ($p<0,0003$), лучезапястные ($p<0,00005$), коленные ($p<0,00004$) и голеностопные ($p<0,00001$). Артрит этих суставов чаще наблюдали при СПн (46,51%), чем при ЛПн (9,38%) у больных РЗ ($p<0,000001$). Значимо чаще у пациентов СПн встречались афты или рубчики слизистой полости рта и/или половых органов (18 пациентов, 41,86%) (рисунок 12б), акнеподобная сыпь (14 больных, 32,55%), нарушение слуха (9 пациентов, 20,93%), поражение желудочно-кишечного тракта (7 больных, 16,27%), увеит (6 больных, 13,95%), эпидидимит (5 пациентов, 11,62%) во всех случаях ($p<0,003$). Представленный симптомокомплекс соответствовал диагнозу ББ. При этом эритемоподобные изменения характеризовались умеренной болезненностью ($p<0,02$), преимущественно носили линейную форму и локализовались на нижних конечностях ($p<0,002$) (рисунок 12а). Прослежена тенденция к нарастанию частоты увеличения ВГЛУ при ББ, однако различия были статистически незначимы ($p=0,08$). Повышение уровней РФ и АЦЦП более характерны для пациентов с ЛПн, что ассоциировалось с диагнозом РА (таблица 12). Частота выявления HLA В 5(1) была в 7,7 раза больше при СПн, чем при ЛПн ($p<0,003$). Полученный результат ожидаем, так как при ББ встречается только СПн.



а

б

Рисунок 12. Пациент А. с ББ:

а — erythema nodosum-like на голених, б — афта средней величины на слизистой оболочке верхней губы

Длительность верификации диагноза между СПн (11,63%) и ЛПн (41,67%) значительно различалась как в целом ($p < 0,0004$), так и в течение одного года наблюдения. Интересным оказался тот факт, что ЛПн (54,16%) значительно чаще ($p < 0,006$) развивался в холодное время года, чем СПн (25,58%). Среди пациентов с ЛПн в целом отмечена более яркая клиническая картина РЗ по сравнению с больными СПн (таблицы 10–12). Полученные результаты, вероятно, обусловлены активностью основного заболевания — наличие ИЛП, ДМ и ССД, которые составили основную нозологическую группу ЛПн. Для РЗ с ЛПн были более характерны Бф ($p < 0,0007$), Иф ($p < 0,0008$) и Мф (12,5%, $p < 0,00000$), тогда как при СПн — Уф ($p < 0,00007$) (таблица 10). Анализ особенностей течения разных форм ЛПн будет рассмотрен на примере ИЛП (п. 3.6.1). Значимо чаще у пациентов ЛПн выявлялось незначительное (≥ 5) количество уплотнений ($p < 0,003$) большого размера ($p < 0,0003$) за счет сливного характера ($p < 0,001$). Симптом «блюдца» ($p < 0,00006$) и рубцовые изменения ($p < 0,00009$) также значимо чаще выявлялись при ЛПн (таблица 11) (рисунок 13).

Относительно более частыми у пациентов с СКВ и ЛПн были кожные высыпания, в том числе на лице в форме «бабочки», неэрозивный и эрозивный артрит, экссудативный серозит, дигитальный васкулит, гематологические и иммунологические нарушения, их статистически значимых различий не получено. Позитивность по АНФ и выраженные иммунологические нарушения были более характерны для пациентов анализируемой группы. Более высокие средние значения концентрации антител к двуспиральной ДНК (статистически не значимо) были выявлены в группе пациентов с ЛПн. Повышенный уровень лептина выявлялся у больных с РЗ при ЛПн. Обе группы были сопоставимы по уровню СОЭ и высокочувствительного СРБ (таблица 12).

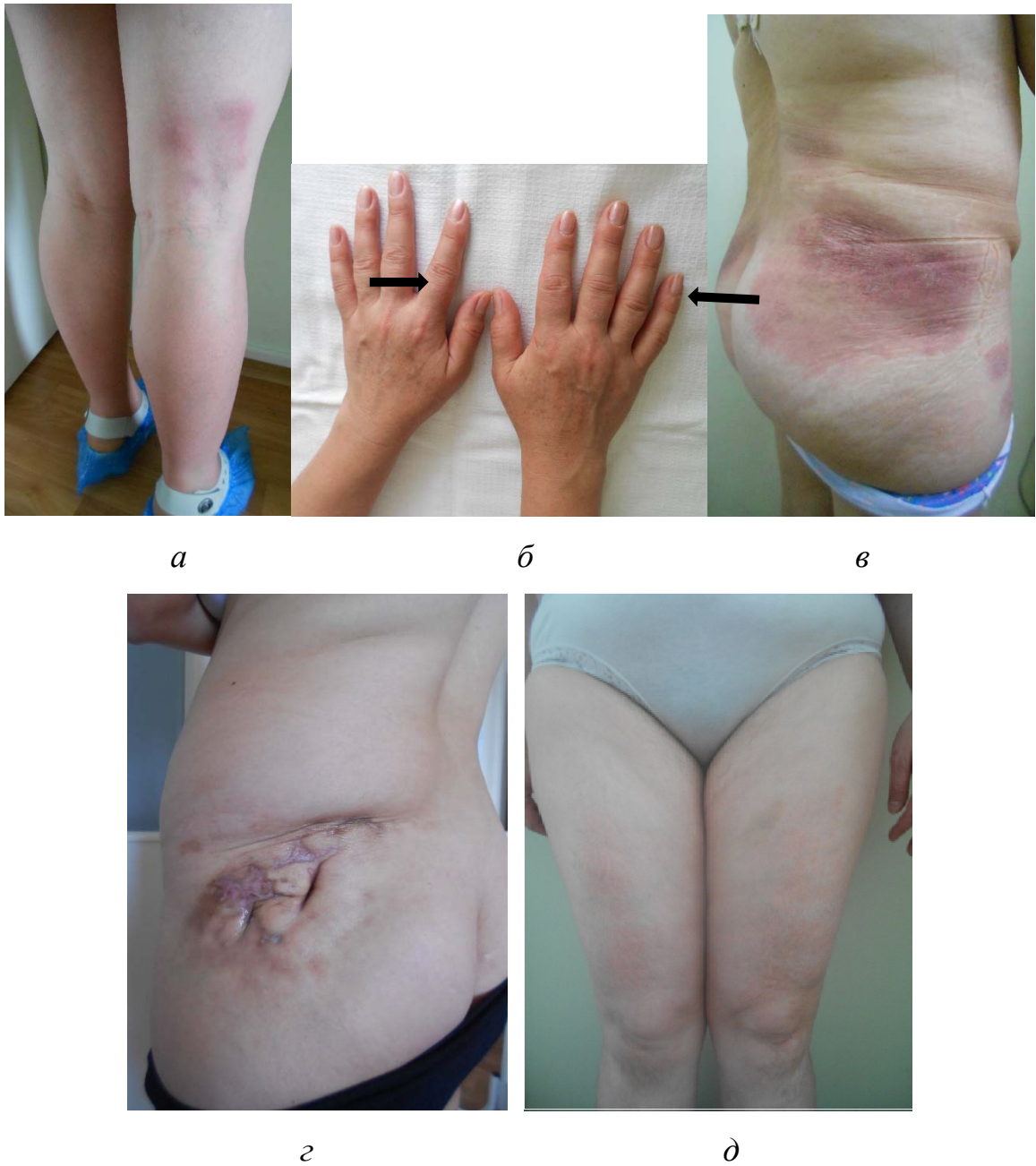


Рисунок 13. ЛПн в виде Уф при РА с поражением мелких суставов кистей (*а, б*), Бф при ССД (*в*), Иф при СКВ (*з*), Мф при ИЛП (*д*)

Все пациенты принимали НПВП. Пациенты с ЛПн имели бóльшую кумулятивную дозу ГК и цитотоксиков, что, по всей вероятности, связано с большей активностью фонового РЗ (таблицы 10–12).

Для выяснения характера отличий пациентов с СПн от больных с ЛПн были рассчитаны показатели переменных, имеющих значение да — нет (таблица 13).

Таблица 13. Коэффициенты корреляции наличия клинически значимых показателей, характеризующие СПн и ЛПн при РЗ (однофакторный корреляционный анализ)

Показатели	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	p
Совпадение диагноза при поступлении	0,474	0,0002
Ошибочный диагноз УЭ	-0,387	0,005
Соответствие вступительного и окончательного диагноза	0,296	0,0004
Формы Пн:		
- узловатая	-0,336	0,00007
- бляшечная	0,324	0,0007
- инфильтративная	0,285	0,0008
Повышение температуры до фебрильных цифр в анамнезе	0,254	0,01
Поражение суставов в анамнезе:		
- коленные	-0,394	0,0002
- голеностопные	-0,244	0,00004
- лучезапястные	-0,426	0,0004
- мелкие суставы кистей	-0,137	0,002
	-0,287	0,003
Дебют Пн в холоднее время года (зима)	0,267	0,006
Длительность заболевания:		
- до 6 мес	-0,201	0,01
- 6–12 мес	0,238	0,004
Миалгии на момент исследования	-0,178	
Афты или рубчики слизистой полости рта и/или половых органов	-0,529	0,0002
Нарушение слуха	-0,180	0,03
Акнеподобная сыпь	-0,448	0,002
Симптом «блюдца»	0,695	0,00006
Симметричное расположение уплотнений	-0,211	0,01
Сливной характер уплотнения	0,263	0,001
Пострубцовые изменения	0,333	0,00009
Локализация уплотнений по задней поверхности конечности	-0,231	0,001
Изъязвление уплотнения	0,266	0,0008
Количество уплотнений:		
- меньше 5	0,244	0,003
- больше 10	-0,284	0,001
Локализация уплотнений:		
- голени	-0,411	0,0002
- голень и бедра	-0,421	0,001
- нижние и верхние конечности и туловище	0,214	0,003
- верхние конечности	0,274	0,001
- туловище	0,446	0,0003
- ягодичная область	0,330	0,004

Показатели	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	p
Суставной синдром на момент исследования:		
- мелкие суставы кистей	-0,302	0,0003
- лучезапястные	-0,344	0,00005
- коленные	-0,349	0,00004
- голеностопные	-0,371	0,00001
- полиартрит	-0,422	0,00000
АЛТ >26,0 Ед/л	0,189	0,02
Лептин >11,8 мг/мл	0,354	0,001
вчСРБ >5,0 мг/л	-0,353	0,04
Повышение АЦЦП	-0,300	0,006
Уровень РФ IgM >15,0 МЕ/мл	-0,312	0,004
АНФ-Нер2 >1/160	0,326	0,005

Примечание: положительная статистически значимая корреляция означает связь с ЛПн, а отрицательная — с СПн.

В результате однофакторного корреляционного анализа установлено, что наиболее сильным фактором, связанным с СПн при РЗ, являются афты или рубчики слизистой полости рта и/или половых органов. Именно этот фактор был включен в регрессионную модель прогнозирования с определением квадрата коэффициента множественной детерминации. Следующие по силе факторы при СПн — суставной синдром и локализация УЭ на нижних конечностях. Не менее важным по значимости у данной группы больных следует считать высокочувствительный СРБ, РФ и АЦЦП.

Лидером среди показателей при ЛПн является симптом «блюдца». Следующий по силе фактор — локализация уплотнений на туловище, а также все показатели, связанные с ЛПн (рубцовые изменения, локализация узлов на ягодичной области и Бф), которые заведомо увеличивают его значение. Неожиданным оказалось совпадение диагноза при поступлении для ЛПн, что, вероятно, обусловлено высокой информированностью ревматологов и терапевтов о критериях РЗ. Третьими по значимости фактами являются показатели лептина и АНФ-Нер2, которые могут указывать на этот вид Пн. Суммированные данные по СПн и ЛПн представлены в таблице 14.

Таблица 14. Сравнительная характеристика СПн и ЛПн у больных РЗ (n=139)

Клиническо-лабораторный показатель	СПн	ЛПн
Возраст начала заболевания, лет	35,46±12,04	48,27±14,27
Форма Пн	Уф	Все
Количество уплотнений	≤10	≥10
Размер узла	3,51±1,24	6,53±5,88
Сливной характер уплотнений	–	+
Локализация уплотнений:		
- верхние конечности	±	+
- нижние конечности	+	+
- туловище	–	+
- ягодичная область	-	+
Распространенный характер уплотнений	-	+
Симптом «блюдца»	-	+
Рубцовые изменения	-	+
Повышение уровня лептина	-	+
РФ, АЦЦП, HLA B51	+	±
АНФ-Нер2, ДНК	±	+

Примечание: + присутствует показатель, – отсутствует показатель, ± может встречаться.

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует, что СПн и ЛПн при РЗ характеризуются разной клинической и лабораторной симптоматикой. Наиболее значимыми проявлениями для СПн, независимо от диагноза РЗ, является локализация уплотнения и умеренная активность воспалительного процесса. Важное значение для ЛПн имеет нозологическая принадлежность к РЗ с высокой активностью заболевания, что определяет формирование клинической картины.

3.4. Морфологическая картина септального и лобулярного панникулитов у пациентов с ревматическими заболеваниями

Морфологическое исследование биоптата кожи и ПЖК проведено у 104 пациентов, что позволило у 20 больных (19,23%) выявить СПн и у 84 (80,76%) —

ЛПн. 30 больным (28,84%) потребовался неоднократный (от двух до пяти) забор материала с последующим изучением.

СПн был представлен УЭ, ассоциированной со стрептококковой инфекцией (10 пациентов, 50%), СКВ (5 больных, 25%) и erythema nodosum-like при ББ (5 пациентов, 25%). Сравнительная характеристика вариантов СПн представлена в таблице 15. Клинические особенности стадии узла соответствовали и трем морфологическим стадиям.

Таблица 15. Сравнительная морфологическая характеристика вариантов СПн и ЛПн

Параметры	УЭ при инфекции, n=10	Erythema nodosum-like при ББ, n=5	Пн (СПн/ЛПн) при СКВ, n=12	ИЛП, n=65
СПн	+	±	+	+
ЛПн	±	+	+	++
Преимущественно нейтрофильная инфильтрация	+	++	+	+
Преимущественно лимфоцитарная инфильтрация	++	+	±	±
Вовлечение артерий	–	+	++	+
Вовлечение вен	±	++	±	–
Отложение фибриноидных масс в сосудистой стенке	–	++	++	–
Лейкоцитоклазия	–	++	++	++
Гистиоциты	–	–	±	++
Наличие микротромбов	–	++	+	–
Васкулит	–	++	++	+
Очаги некроза	–	+	+	++
Некробиоз	±	++	++	+
Гранулема	±	+	–	±

Примечание: ++ типичный показатель, + выявлен показатель, ± может присутствовать, – показатель не характерен.

В I стадии (островоспалительной) в нижних слоях дермы и в септах подкожной клетчатки выявлялась выраженная лейкоцитарная инфильтрация с фокусами некроза и продуктивно-деструктивными васкулитами. Во II стадии узла (гистиоцитарная стадия) заболевания у 12 пациентов, помимо продуктивно-деструктивного васкулита мелких сосудов дермы и ПЖК, в соединительнотканых септах клетчатки выявлялись рассеянные скопления гистиоцитарных и лимфоидных клеток с примесью нейтрофилов и эозинофилов. В III стадии (фибропластическая стадия, 8 больных) инфильтрат состоял преимущественно из гистиоцитов, плазматических клеток, лимфоцитов. Имелись фокусы грануляционной ткани. Местами обнаруживались эпителиоидные и гигантские клетки. В стенках сосудов наблюдали выраженную инфильтрацию лимфоцитами и пролиферацию эндотелия.

Однако каждый вариант СПн имел свои особенности. Так, при УЭ, ассоциированной с инфекцией, воспалительные инфильтраты локализовались в соединительнотканых септах и клетчатке и состояли из лимфоцитов, лейкоцитов, эозинофилов и множества гигантских многоядерных клеток типа инородных тел и Пирогова — Лангханса (рисунок 14 а, таблица 15).

При СКВ встречался как СПн, так и ЛПн. СПн при этом заболевании характеризовался наличием деструктивных васкулитов. Это выражалось развитием фибриноидного некроза стенок, десквамацией эндотелия микроциркуляторного русла, в сочетании с пролиферацией эндотелиальных клеток сосудов и лимфоцитарной инфильтрацией (рисунок 14 б).

СПн при ББ клинически проявлялся *erythema nodosum-like*. Морфологическое исследование выявило развитие как ЛПн, так и СПн. При этом в патологический процесс вовлекались венозное и артериальное русло сосудистой системы. Выявлялись микротромбозы. Септы были инфильтрированы лейкоцитами с выраженной лейкоцитоклазией (рисунок 15).

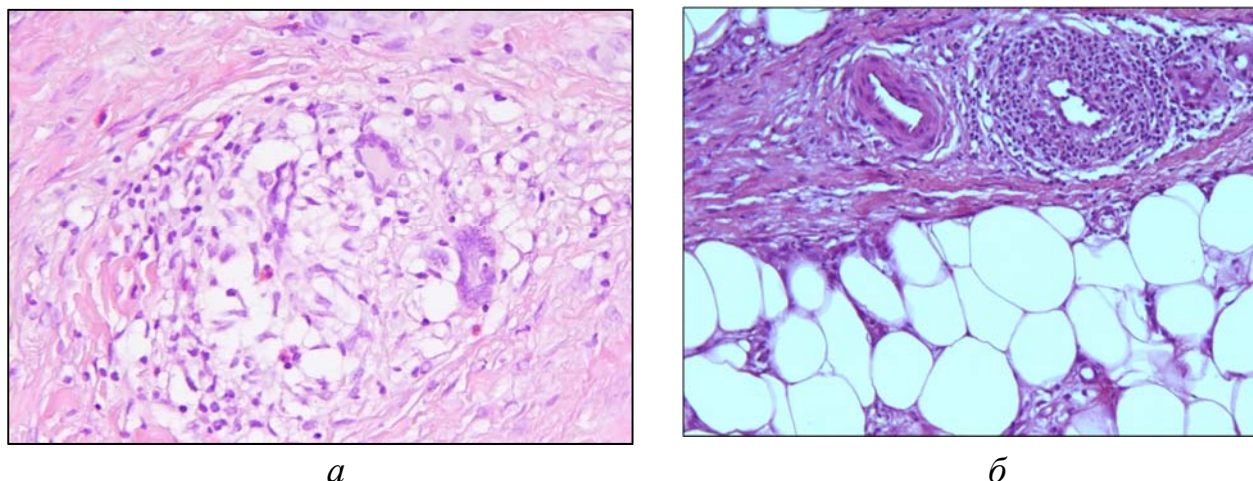


Рисунок 14. Септальный Пн: *а* — СПн при УЭ на фоне инфекции. Гигантские многоядерные клетки, эозинофилы и лимфоциты в септе, $\times 250$; *б* — СПн при СКВ. Продуктивно-деструктивный васкулит в септе. Фибриноидный некроз и лимфоцитарная инфильтрация стенки, $\times 150$. Окраска гематоксилином и эозином

Выявление воспалительно-клеточного инфильтрата в периваскулярных пространствах и базальной мембране сосудов позволяет говорить о развитии васкулита различного типа и степени активности (рисунок 15). Erythema nodosum-like при ББ характеризовалась в основном образованием тромбов, приводящих к хронической ишемизации тканей, наряду со склерозом различной степени выраженности.

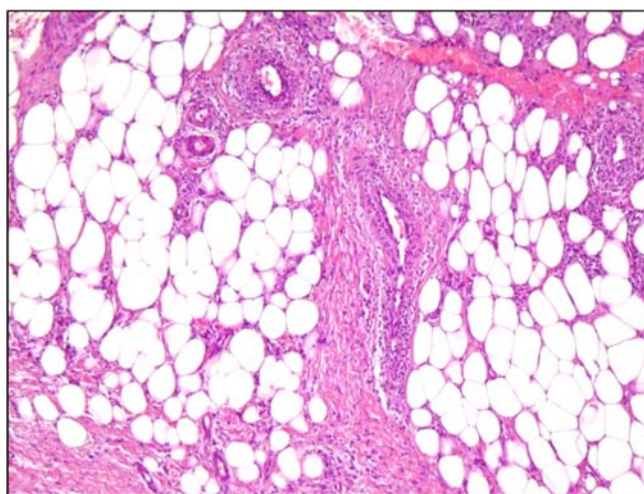


Рисунок 15. Erythema nodosum-like при ББ. Септы инфильтрированы лейкоцитами. Лейкоцитоклазия. Деструктивный венулит и артериит. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 150$

ЛПн был представлен ИЛП (65 пациентов, 77,38%), СКВ (7 больных, 8,33%), ДМ (5 пациентов, 5,95%) и лимфопролиферативными заболеваниями (7 больных, 8,33%).

ИЛП гистологически характеризовался выраженным воспалением долек клетчатки с фокусами липонекроза. Воспалительный инфильтрат был представлен различными клетками. Наряду с лимфоцитами, лейкоцитами и гистиоцитами, присутствовали эозинофилы и гигантские многоядерные клетки. В единичных случаях отмечали формирование гранулемоподобных структур.

На первом этапе исследования мы определяли частоту различных морфологических признаков ИЛП. Признаки поражения кожи были незначительны. Основные изменения связаны с наличием скудных лимфогистиоцитарных инфильтратов дермы (в 16,12% случаев) и деструктивных васкулитов у 37 больных (56,92%). Гистиоцитарные инфильтраты имели место у большинства больных (55 пациентов, 84,61%).

Почти у половины больных (27 пациентов, 41,53%) в подкожной клетчатке на фоне воспаления имели место липонекрозы и микрокисты (рисунок 16 а). Липофаги наблюдались у 26 (40%) пациентов, гигантские многоядерные клетки — у 11 больных (16,92%) (рисунок 16 б). Следует отметить преобладание лимфоцитов в инфильтрате более чем в половине случаев (42 больных, 64,61%). Наряду с этим в 32,30% случаев выявлены полиморфно-клеточные инфильтраты с преобладанием лейкоцитов (рисунок 16 в). Несмотря на то что ИЛП рассматривается как ЛПн преимущественно без васкулита, нами было определено наличие продуктивных и продуктивно-деструктивных васкулитов у большинства пациентов (40 случаев, 61,53%) (рисунок 16 г). В исходе патологического процесса развивался склероз. У 14 больных были обнаружены гранулемоподобные гистиоцитарные структуры в дольках подкожной клетчатки.

На втором этапе мы провели анализ изменений в подкожной клетчатке в зависимости от характера течения заболевания. В группе больных ИЛП острое течение диагностировано у 10, подострое — у 14, хроническое — у 41 пациентов, при этом у половины пациентов каждой подгруппы наблюдали липонекроз (рисунок 16 а).

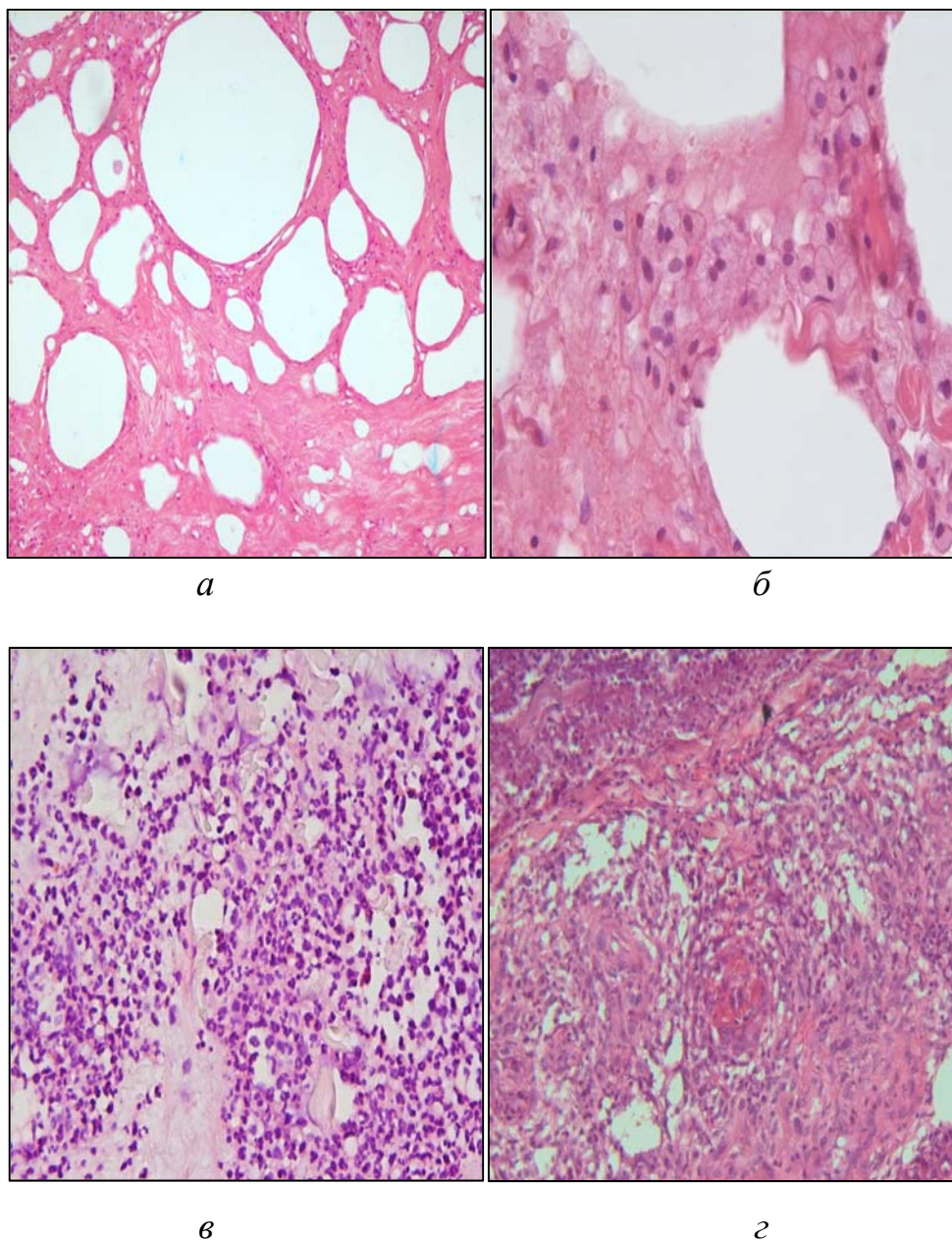


Рисунок 16. ИЛП. Подкожная клетчатка:
a — липонекроз и образование кист, $\times 150$; *б* — липофаги на фоне липонекроза, $\times 250$; *в* — лейкоцитарные инфильтраты, $\times 150$; *г* — лимфоциты и эозинофилы в воспалительном инфильтрате. Вовлечение венул и продуктивно-деструктивный васкулит, $\times 200$. Окраска гематоксилином и эозином

Следует отметить, что при подостром и остром течении преобладал полиморфно-клеточный воспалительный инфильтрат (10 из 13 случаев (76,92%) и 8 из 9 случаев (88,89%) соответственно) (рисунок 16 в). В инфильтрате больных с хроническим течением ИЛП преимущественно присутствовали лимфоциты (38 из 40, 95%). В этой же группе встречались гигантские многоядерные клетки. Эозинофилы в

инфильтратах значимо чаще выявлялись у больных с хроническим течением ИЛП ($\chi^2=13,43$, $p=0,001$). Описанные изменения сопровождались развитием продуктивных васкулитов у половины пациентов этой подгруппы (21 пациент, 55,26%) ($\chi^2=6,90$, $p=0,03$) (рисунок 16 г). Частота формирования гранулемоподобных структур не имела статистически достоверных различий. Фиброз соединительнотканых септ и сосудов не зависел от характера течения ИЛП ($\chi^2=5,98$, $p=0,05$).

Практическая значимость морфологических изменений при различных формах ИЛП представлена в виде графиков типа «форест-плот» (рисунки 17–19). Выявления лимфоцитарных инфильтратов (ОШ 0,042, 95% ДИ 0,007–0,271, $p<0,005$) с примесью эозинофилов (ОШ 0,306, 95% ДИ 0,065–1,428, $p<0,005$) являлись критериальным признаком у больных с Уф (рисунок 17). Морфологические признаки в виде лейкоцитарных инфильтратов (ОШ 23,750, 95% ДИ 3,689–152,885, $p<0,005$) с преобладанием нейтрофилов (ОШ 10,800, 95% ДИ 2,095–55,666, $p<0,005$) с большей вероятностью свидетельствовали о Бф. Наличие нейтрофильных лейкоцитов в инфильтратах являлось значимым фактором риска для Иф (ОШ 8,000, 95% ДИ 1,243–51,506, $p<0,005$), в отличие от Уф (рисунок 18).

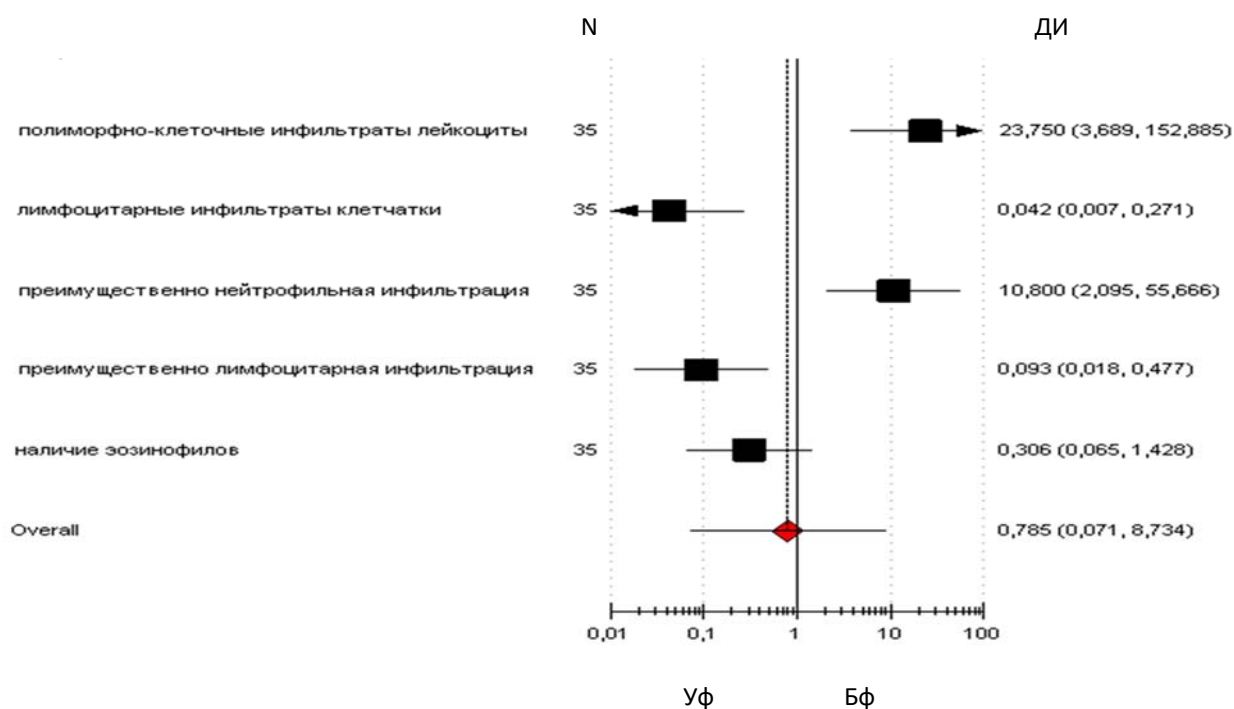


Рисунок 17. ОШ и 95% ДИ морфологических изменений Уф и Бф

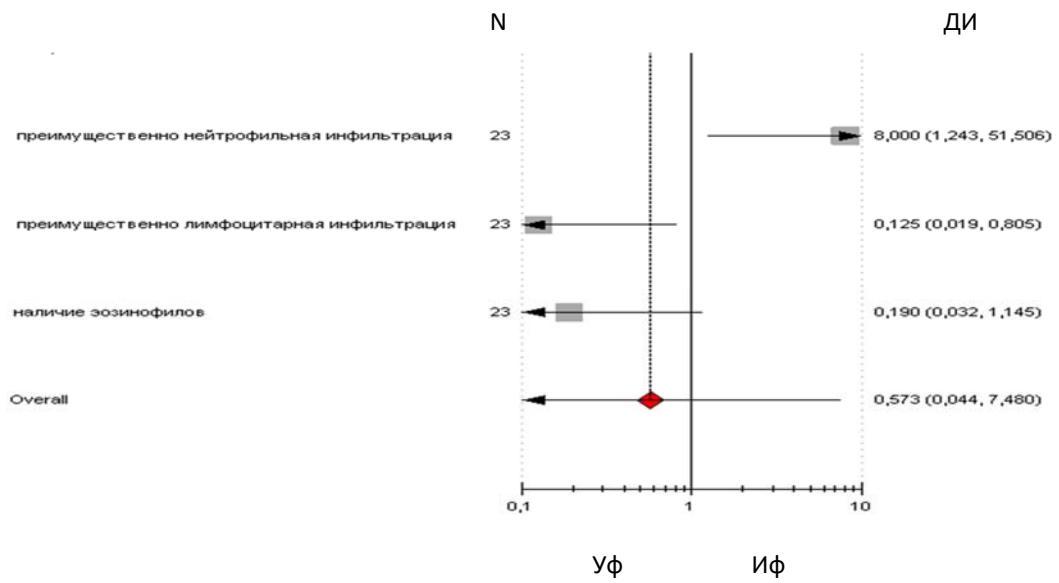


Рисунок 18. ОШ и 95% ДИ морфологических изменений Уф и Иф

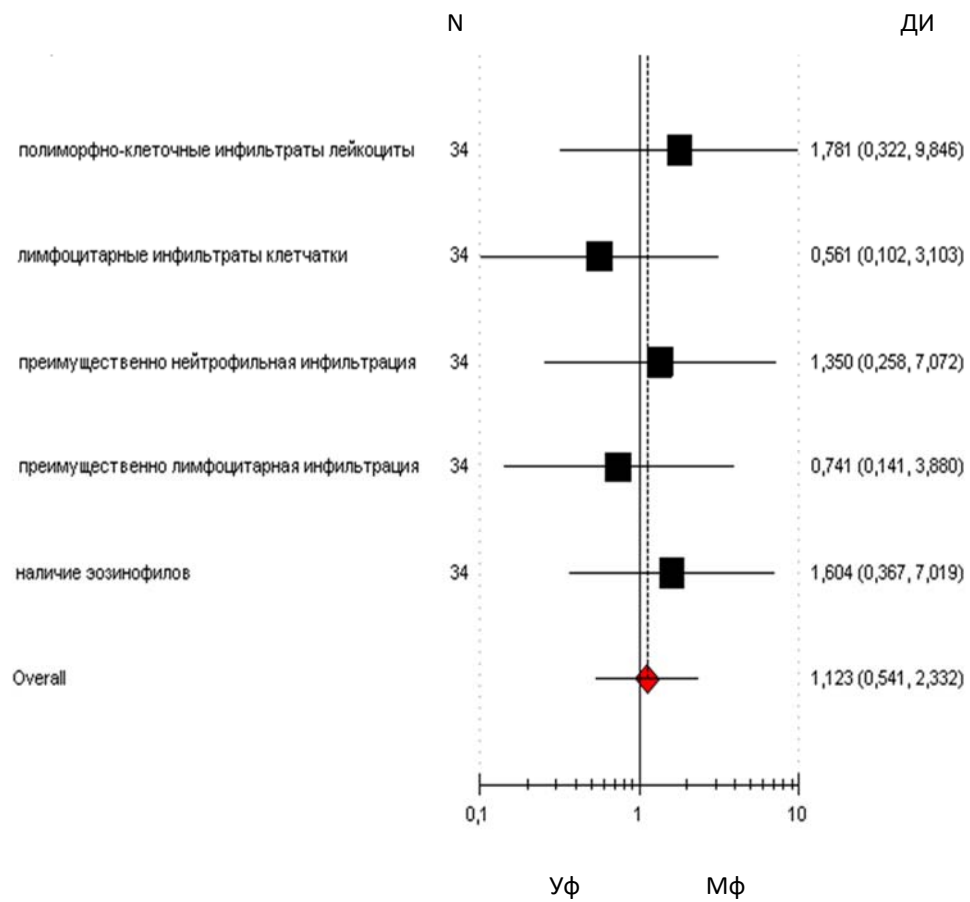


Рисунок 19. ОШ и 95% ДИ морфологических изменений Уф и Мф

Предикторами Мф болезни были локализующиеся в дольках полиморфно-клеточные инфильтраты (ОШ 1,781, 95% ДИ 0,322–9,846, $p < 0,005$) с наличием нейтрофилов (ОШ 1,350, 95% ДИ 0,258–7,072, $p < 0,005$) и эозинофилов (ОШ 1,604, 95% ДИ 0,322 — 9,846, $p < 0,005$), что характерно для минимальной выраженности воспаления (рисунок 19). При этом показано незначительное увеличение указанных клеток по сравнению со средними значениями.

Таким образом, характер течения ИЛП соответствовал морфологическим показателям заболевания. Острое течение болезни характеризовалось преобладанием липонекроза и лимфо-лейкоцитарного воспаления в сочетании с продуктивно-деструктивными васкулитами, т.е. признаками островоспалительной фазы формирования узла. При хроническом течении преобладали лимфоциты и гистиоциты с гигантскими макрофагами (липофагами), а также отмечалось наличие гранулемоподобных структур. Указанные морфологические изменения характерны для фагоцитарной стадии формирования узла. В нашем исследовании фибропластическую стадию мы не наблюдали. Вероятно, это связано с клинической ремиссией болезни, когда отсутствует необходимость в морфологической диагностике.

В нашем исследовании мы показали морфологические особенности заболевания в зависимости от формы ИЛП, что может иметь дифференциально-диагностическое значение. Патоморфологическая картина ЛПн при ДМ и СКВ характеризовалась скудной лейко-лимфоцитарной инфильтрацией, расширением соединительнотканых септ, единичными многоядерными клетками и очагами некроза с пролиферацией липоцитов (рисунок 20).

Особую группу составили 7 пациентов направленных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом «панникулит» и «узловатая эритема». Анализ морфологических изменений выявил наличие ЛПн без васкулита с фокусами липонекроза и липофагов.

Наиболее яркой гистологической особенностью являлось формирование цепочек из мелких гиперхромных клеток. Привлекали внимание клеточный и ядерный атипизм

клеток инфильтрата. Морфологическая картина анализируемых больных была схожа с люпус-Пн, но отсутствие плазматических клеток и васкулитов в сочетании с клеточным и ядерным атипизмом клеток инфильтрата позволило заподозрить лимфопролиферативное заболевание. После иммуногистохимического исследования выставлены диагнозы «панникулитоподобная Т-клеточная лимфома» (рисунок 21 а) и «грибовидный микоз» (Т-клеточная лимфома) (рисунок 21 б).

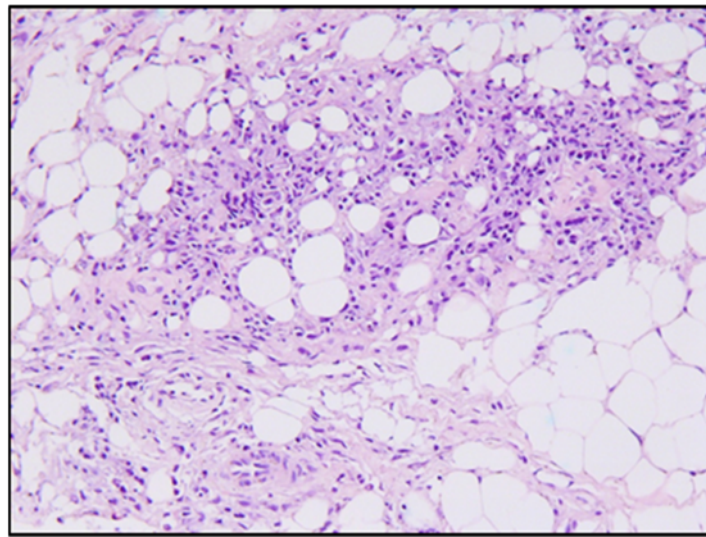
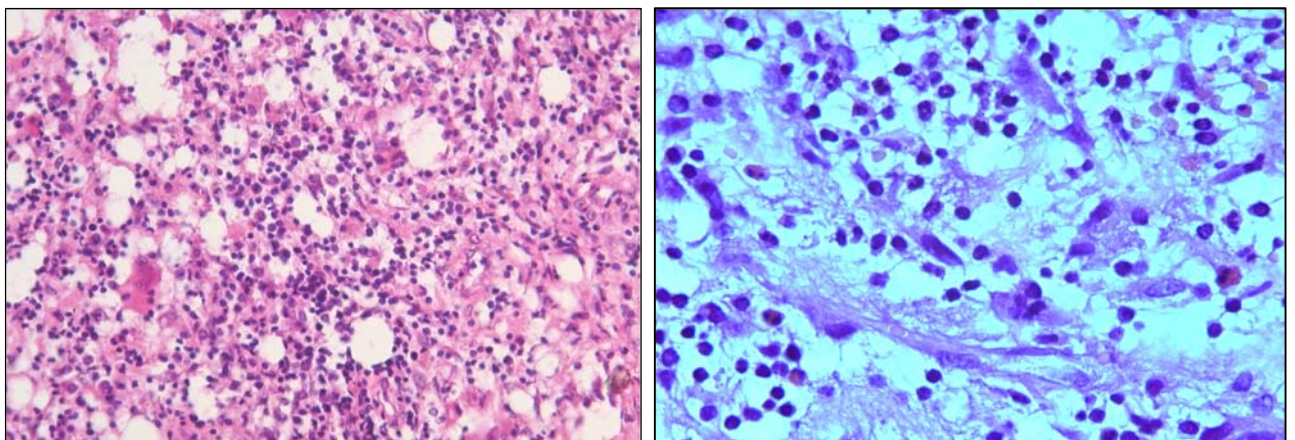


Рисунок 20. Морфологическая картина ЛПн при ДМ. Умеренная лимфогистиоцитарная инфильтрация в дольках клетчатки, $\times 150$.
Окраска гематоксилином и эозином



а

б

Рисунок 21. Панникулитоподобная Т-клеточная лимфома, $\times 150$ (*а*); Т-клеточная лимфома, $\times 250$ (*б*). Окраска гематоксилином и эозином

Панникулитоподобная Т-клеточная лимфома характеризовалась экспрессией CD3+, CD8+, CD56+, с примесью CD20+, макрофагов CD68+ и липофагов, неравномерно расположенных гигантских многоядерных клеток и небольшим количеством гранулоцитов. Опухолевые клетки имели зрелый α/β -Т-клеточный фенотип с экспрессией цитотоксических молекул, включая granzyme B, perforin и Т-клеточный внутриклеточный антиген (TIA 1). Клетки экспрессировали β F1 и были негативны по CD56, что позволило провести дифференциальную диагностику с γ/δ -Т-клеточной лимфомой.

Таким образом, анализируя морфологическую картину ПЖК, необходимо в первую очередь обращать внимание на преимущественную локализацию патологических изменений (в септах или дольках ПЖК), наличие или отсутствие васкулита и характер инфильтрата. Обычно кожа при Пн интактна или имеет минимальные изменения по типу реактивных. Преимущественно СПн характерен для Пн при инфекциях, ББ и СКВ. При этом изменения умеренно выраженные. Волчаночный процесс характеризуется наличием продуктивного и продуктивно-деструктивного васкулита с фибриноидным некрозом стенок. Вовлечение в патологический процесс венозного русла с наличием микротромбов, а также выраженного лейкоцитарного инфильтрата с лейкоцитоклазией указывают на возможность наличия у больного ББ. ИЛП может протекать стадийно и в зависимости от этого в биоптатах присутствуют морфологические признаки островоспалительной, гистиоцитарной или фибропластической фазы формирования узла. Следует особо отметить больных с массивной лимфоцитарной инфильтрацией кожи и лобулярными изменениями ПЖК без васкулита, в биоптате которых обнаруживаются разнообразные морфологические изменения с полиморфным клеточным инфильтратом и клеточной атипией. Этим больным необходимо проведение иммуногистохимическое исследование для исключения/выявления лимфопролиферативного заболевания.

3.5. Клинические и лабораторные проявления панникулитов у больных с ревматическими заболеваниями

Пн на фоне РЗ, кроме ИЛП, диагностирован у 72 человек (10,48%). Клинико-лабораторная характеристика на момент включения в исследование представлена в таблице 16, из которой следует, что среди обследованных больных преобладали женщины — 81,94% (соотношение 1 : 4,5).

Таблица 16. Общая характеристика больных с РЗ и Пн (n=72)

Показатели	Абсолютное число	%
Пол:		
- мужчины	13	18,05
- женщины	59	81,94
Возраст на момент обследования, лет, М ± δ	47,66±14,97	—
Возраст начала заболевания, лет, М ± δ	40,76±14,31	—
Длительность заболевания, мес, Me [25; 75 перцентиль]	48,0 [13,0; 104,0]	—
- до 6 мес	34	47,22
- от 6 мес до 1 года	9	12,5
- 1–5 лет	18	25,0
- 5–10 лет	7	9,72
- более 10 лет	4	5,55
Степень активности РЗ:		
- низкая (I)	38	52,77
- средняя (II)	20	27,77
- высокая (III)	14	19,44
Характер течения РЗ:		
- острое	13	18,05
- подострое	11	15,27
- хроническое	48	66,66
Индекс Кетле, М±δ см/кг	48 25,73± 4,44	66,66 —
- недостаток массы тела	1	2,08
- норма	25	52,08
- избыточная масса тела	16	33,33
- I степень	3	6,25
- II степень	3	6,25
- III степень	0	0
Форма:		
- узловатая	59	81,94
- бляшечная	10	13,88
- инфильтративная	3	4,16
- мезентериальная	0	0
- переход одной стадии в другую	3	4,16

Сопутствующие заболевания:		
- кардиоваскулярные заболевания	18	25,00
- сахарный диабет	11	15,27
- заболевания щитовидной железы	7	9,72
- хроническая венозная недостаточность	10	13,88
- пиелонефрит или хронический цистит	4/6	5,55/8,33
- гепатит С	2	2,77
- простатит или эндометриоз, бесплодие	5	6,94
- хронический тонзиллит, синусит	8	11,11
- бронхиальная астма	2	2,77
- поливалентная аллергия	6	8,33
- псориаз	0	0
- астеническое состояние	5	6,94

Совпадение направительного и подтвержденного диагнозов составило 25% больных (18 пациентов). Спектр диагнозов представлен на рисунке 22, из которого видно, что преобладали пациенты с ББ (18), СКВ (18), РА (11), ДМ (9) и реактивным артритом (7).

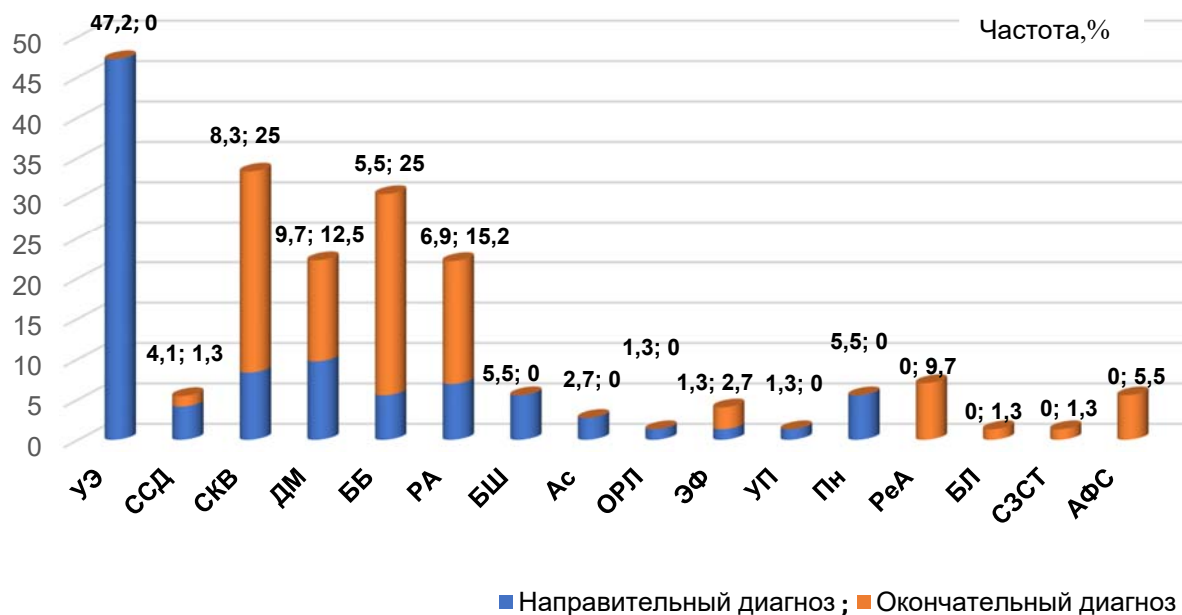


Рисунок 22. Направительный и окончательный диагноз у пациентов с Пн при РЗ:
 БШ — болезнь Шегрена, Ас — анкилозирующий спондилоартрит,
 ОРЛ — острая ревматическая лихорадка, ЭФ — эозинальный фасциит,
 РеА — реактивный артрит, БЛ — болезнь Лайма,
 СЗСТ — смешанные заболевания соединительной ткани.

В данной группе пациенты были преимущественно в возрасте от 21 до 50 лет (52,8%) (рисунок 23), причем можно выделить два периода: 18–30 лет (33,33%) и 40–50 лет (25%).

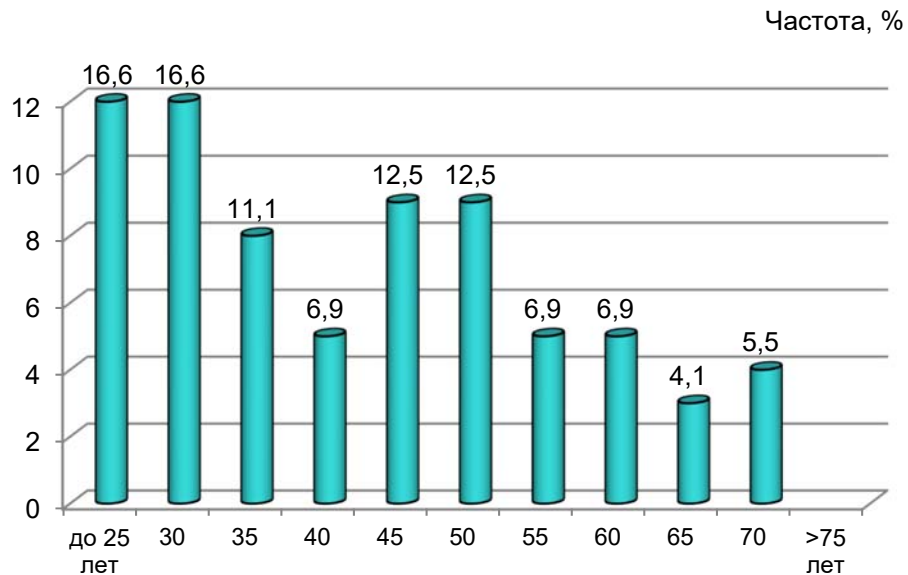


Рисунок 23. Возрастные особенности развития Пн при РЗ (n=72)

Медиана средней длительности заболевания — 48,0 [13,0; 104,0] мес (от 3 нед до 540 мес). При этом продолжительность болезни менее 12 мес была у 43 пациентов (59,72%), от 1 до 10 лет — у 29 (40,27%) (таблица 16).

Среди пациентов ревматологического профиля с признаками Пн преобладали больные с низкой активностью (52,77%) и хроническим вариантом течения основного заболевания.

Развитию Пн в данной группе больных предшествовали ОРВИ-подобное заболевание у 10 человек (13,88%) и повышение температуры тела до 39 °С — у 33 (45,83%). Мы обратили внимание, что чаще РЗ развивались весной (23 пациента 31,94%), причем в марте и мае. У 19 человек (26,38%) заболевание дебютировало летом, у 16 (22,22%) — осенью, причем у $\frac{3}{4}$ больных в сентябре и октябре. В зимнее время года РЗ развились только у 10 больных (13,88%). У 4 пациентов не удалось выявить сезонность развития заболевания.

Большинство пациентов (52,08%) данной группы имели нормальный показатель ИК, и только у 6 человек (8,33%) он соответствовал II и III степени ожирения, что было сопоставимо со средней возрастной группой.

За весь период болезни в обследуемой группе пациентов с наибольшей частотой встречались такие клинические проявления, как суставной (70,83%) и миастенический (75%) синдромы, язвенное поражение слизистых рта и носа (29,16%), эритема лица в форме «бабочки» (19,44%), поражение центральной нервной системы (мигрень, невротические реакции и пр.) (22,22%), ревматоидные узелки (5,55%) и поражение легких (фиброзирующий альвеолит, симптом «матового стекла», адгезивный плеврит и т.д.) (47,22%). Суставной синдром характеризовался преимущественным поражением коленных (61,11%), лучезапястных (36,11%) и мелких суставов кистей (45,83%). Из лабораторных показателей гематологические нарушения (гемолитическая анемия или лейкопения $<4,0 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоцитопения $<100 \times 10^9/\text{л}$) выявлялись на протяжении болезни у 37,5% пациентов, иммунологические нарушения (антитела к двуспиральной (нативной) ДНК, АНФ-Нер2, антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт, ложноположительная реакция Вассермана, РФ, АЦЦП) — у 52,77%.

Сопутствующие заболевания имели 43 пациента (59,72%), из них у 11 (25,58%) — одно, у 18 (41,86%) — два, у 9 (20,93%) — три и у 5 (11,62%) — четыре. Чаще всего встречались сердечно-сосудистые заболевания (25,0%), сахарный диабет, преимущественно 2-го типа (15,27%), хроническая венозная недостаточность (13,88%) и хронический тонзиллит, синусит (11,11%) (таблица 16). Наследственный фактор развития РЗ выявлен у 9 пациентов (12,5%). В анамнезе серьезные инфекционные заболевания (туберкулез) и злокачественные новообразования выявлены в единичных случаях (4,16 и 1,38% соответственно). Язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта в стадии ремиссии отмечено у 9 (12,5%) пациентов.

На момент включения в исследование поражение кожи и ПЖК характеризовалось множественными ($10,05 \pm 6,62$ у 32 больных) умеренно

болезненными (ВАШ боли уплотнения $43,88 \pm 26,00$) симметричными (92,42%) узлами в III стадии (59,72%) (таблица 17).

Таблица 17. Характеристика поражения кожи и ПЖК у больных с Пн при РЗ (n=72)

Показатель	Абсолютное число	%
Наличие уплотнений	72	100
Количество уплотнений, М±δ	10,05±6,62	–
- меньше 5	15	20,83
- 5–10	26	36,11
- больше 10	31	43,05
Стадия узла:		
- 0	0	0
- I	3	4,16
- II	26	36,11
- III	43	59,72
- сочетание стадий	14	19,44
Болезненность по ВАШ уплотнения, М±δ мм	43,88±26,00	–
Диаметр узла, см М±δ	4,77±3,00	–
Площадь поражения, М±δ ладонь	3,19±2,27	–
Локализация уплотнений:		
- плечо	28	38,88
- бедро	43	59,72
- голень	46	63,88
- туловище	20	27,77
- ягодичная область	10	13,88
- лицо	2	2,77
- голень, бедро и плечо	2	2,77
- голень, бедро, плечо и тело	1	1,38
Поверхность:		
- передняя	65	90,27
- латеральная	53	73,61
- задняя	41	56,94
- медиальная	34	47,22
Симптом «блюдца»	30	41,66
Симметричность уплотнений	61	84,72
Рубцовые изменения	4	5,55

Выявлена обратная корреляция болезненности по ВАШ уплотнения с количеством узлов меньше 5 (таблица 18).

Таблица 18. Соотношение клинических показателей Пн при РЗ (n=72)

Клинические показатели Пн при РЗ	Ранговые корреляции Спирмена у 72 пациентов с Пн при РЗ*				
	Болезненность по ВАШ уплотнения	Площадь поражения	Количество узлов < 5	Количество узлов 5–10	Количество узлов <10
Форма:					
- Уф	0,181	-0,293	-0,282	0,041	0,124
- Бф	-0,099	0,446	0,171	0,010	-0,093
- Иф	0,181	-0,003	0,170	0,079	-0,224
Степень активности					
- I	0,077	-0,076	0,067	-0,114	0,080
- II	-0,081	-0,007	-0,168	0,163	-0,035
- III	-0,016	0,110	0,102	-0,046	-0,055
Длительность основного заболевания (мес)	-0,106	0,016	0,154	-0,115	-0,005
Площадь поражения	-0,044	1,000	-0,287	-0,018	0,210
Количество узлов					-
- меньше 5	-0,275	-0,287	1,000	-0,385	0,405
- 5–10	0,111	-0,018	-0,385	1,000	-0,660
- больше 10	0,086	0,210	-0,405	-0,660	1,000
Болезненность по ВАШ уплотнения	1,000	-0,044	-0,275	0,111	0,086

Примечание: *отмеченные корреляции значимы на уровне $p < 0,05$.

Пн носил распространенный характер с преимущественной локализацией на голенях (63,88%) и бедрах (59,72%), на передней (90,27%) и латеральной (73,61%) поверхностях (таблица 17). Среднее значение площади поражения в исследуемой группе составило $3,19 \pm 2,27$ ладони, что значимо чаще соответствовало среднему размеру узла ($4,77 \pm 3,00$ см) ($p < 0,002$) и обратно коррелировало с количеством узлов меньше 5 (таблицы 17, 18). Симптом «блюдца» выявлен в 41,66% случаев и только в 5,55% наблюдались рубцовые изменения кожи и ПЖК. Гендерных различий в клинической картине Пн при РЗ не выявлено.

У пациентов с РЗ Пн встречался только в трех формах: Иф, Бф и Уф, с преобладанием последней (81,94%) (таблица 16). Для УФ выявлена обратная корреляция с III степенью активности РЗ, количеством узлов меньше 5 и соответствующей площадью поражения (таблица 19). Бф характеризовалась значимой

площадью поражения ($r=0,44$) и высокой степенью активности РЗ ($r=0,30$) (таблица 19). Только у троих больных (4,16%) в нашем исследовании была выявлена Иф, которая наблюдалась при высокой степени активности основного заболевания (СКВ и ДМ).

Таблица 19. Соотношение формы Пн при РЗ в зависимости от клинической картины Пн (n=72)

Клинические показатели Пн при РЗ	Ранговые корреляции Спирмена у 72 пациентов с Пн при РЗ*		
	Уф	Бф	Иф
Форма:	1,000	-0,816	-0,074
- Уф	-0,816	1,000	0,183
- Бф	-0,074	0,183	1,000
- Иф			
Степень активности:			
- I	0,195	-0,181	-0,267
- II	0,069	-0,069	-0,014
- III	-0,326	0,307	0,355
Длительность основного заболевания (мес)	-0,011	-0,007	-0,115
Площадь поражения	-0,293	0,446	-0,003
Количество узлов:			
- меньше 5	-0,282	0,171	0,170
- 5–10	0,041	0,010	0,079
- больше 10	0,124	-0,093	-0,224
Болезненность по ВАШ уплотнения	0,180	-0,099	0,181

Примечание: *отмеченные корреляции значимы на уровне $p<0,05$.

Клиническая и лабораторная картина пациентов с РЗ и Пн отличалась полиморфизмом (таблица 20). Наиболее частыми клиническими проявлениями были суставной (77,77%) и миастенический (69,44%) синдромы, слабость (76,38%). Поражение суставов на момент исследования мало отличалось от проявления суставного синдрома в дебюте, за исключением увеличения в 1,5 раза воспалительного процесса в плечевых, тазобедренных, локтевых суставах и позвоночнике. Среднее ЧПС составило $6,1\pm 1,11$, ЧБС — $13,1\pm 2,02$. Средний индекс активности DAS 28 составил $4,26\pm 0,17$ баллов, индекс Ричи — $13,1\pm 1,86$ (таблица 20).

Таблица 20. Особенности клинических и лабораторных показателей РЗ с Пн (n=72)

Показатель	Абсолютное число	%
Лихорадка >37 °С	32	44,44
Температура тела, С°, М±δ	37,22±0,83	-
Клинические признаки:		
- суставной синдром	56	77,77
- слабость	55	76,38
- миалгии	50	69,44
- эритема	10	13,88
- алоpecia	12	16,66
- капилляриты	16	22,22
- сетчатое ливедо	16	22,22
- синдром Рейно	16	22,22
- язвенное поражение слизистых рта и носа	18	25,00
- поражение легких	37	51,38
Нв, М±δ г/л	126,80±16,11	—
Лейкоциты, М±δ, *10 ⁹ /л	7,27±3,07	—
Нейтрофилы палочкоядерные, %, Ме [25; 75 перцентиль]	4,00 [3,0; 7,0]	—
Повышение СОЭ	51	70,83
СОЭ, М±δ, мм/ч (по Вестергрену)	26,15±16,20	—
Высокочувствительный СРБ >5,0 мг/л	40	55,55
Высокочувствительный СРБ, мг/л, Ме [25; 75 перцентиль]	7,00 [2,10; 16,80]	—
Повышение уровня АлТ	12	16,66
АлТ, Ед/л, Ме [25; 75 перцентиль]	18,80 [12,85; 27,00]	—
Повышение АсТ	13	18,05
АсТ, Ед/л, Ме [25; 75 перцентиль]	19,55 [15,70; 27,65]	—
Антитела к нативной ДНК, позитивность	18	25,00
Антитела к нативной ДНК, Ед/мл, Ме [25; 75 перцентиль]	3,80 [0; 70,0]	—
АНФ-Нер2, позитивность	18	25,00
АНФ-Нер2, титр Ме [25; 75 перцентиль]	0 [0,30; 1280,0]	—
Индекс SLEDAI, балл	11,42±0,64	—
РФ IgM >15,0 МЕ/мл	11	15,27
РФ, МЕ/мл, Ме [25; 75 перцентиль]	64,7 [9,5; 120,0]	—
Число больных, серопозитивных по АЦЦП	8	11,11
Индекс DAS 28, балл	4,26±0,17	—
Индекс Ричи	13,1±1,86	—
Рентгенологическая стадия поражения сустава, n (%)		
- I	0	—
- II	4	5,55
- III	5	6,94
- IV	2	2,77
Лептин >11,8 мг/мл	35	48,61
Лептин, мг/мл, Ме [25; 75 перцентиль]	12,80 [8,6; 57,00]	—
ФНО-α >8,21 пг/мл,	21	29,16
ФНО-α, пг/мл, Ме [25; 75 перцентиль]	12,40 [8,70; 19,20]	-

Примечание: АсТ — аспаратаминотрансфераза.

У 19 пациентов (26,38%) имелся II ФК и у 31 (43,05%) — I ФК в отношении способностей к самообслуживанию, непрофессиональной и профессиональной деятельности. Среди обследованных преобладали пациенты с язвенным поражением слизистых рта и носа (25%) и кожным васкулитом (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, ливедо-ангиит, капилляриты) (59,72%).

Повышенные показатели СОЭ зафиксированы в 70,83% случаев со средним значением $24,15 \pm 16,20$ мм/ч, что имело прямую корреляцию со средней степенью активности (II) P3 ($r=0,28$) и обратную — с низкой степенью активности (I) ($r=-0,39$). Повышенный уровень СРБ коррелировал с болезненностью по ВАШ уплотнения ($r=0,44$) и показателями СОЭ ($r=0,44$) (таблица 20, 21).

Иммунологические нарушения отмечались у 65 пациентов (90,27%): положительный АНФ-Нер2 — у 30,55%, РФ — у 15,27% и АЦЦП — у 11,11%. Уровни лептина ($12,80 [8,6; 57,00]$ мг/мл) и ФНО- α ($12,40 [8,70; 19,20]$ пг/мл) коррелировали с активностью высокой степени ($r=0,47$ и $r=0,34$, $p=0,05$ соответственно) (таблица 20). Показатели лептина коррелировали с площадью поражения ($r=0,63$) и Бф ($r=0,42$). Обратная корреляция содержания лептина зафиксирована с Уф ($r=-0,35$) и низкой степенью активности ($r=-0,44$) (таблица 21).

Таблица 21. Коэффициенты корреляции лабораторных показателей у пациентов с Пн при P3 (n=72)

Клинико-лабораторные показатели	Ранговые корреляции Спирмена у 72 больных с Пн при P3*		
	СОЭ >20 мм/ч (по Вестергрену)	СРБ >5,0 мг/л	Лептин >11,8 мг/мл
Форма:			
- Уф	0,114	0,201	-0,352
- Бф	-0,125	-0,093	0,426
- Иф	0,048	0,139	0,098
Степень активности:			
- I	-0,397	-0,132	-0,444
- II	0,287	0,161	0,054
- III	0,185	-0,016	0,475
Длительность основного заболевания (мес)	-0,125	-0,083	0,069

Клинико-лабораторные показатели	Ранговые корреляции Спирмена у 72 больных с Пн при РЗ*		
	СОЭ >20 мм/ч (по Вестергрону)	СРБ >5,0 мг/л	Лептин >11,8 мг/мл
Площадь поражения	-0,125	-0,137	0,634
Количество узлов:			
- меньше 5	-0,095	0,026	-0,232
- 5–10	0,142	-0,038	0,232
- больше 10	-0,082	0,005	-0,051
Болезненность уплотнения по ВАШ	0,082	0,315	-0,329
СОЭ >20 мм/ч, (по Вестергрону)	1,000	0,449	0,097
Лептин >11,8 мг/мл	0,097	1,000	1,000
СРБ >5,0 мг/л	0,449	-0,164	1,000

Примечание: *отмеченные корреляции значимы на уровне $p < 0,05$.

Носительство антигена тканевой совместимости HLA I класса выявлено у 20 пациентов (27,77%): HLA B5 — у 17 (85%) и HLA B27 — у 3 (15%). Эрозивные изменения в суставах различной степени выраженности (II–IV стадия), согласно данным рентгенологического обследования, выявлялись у 11 (15,27%) пациентов. На момент первичного обследования неэрозивный артрит был у 12 пациентов (16,66%).

КТ органов грудной клетки, выполненное у 34 (51,38%) больных, позволило выявить адгезивный плеврит в 16 (47,05%) случаях, увеличение ВГЛУ I–II стадии — у 13 (38,23%) пациентов и интерстициальный легочный фиброз — у 5 (14,70%).

Терапия пациентов с Пн при РЗ на момент включения в исследование представлена в таблице 22, из которой видно, что ГК получали большинство (37,5%) больных. НПВП получали 21 (29,16%) человек, в большинстве случаев — нимесулид (11 больных, 52,38%), диклофенак (7 человек, 33,33%) и мелоксикам (3 пациента, 14,28%). Болезнь-модифицирующую терапию получали 13 (18,05%) пациентов: метотрексат — 6 (46,15%) человек, плаквенил — 3 (23,07%) пациента, а также лефлуномид, азатиоприн, циклофосфан и купренил по 1 больному (7,69%) каждый. Двоим пациентам (2,77%) проводилась ГИБП — ритуксимаб с кумулятивной дозой 1,5 [0; 2,5] г.

Таблица 22. Лекарственная терапия пациентов с Пн при РЗ на момент включения в исследование (n=72)

Препарат	Дозы и длительность приема, М±δ, Ме [25; 75 перцентиль]
ГК*, n (%)	27 (37,5%)
- длительность приема, месяцы	31,4±4,73
- кумулятивная доза, г	26,2±3,72
- доза на момент исследования, мг/сут	18,7±1,24
Цитотоксики, n (%)	9 (12,5%)
- длительность терапии циклофосфаном, месяцы	4,2 [2,1; 8,7]
- кумулятивная доза циклофосфана, г	3,1 [1,8; 6,4]
- длительность терапии азатиоприном, месяцы	1,1 [0,3; 2,7]
- кумулятивная доза азатиоприна, г	1,4 [0,3; 5,0]
- длительность терапии метотрексатом, месяцы	3,8 [1,6; 7,2]
- кумулятивная доза метотрексатом, г	5,4 [2,1; 10,3]
- длительность терапии лефлуномидом, месяцы	0 [0; 2,8]
- кумулятивная доза лефлуномидом, г	0 [0; 0,7]
Гидроксихлорохин, n (%)	3 (4,16%)
- длительность терапии, месяцы	6,0 [0; 34,0]
- кумулятивная доза, г	2,3 [0,9; 5,3]
Купренил, n (%)	1 (1,38%)
- длительность терапии, месяцы	7,0 [4,2; 12,3]
- кумулятивная доза, г	2,4 [1,2; 5,7]

Примечание: * дозы ГК приведены в пересчете на преднизолон; значения представлены как М±m или Ме (25%; 75%-е квантили)

Эффект от ранее проводимого лечения отмечался у 18 больных. В 37,5% случаев зафиксировано увеличение количества уплотнений с медианой длительностью регресса узла 15,0 [2,0; 18,0] нед. У 43,05% пациентов неоднократно отмечался рецидив Пн (таблица 23).

Таблица 23. Эффективность лекарственной терапии пациентов с Пн при РЗ на момент включения в исследование (n=72)

Показатель	n	%, Ме [25; 75 перцентиль]
Увеличение количества уплотнений в течение болезни	27	37,5
Длительность регресса узла (нед)	–	15,0 [2,0; 18,0]
Количество рецидивов в год	31	2,5 [0,5; 4,2]

Полученные результаты позволили скорректировать терапию у 64 пациентов (88,88%). 30 больным впервые назначены ГК в средней дозе $16,4 \pm 1,3$ мг/сут. 32 человека (44,44%) принимали цитотоксики, в том числе циклофосфан — 12 (37,5%) человек, азатиоприн — 6 (18,75%) пациентов, микофенолата мофетил — 4 (5,55%) больных, метотрексат — 9 (12,5%) пациентов, лефлуномид — 1 (1,38%) человек. Впервые 14 больным (19,44%) был назначен колхицин, 4 (5,55%) — сульфасалазин и 6 пациентам (8,33%) — гидроксихлорахин. ГИБП проводилась 6 больным (8,33%): ритуксимабом — 5 (83,33%) пациентам и абатацептом — 1 (16,66%) больному.

Таким образом, полученные данные позволяют констатировать, что степень активности РЗ является основным фактором, определяющим течение Пн. Вышеприведенные результаты подтверждают ассоциацию более тяжелого течения и формы Пн при ДМ или СКВ. Уф доминировала в клинической картине пациентов с РЗ. Болезненность по ВАШ и площадь поражения ПЖК коррелировали с показателями активности РЗ. Можно предположить, что активная и своевременная терапия РЗ поможет предотвратить выраженную деструкцию ПЖК.

3.6. Общая характеристика больных с идиопатическим лобулярным панникулитом

Типичным представителем ЛПн является ИЛП. Обследовано 67 больных с верифицированным диагнозом ИЛП, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2007 по 2017 г. В исследование включено 9 мужчин и 58 женщин от 20 до 76 лет с медианой длительности заболевания 78,91 [48; 540] мес (таблица 24). У 47 больных (70,14%) зафиксирована длительность заболевания до 5 лет, причем у 27 (57,44%) из них — до 1 года. У 9 пациентов (13,43%) длительность болезни составила более 10 лет.

Таблица 24. Общая характеристика больных ИЛП (n=67)

Показатели	Абсолютное число	%
Пол:	9	13,43
- мужчины	58	86,56
- женщины		
Возраст на момент обследования, лет, М±δ	47,96±14,61	–
Возраст начала заболевания, лет, М±δ	43,03±14,56	–
Длительность заболевания, мес, Ме [25; 75 перцентиль]	78,91 [48; 540]	–
- до 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
- более 10 лет	9	13,43
Характер течения:		
- острое	11	16,41
- подострое	15	22,38
- хроническое	41	61,19
ИМТ, см/кг, М±δ	24,10±12,01	–
- 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:		
- 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:		
- сердечнососудистые заболевания	9	13,43
- сахарный диабет	5	7,46
- заболевания щитовидной железы	3	4,47
- хроническая венозная недостаточность	6	8,95
- пиелонефрит / хронический цистит	2/3	2,98/4,47
- гепатит С	2	2,98
- простатит или 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
- астеническое состояние	2	2,98

Анализ дебюта заболевания выявил значимое преобладание в исследуемой группе больных старше 35 лет над более молодыми пациентами (67,2 и 32,8%, соответственно, $p < 0,0001$). Заболевание встречалось во всех возрастных группах, но более половины случаев (57%) приходилось на наиболее трудоспособный возраст 45–60 лет (рисунок 24).

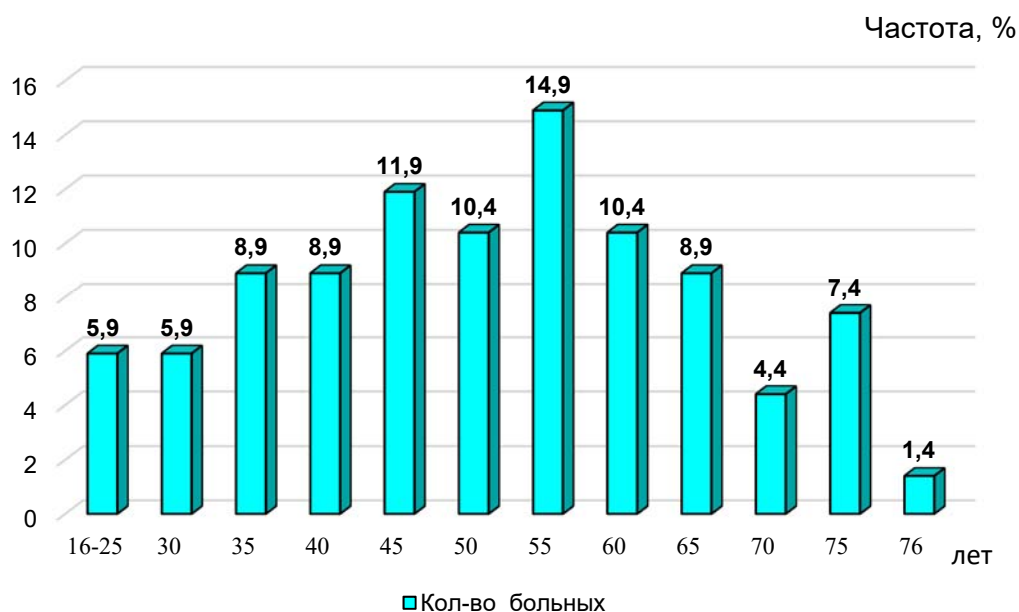


Рисунок 24. Возрастные особенности дебюта ИЛП (n=67)

На момент обращения в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой диагноз ИЛП установлен только у 16 больных (23,88%). У каждого четвертого пациента был иной направительный диагноз: УЭ (32%), РЗ (15,1%), включая СКВ (3%), РА (4,5%) и ССД (7,5%), а также гнойные заболевания ПЖК (10,6%), онкозаболевания (4,5%), атерома (9%) и неуточненный Пн (4,5%). Общая характеристика группы больных с ИЛП представлена в таблицах 24–26.

Вероятные инициирующие факторы болезни выявлены у 23 больных (34,32%): хирургические вмешательства в 7 случаях (удаление кисты яичника — 1, аппендэктомия — 2, вскрытие флегмоны кисти — 1, хирургическое прерывание беременности — 2, оперативное лечение травм, полученных в автоаварии — 1), крапивница — 2, стресс — 2, переохлаждение организма — 4 и ОРВИ-подобное заболевание — 7. Первые болезненные уплотнения после возможных провоцирующих мотиваторов возникали через $1,1 \pm 0,3$ мес. Наследственный

фактор подтвержден у 1 больного (1,49%). У остальных больных (65%) четких пусковых механизмов ИЛП не установлено.

В исследуемой группе значимо преобладали пациенты с сопутствующей патологией (61,19%, $p=0,01$) (таблица 24). В 13,43% случаев выявлены кардиоваскулярные заболевания в возрасте от 51 до 73 лет (Me — 61 год): артериальная гипертензия у 7 больных (10,44%) и ишемическая болезнь сердца — у 2 (2,98%). Частота кардиоваскулярных заболеваний возрастала с длительностью ИЛП и возрастом на момент обследования. Второй сопутствующей патологией были эндокринологические заболевания (13,43%). Третья группа — это хроническая венозная недостаточность (8,95%) и четвертая — воспалительные изменения половых органов (5,97%). Сопутствующий гепатит С был у 2 пациентов, хронический тонзиллит и синусит — у 2, астеническое состояние — у 2, бронхиальная астма — у 1, поливалентная аллергия — у 1 и псориаз кожи — у 1 (таблица 24).

Обращает внимание тенденция к сезонности развития заболевания. Так, у 40 пациентов (59,70%) ИЛП развился в холодное время года (с сентября по март), однако статистической значимости не получено ($p=0,31$). В 8 случаях (11,94%) определить время года дебюта болезни не удалось.

У пациентов ИЛП средний показатель ИК $24,10 \pm 12,01$ см/кг соответствовал категории нормы массы тела ($p=0,180$). У 41 пациента (61,19%) нормальный показатель ИК и предожирение выявлены преимущественно до 45 лет в 30,3% случаев ($p=0,36$). II и III степень ожирения зафиксирована у 7 больных (10,44%) (таблица 24). ИМТ коррелировал с возрастом больных ($r=0,43$, $p<0,05$).

Заболевание начиналось с появления уплотнений различной локализации и количества (от 3 до 35) у 27 больных (40,29%), уплотнений и повышения температуры от $37,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $39\text{ }^{\circ}\text{C}$ — 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.

Анализ клинических проявлений позволил выделить четыре формы ИЛП: Уф у 30 больных, Бф у 10, Иф у 15 и Мф у 12 (таблица 24). На нашем материале мы наблюдали все формы заболевания, ранее представленные другими исследователями [16, 144, 155, 157, 175, 178, 206, 257]. В дальнейшем у 31 больного

(46,26%) выявлено сочетание или переход одной формы в другую, т.е. смешанный характер заболевания (таблица 24).

Характеристика поражения кожи и ПЖК в целом по группе ИЛП представлена в таблице 25.

Таблица 25. Характеристика поражения кожи и ПЖК при ИЛП (n=67)

Показатель	Абсолютное число	%
Количество уплотнений	62	92,53
Me [25; 75 перцентиль]	6,00 [3; 10]	–
- меньше 5	20	29,85
- 5–10	28	41,79
- больше 10	14	20,89
Стадия узла:		
- 0	5	7,46
- I	6	8,95
- II	25	37,31
- III	31	46,26
- сочетание стадий	24	35,82
Болезненность уплотнений по ВАШ, M±δ мм	54,55±30,88	–
Размер узла, см, Me [25; 75 перцентиль]	4,5 [3,0; 7,75]	–
Площадь поражения, M±δ ладонь	3,12±2,56	–
Локализация уплотнений:		
- плечо	35	52,23
- бедро	48	71,64
- голень	23	34,32
- туловище	29	43,28
- ягодичная область	20	29,85
- лицо	0	0
- голень, бедро и плечо	7	10,44
- голень, бедро, плечо и тело	9	13,43
Поверхность:		
- передняя,	55	82,08
- латеральная,	47	70,14
- задняя,	31	46,26
- медиальная	36	53,73
Симптом «блюдца»	53	79,1
Симметричность уплотнений	53	79,1
Рубцовые изменения	24	35,82

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%, рисунок 3 а), II стадия — «зрелый узел» у 25 (37,31%, рисунок 3 б) и стадия разрешения (III стадия) — у 31 больного (46,26%, рисунок 3 в). 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 (79,1%, $p<0,0001$) уплотнения носили симметричный характер. У 16 пациентов (23,88%) 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 (таблица 25, рисунок 25).

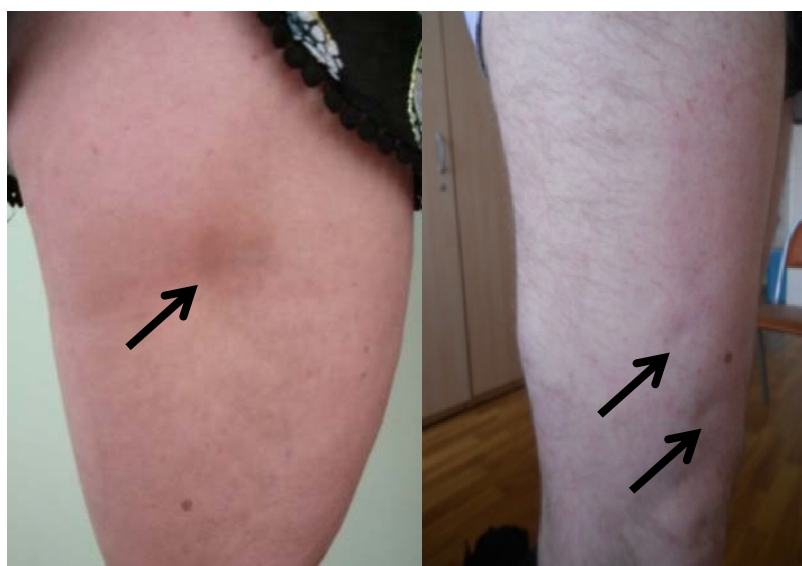


Рисунок 25. Симптом «блюдца» у больных с ИЛП

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 (таблица 26).

Таблица 26. Особенности клинических и лабораторных показателей ИЛП (n=67)

Показатель	Абсолютное число	%
Лихорадка $>37\text{ C}^\circ$	48	71,64
Температура тела, $M \pm \delta$	$37,8 \pm 0,9$	—
Синдром раздраженного кишечника	17	25,37
Суставной синдром	31	46,26
Слабость	51	76,11
Миалгии	22	32,83
Потливость	7	10,44
Озноб	5	7,46
Головная боль	2	2,98
Зуд кожи	8	11,94
Нв, г/л, $M \pm \delta$	$125,10 \pm 18,33$	—
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$, $M \pm \delta$	$7,83 \pm 3,06$	—
Нейтрофилы палочкоядерные, %, Me [25; 75 перцентиль]	4,00 [2,0; 5,0]	—
Повышение СОЭ	41	61,19
СОЭ, $M \pm \delta$, мм/ч (по Вестергрену)	$29,04 \pm 16,33$	—
СРБ $>5,0$ мг/л	48	71,64
СРБ, мг/л, Me [25; 75 перцентиль]	10,60 [4,40; 42,00]	—
Повышение уровня АлТ, Ед/л	24	35,82
АлТ, Ед/л, Me [25; 75 перцентиль]	22,00 [14,0; 40,00]	—
Повышение АсТ, Ед/л	15	22,38
АсТ, Ед/л, Me [25; 75 перцентиль]	20,70 [15,0; 29,90]	—
Лептин $>11,8$ мг/мл	35	52,23
Лептин, мг/мл, Me [25; 75 перцентиль]	12,80 [0,0; 32,90]	—
ФНО- α $>8,21$ пг/мл,	27	40,29
ФНО- α , пг/мл, Me [25; 75 перцентиль]	6,2 [0,0; 12,0]	—

Увеличение температуры тела зафиксировано при II стадии (20 больных, 29,85%) и III стадии (19 больных, 28,35%) 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 (рисунок 26).

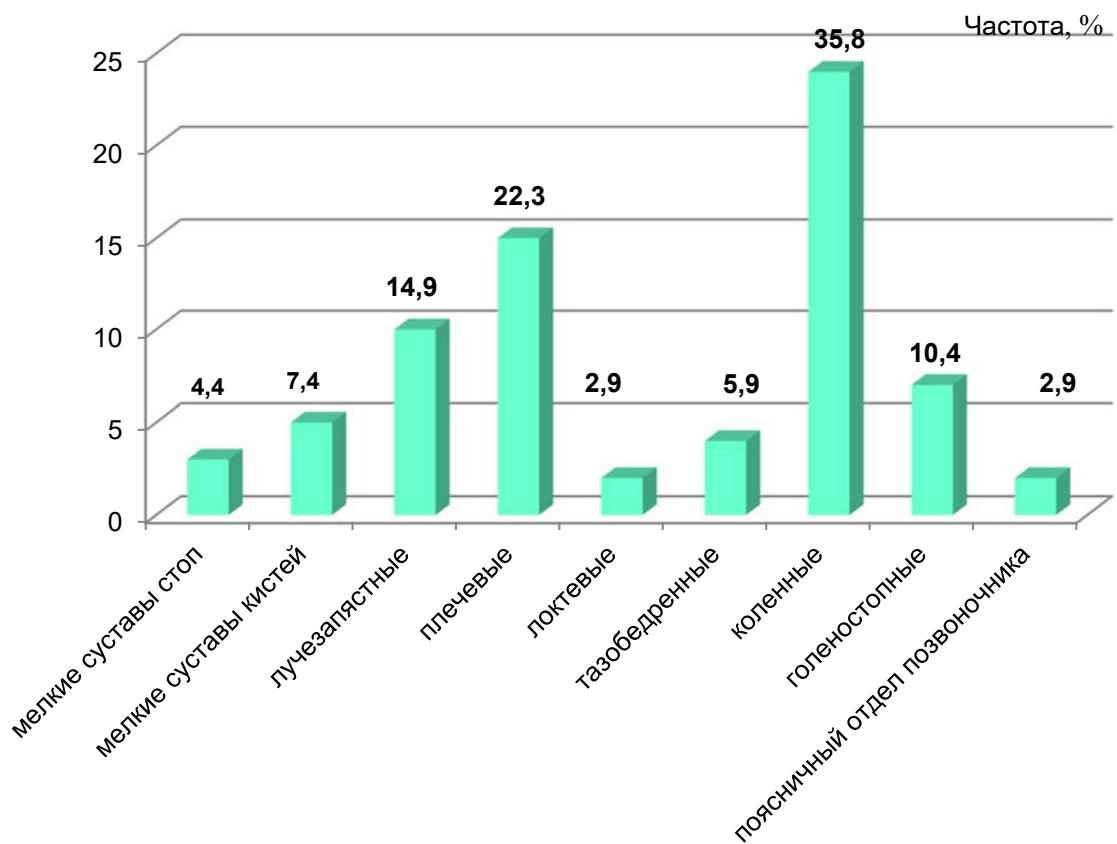


Рисунок 26. Суставной синдром у пациентов с ИЛП (n=67)

В связи с высокой частотой поражения суставов мы проанализировали особенности возраста ($p < 0,934$), иК ($p < 0,605$), длительность заболевания, степень клинико-лабораторной воспалительной активности и характер проводимой терапии на момент включения в исследование, статистически значимых различий не выявлено.

У 17 больных (25,37%) выявлен синдром раздражения кишечника (таблица 26). Он характеризовался болями в околопупочной области в 100% случаях, метеоризмом у 14 больных (82,35%), тошнотой — у 10 (58,82) и диареей более 3 раз в день — у 8 (47,05%). Длительность поражения кишечника в среднем составила $12,37 \pm 6,72$ нед. 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 (таблица 26). У 41 больного отмечено значимое повышение СОЭ ($p < 0,01$), у 48 пациентов — 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). 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 ($r = 0,68$, $p < 0,05$) (таблица 27 и 28). Последний показатель в 6 раз [1; 46] превышал нормальные значения у 48 больных.

Таблица 27. Сравнительная корреляционная характеристика больных с ИЛП ($n=67$)

Показатели	Ранговые корреляции Спирмена у пациентов ИЛП*		
	Лептин, мг/мл	ИМТ, кг/м ²	Площадь поражения
Лептин, мг/мл	1,000	0,464	0,311
ИМТ, кг/м ²	0,464	1,000	-0,017
Площадь поражения	0,311	-0,017	1,000
СРБ >5,0 мг/л	0,367	0,014	0,577
ФНО- α , пг/мл	0,289	0,176	0,217
Болезненность уплотнений по ВАШ, мм	-0,050	-0,143	0,486
Количество узлов	-0,332	-0,051	0,358
СОЭ, мм/ч (по Вестергрену)	0,116	0,076	0,504

Примечание: * $p < 0,05$.

Таблица 28. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика больных ИЛП (n=67)

Показатели	Ранговые корреляции Спирмена у пациентов ИЛП*				
	Болезненность уплотнения по ВАШ, мм	Количество узлов	СРБ >5,0 мг/л	СОЭ, мм/ч, (по Вестергрону)	ФНО-α, пг/мл
Лептин, мг/мл	-0,050	-0,332	0,367	0,116	0,289
ИМТ, кг/м ²	-0,143	-0,051	0,014	0,076	0,176
Площадь поражения	0,486	0,358	0,577	0,504	0,217
СРБ >5,0 мг/л	0,467	0,084	1,000	0,681	0,329
ФНО-α, пг/мл	0,185	-0,244	0,329	0,046	1,000
Болезненность уплотнения по ВАШ, мм	1,000	0,166	0,467	0,291	0,185
Количество узлов	0,166	1,000	0,084	0,109	-0,244
СОЭ, мм/ч (по Вестергрону)	0,291	0,109	0,681	1,000	0,046

Примечание: *p<0,05.

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 ($r=0,32$, $p<0,05$) (таблица 28). Повышение последнего показателя имело прямую корреляцию со II стадией узла ($r=0,41$, $p<0,05$) и с уровнем лептина ($r=0,28$, $p<0,05$), и обратную — с количеством узлов ($r=-0,24$, $p<0,05$) (таблицы 27 и 28). Уровень лептина был повышен у 35 больных (52,23%), имел прямую корреляцию с ИМТ ($r=0,46$, $p<0,05$), площадью поражения ($r=0,31$, $p<0,05$), концентрацией СРБ ($r=0,36$, $p<0,05$) и обратную — с количеством узлов ($r=-0,33$, $p<0,05$) (таблица 27). Других патологических изменений при лабораторном обследовании 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 (60%) 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 выявлена 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.

Таким образом, проведенное исследование позволило выделить основные клиничко-лабораторные признаки ИЛП:

- пик заболевания приходится на наиболее трудоспособный возраст 45–60 лет;
- заболевание дебютирует с болезненными уплотнениями различной локализации тела, 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.

3.6.1. Клинико-лабораторная характеристика в зависимости от форм идиопатического лобулярного панникулита

В таблицах 29–31 представлена клинико-лабораторная характеристика пациентов с различными формами ИЛП.

Таблица 29. Общая характеристика форм ИЛП (n=67)

Показатели	Уф, n=30	Бф, n=10	Иф, n=15	Мф, n=12
Пол:				
- мужчины (n=9), n (%)	5 (16,66)	1 (10)	–	3 (25)
- женщины (n=58), n (%)	25 (83,33)	9 (90)	15 (100)	9 (75)
Возраст на момент обследования, лет, М±δ	46,30±17,40	53,58±11,55	44,00±14,33	50,42±11,38
Возраст начала заболевания, лет, М±δ	39,82±14,95	52,50±12,51	36,75±14,53	47,35±11,27
Длительность заболевания, мес, Ме [25; 75 перцентиль]	31 [12; 108]	8 [5; 11,5]	66 [36; 102]	16 [8; 60]
- до 6 мес, n (%)	3 (10)	6 (60)	2 (13,33)	3 (25)
- от 6 мес до 1 года, n (%)	6 (20)	3 (30)	0	4 (33,33)
- 1–5 лет, n (%)	10 (33,33)	1 (10)	5 (33,33)	4 (33,33)
- 5–10 лет, n (%)	7 (23,33)	0	3 (20)	1 ()
- более 10 лет n (%),	4 (13,33)	0	5 (33,33)	0
ИК, см/кг, М±δ	27,52±4,48	30,80±4,26	28,02±5,74	28,37±7,50
- недостаток массы тела, n (%)	0	0	1 (6,66)	1 (8,33)
- норма, n (%)	16 (53,33)	2 (20)	4 (26,66)	3 (25)
- избыточная масса тела, n (%)	6 (20)	4 (40)	5 (33,33)	1 (8,33)
- I степень, n (%)	7 (23,33)	3 (30)	4 (26,66)	3 (25)
- II степень, n (%)	1 (3,33)	1 (10)	1 (6,66)	2 (16,66)
- III степень, n (%)	0	0	0	2 (16,66)
Сопутствующие заболевания, n (%):				
- сердечнососудистые заболевания	19 (63,33)	4 (40)	7 (46,66)	11 (91,66)
- сахарный диабет	3 (10)	3 (30)	1 (6,66)	2 (16,66)
- заболевания щитовидной железы	1 (3,33)	0	2 (13,33)	2 (16,66)
- хроническая венозная недостаточность	3 (10)	0	0	0
- пиелонефрит/хронический цистит	5 (16,66)	0	1 (6,66)	0
- гепатит с	1 (3,3)/1 (3,3)	0	0	1 (8,3)/2 (16,6)
- простатит/эндометриоз, бесплодие	1 (3,33)	0	1 (6,66)	0
- хронический тонзиллит, синусит	2 (6,66)	0	1 (6,66)	1 (8,33)
- хронический тонзиллит, синусит	1 (3,33)	0	0	1 (8,33)
- бронхиальная астма	1 (3,33)	0	0	0
- поливалентная аллергия	0	0	0	1 (8,33)
- псориаз	0	1(10)	0	0
- астеническое состояние	0	0	1 (6,66)	1 (8,33)

Таблица 30. Характеристика поражения кожи и ПЖК при ИЛП (n=67)

Показатель	Уф, n=30	Бф, n=10	Иф, n=15	Мф, n=12
Количество уплотнений, Ме [25; 75 перцентиль]	10 [7; 14]	6 [3,5; 8,5]	4,5 [3; 9]	1 [0; 7]
- меньше 5, n (%)	2 (6,66)	6 (60)	8 (53,33)	4(33,33)
- 5–10	16 (53,33)	4 (40)	6 (40)	2 (16,66)
- больше 10	12 (40)	0	1 (6,66)	1 (8,33)
Стадия узла, n (%):				
- 0	0	0	0	5 (41,66)
- I	2 (6,66)	2 (20)	1 (6,66)	1 (8,33)
- II	10 (33,33)	6 (60)	5 (33,33)	4 (33,33)
- III	18 (60)	2 (20)	9 (60)	2 (16,66)
- сочетание стадий	5 (16,66)	5 (50)	14 (93,33)	7 (58,33)
ВАШ боли уплотнения, М±δ мм	51,08±19,65	50,88±35,28	77,50±25,42	40,0±35,08
Размер узла, см, Ме [25; 75 перцентиль]	3 [2,5; 4]	12 [7,75; 18,5]	5 [3,1; 9]	3 [0; 5,5]
Площадь поражения, М±δ ладонь	2,39±0,83	5,51±3,57	3,96±2,53	1,51±1,49
Локализация уплотнений, n (%):				
- плечо	17 (56,66)	4 (40)	10 (66,66)	4 (33,33)
- бедро	20 (66,66)	8 (80)	14 (93,33)	6 (50)
- голень	15 (50)	4 (40)	1 (6,66)	3 (25)
- туловище	8 (26,66)	6 (60)	12 (80)	3 (25)
- ягодичная область	4 (13,33)	4 (40)	9 (60)	3 (25)
- лицо	0	0	0	0
- голень, бедро и плечо	4 (13,33)	1 (10)	1(6,66)	1(8,33)
- голень, бедро, плечо и тело	2 (6,66)	1 (10)	3 (20)	3 (25)
Поверхность, n (%):				
- передняя	27 (90)	9 (90)	15 (100)	4 (33,33)
- латеральная	23 (76,66)	9 (90)	8 (53,33)	4 (33,33)
- задняя	15 (50)	7 (70)	6 (40)	3 (25)
- медиальная	15 (50)	6 (60)	11 (73,33)	4 (33,33)
Симптом «блюдца», n (%)	22 (73,33)	9 (90)	15 (100)	7 (58,33)
Симметричность уплотнений, n (%)	23 (76,66)	10 (100)	14 (93,33)	6 (50)
Рубцовые изменения, n (%)	5 (16,66)	1 (10)	14 (93,33)	4 (33,33)

Таблица 31. Особенности клинических и лабораторных показателей ИЛП (n= 67)

Показатель	Уф, n=30	Бф, n=10	Иф, n=15	Мф, n=12
Лихорадка >37 С°, n (%)	10 (33,33)	10 (100)	13 (86,66)	12 (100)
Температура тела, Ме [25; 75 перцентиль]	36,90 [36,6; 37,4]	38,25 [37,2; 39,0]	37,80 [37,2; 39,0]	37,60 [37,3; 37,8]
Синдром раздраженного кишечника, n (%)	1 (3,33)	0	4 (26,66)	12 (100)
Суставной синдром, n (%)	13 (43,33)	8 (80)	7 (46,66)	3 (25)
Слабость, n (%)	18 (60)	10 (100)	11 (73,33)	12 (100)

Окончание таблицы 31

Показатель	Уф, n=30	Бф, n=10	Иф, n=15	Мф, n=12
Миалгии, n (%)	8 (26,66)	6 (60)	5 (33,33)	3 (25)
Потливость, n (%)	2 (6,66)	3 (30)	1 (6,66)	1 (8,33)
Озноб, n (%)	3 (10)	0	0	2 (16,66)
Зуд кожи, n (%)	3 (10)	2 (20)	2 (13,33)	1 (8,33)
Нв, М±δ, г/л	134,0±14,39	114,5±14,50	115,2±18,28	130,7±18,47
Лейкоциты, *10 ⁹ /л, М±δ	7,88±2,44	8,12±4,29	8,23±3,07	7,05±2,94
Нейтрофилы палочкоядерные, %, Ме [25; 75 перцентиль]	3,0 [2,0; 4,0]	2,5 [1,5; 4,5]	4,0 [2,5; 5,0]	4,0 [3,0; 6,0]
СОЭ, М±δ, мм/ч (по Вестергрену)	21,08±15,53	37,33±16,19	28,56±15,88	12,00±8,53
СРБ >5,0 мг/л, Ме [25; 75 перцентиль]	8,20 [3,10; 12,20]	18,20 [10,80; 51,45]	16,40 [5,95; 104,0]	4,50 [1,3; 15,0]
АлТ, Ед/л, Ме [25; 75 перцентиль]	18,0 [14; 32]	33,5 [11,35; 46,25]	24 [13,7; 27]	37,85 [15; 55]
АсТ, Ед/л, Ме [25; 75 перцентиль]	17 [15; 26]	19,95 [13,55; 28,20]	21 [15,15; 27,45]	30,35 [19; 51]
Лептин >11,8 мг/мл, М±δ	16,88±15,31	48,68±27,60	36,13±28,04	25,02±10,59
ФНО-α >8,21 пг/мл, Ме [25; 75 перцентиль]	9,8 [9,2; 11,90]	12 [8,80; 19,50]	11 [7,5; 33,20]	10,50 [6,2; 18,30]

Иф и Бф преобладали у женщин — 100 и 90% соответственно (таблица 29). Раннее начало заболевания наблюдалось при Иф (36,75±14,53 лет), позднее — при Бф (52,50±12,51 лет) (p=0,01) (таблица 29, рисунок 27).

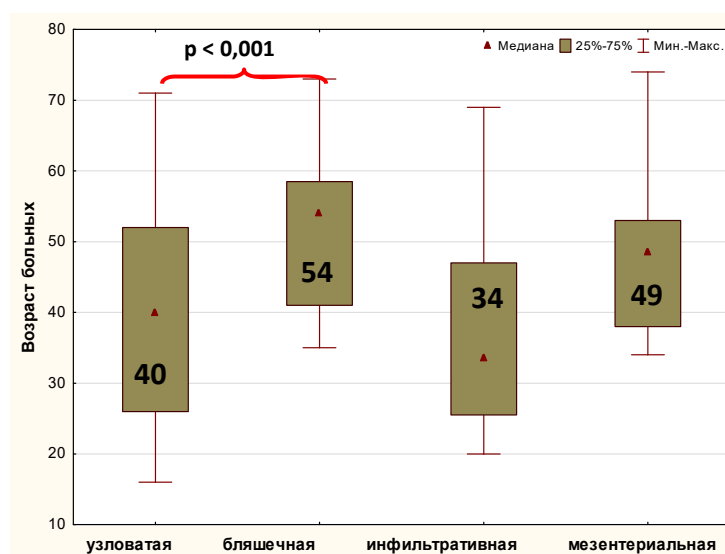


Рисунок 27. Возраст больных при дебюте развития ИЛП в зависимости от формы

Минимальная медиана длительности заболевания выявлена при Бф (8 [5; 11,5] мес), тогда как медиана при Иф в 8,25 раза была больше (66 [36; 102] мес, $p < 0,001$). Длительность Уф определялась в 3,8 раза больше, чем при Бф ($p = 0,007$). Мф занимала промежуточное положение по длительности заболевания между Уф и Бф, но статистической достоверности не получено (таблица 29).

Направительные диагнозы «узловатая эритема» и РЗ чаще встречались при Уф (у 16 пациентов) и Бф (6 пациентов), а «абсцесс» и «онкозаболевание» — при Иф (11 больных) и Мф (6 человек).

ИК при всех формах соответствовал критерию избыточной массы тела с небольшим преобладанием при Бф ($30,80 \pm 4,26$ см/кг), что было статистически незначимо ($p < 0,48$) (таблица 29).

При Мф в 91,66% случаев выявлена сопутствующая патология, что не было обусловлено возрастом больных, ИК или длительностью заболевания ($p = 0,12$). Минимальное количество пациентов с коморбидной патологией зафиксировано при Бф преимущественно с сердечно-сосудистыми заболеваниями (40%) (таблица 29).

Выделены характерные клинические признаки для отдельных форм заболевания (таблица 30). Так, максимальное количество уплотнений на нижних и верхних конечностях зафиксировано при Уф по сравнению с Мф ($p = 0,00003$) (таблица 30, рисунок 28).



Рисунок 28. Узловатая форма ИЛП: внизу узел,верху симптом «блюдца»

Достоверное увеличение симметричных уплотнений во II стадии (60%) узла на передне-латеральной (по 90%) и задней (70%) поверхностях нижних конечностей, преимущественно на бедрах (80%) получено при Бф по сравнению с Мф ($p < 0,04$) (таблица 30, рисунок 29).



Рисунок 29. Бляшечная форма ИЛП, площадь поражения 4 ладони

Минимальное количество уплотнений с умеренной болезненностью по ВАШ узла ($40,0 \pm 35,08$ мм) зафиксировано при Мф ($p = 0,009$) (таблица 30) (рисунки 30 и 31).

Иф характеризовалась медианой незначительным количеством узлов Ме 4,5 [3; 9] с разными стадиями развития и с максимальной болезненностью по ВАШ ($77,50 \pm 25,42$ мм) по сравнению с Уф ($p = 0,00007$) (таблица 30, рисунок 30).

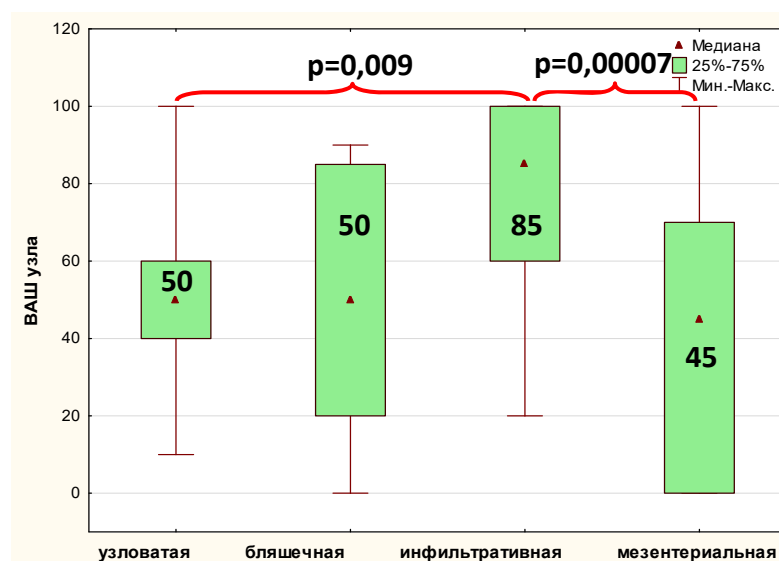


Рисунок 30. ВАШ боли узла в зависимости от формы ИЛП



Рисунок 31. Мф с узлами при ИЛП

Площадь поражения достоверно различалась в зависимости от формы (таблица 30, рисунки 28, 29, 31, 32). Максимальное ее значение ($5,51 \pm 3,57$ ладоней) зафиксировано при Бф. Площадь поражения имела прямую корреляцию с размером узла ($r=0,64$, $p<0,05$), обратную — с количеством уплотнений ($r=-0,32$). Площадь поражения при Мф была в 4,5 раза меньше, чем при Бф ($p=0,000009$), что коррелировало с размером ($r=0,57$, $p=0,03$) и количеством узлов ($r=0,72$). Площадь поражения при Уф и Иф достоверно различались с Мф ($p=0,01$; $p=0,0002$, соответственно) (рисунок 32).

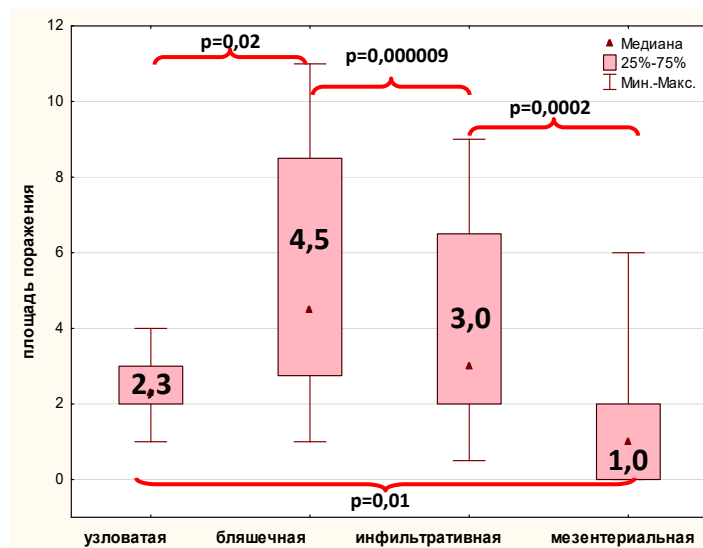


Рисунок 32. Площадь поражения (ладонь) в зависимости от формы ИЛП

Повышение температуры тела в 100% случаев зафиксировано при Бф (38,25 [37,2; 39,0]) ($p < 0,04$), что коррелировало с площадью поражения ($p < 0,05$; $r = 0,58$), при сравнении с Уф (таблица 31). При Мф у всех пациентов (100%) этой группы зафиксировано повышение температуры до субфебрильных цифр.

На рисунках 33, 35, 36 представлены результаты метаанализа в виде графиков типа форест-плот, которые позволили выявить прогностические признаки для форм ИЛП. Так, у больных с Бф по сравнению с УФ были значимо больше вероятность повышения температуры (ОШ 6,50; 95% ДИ 1,15–36,57; $p < 0,005$), количество узлов меньше 5 (ОШ 10,50; 95% ДИ 1,66–66,08; $p < 0,005$), их сливной характер (ОШ 14,16; 95% ДИ 2,38–84,07; $p < 0,005$), а также незначительное количество (менее 5, ОШ 10,50; 95% ДИ 1,66–66,08; $p < 0,005$) сливных узлов (ОШ 14,16; 95% ДИ 2,38–84,07; $p < 0,005$) (рисунок 33).

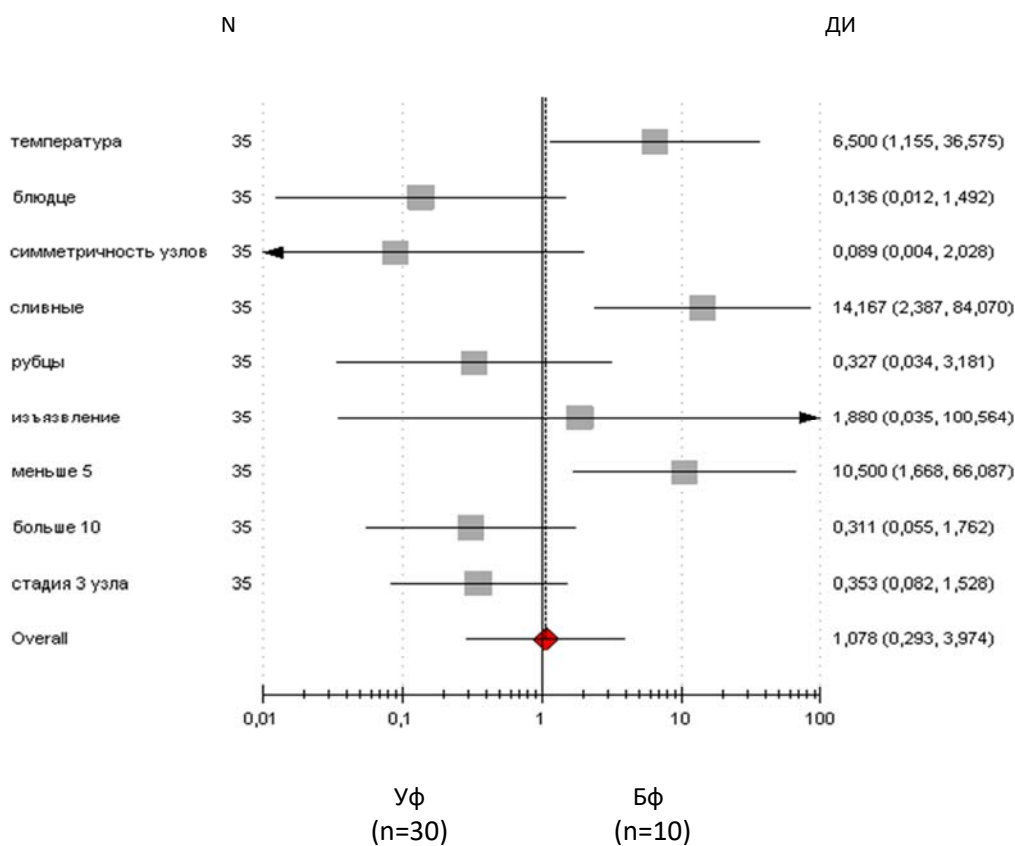


Рисунок 33. ОШ и 95% ДИ для ассоциации больных с Уф и Бф при ИЛП

Предиктором развития Иф являются повышение температуры, количество узлов меньше 5, их изъязвление и развитие рубцов ($p < 0,005$) (рисунки 34, 35). При Уф, по сравнению с Иф, прогностическим показателем считается формирование множественных узлов (более 10) (ОШ 0,046; 95% ДИ 0,002–0,866; $p < 0,005$) (рисунок 35).

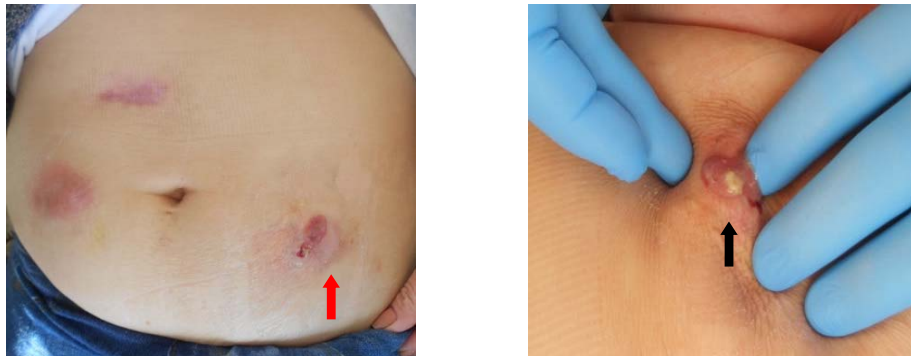


Рисунок 34. Инфильтративная форма ИЛП с изъязвлением (слева) и выделением желтой маслянистой массы (справа)

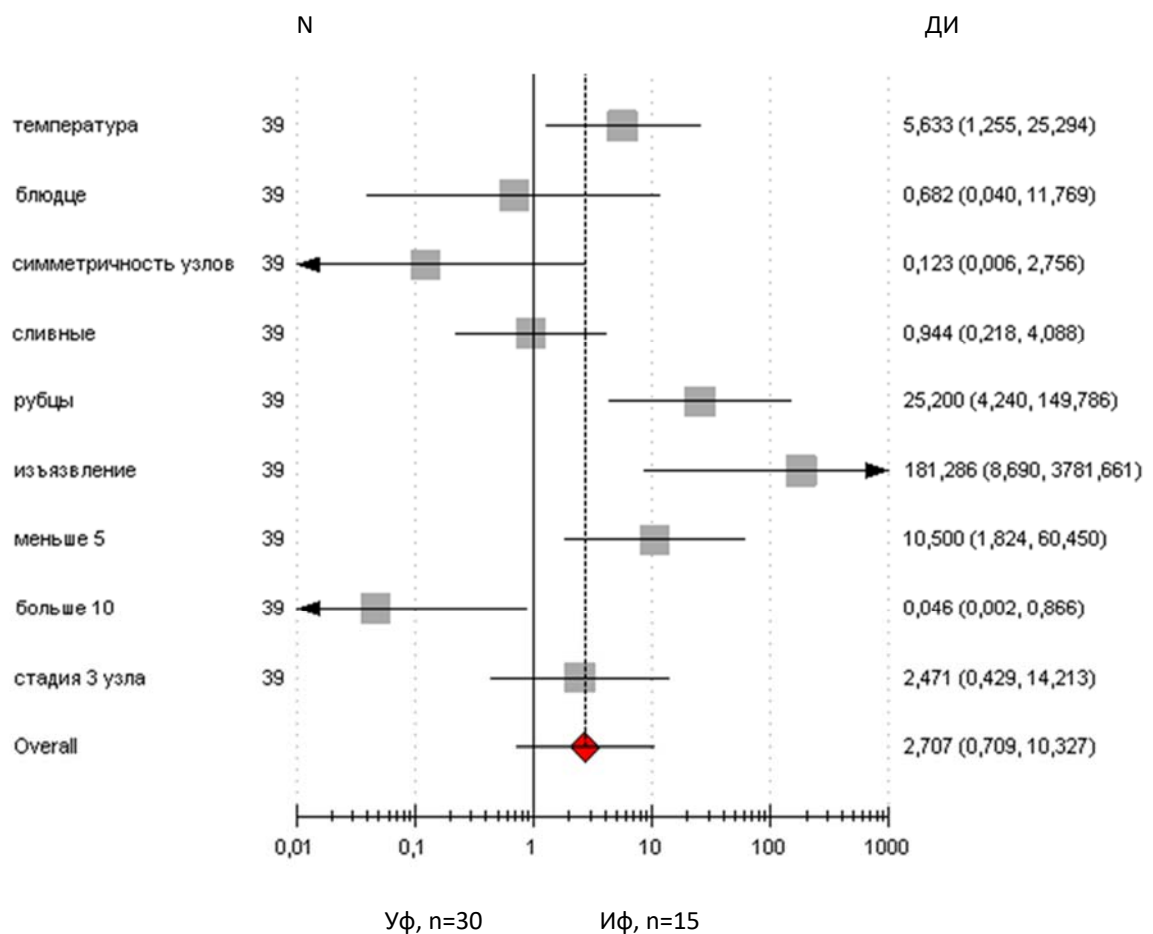


Рисунок 35. ОШ и 95% ДИ для ассоциации больных с Уф и Иф при ИЛП

Сравнительный анализ Уф и Мф позволил констатировать, что для последней формы вероятность повышения температуры тела была более высокой. В то же время наличие симптома «блюдца», симметричность узлов, преимущественно III стадии, позволяют прогнозировать развитие Уф ($p < 0,005$) (рисунок 36).

Площадь поражения кожи и ПЖК при Бф ассоциировалась с суставным (80%) и миалгическим (60%) синдромами. Синдром раздражения кишечника и слабость выявлены в 100% случаев при Мф (таблица 31). Эмоциональная лабильность чаще наблюдалась при Иф (40%) и Мф (41,66%). Других клинических различий между группами не получено.

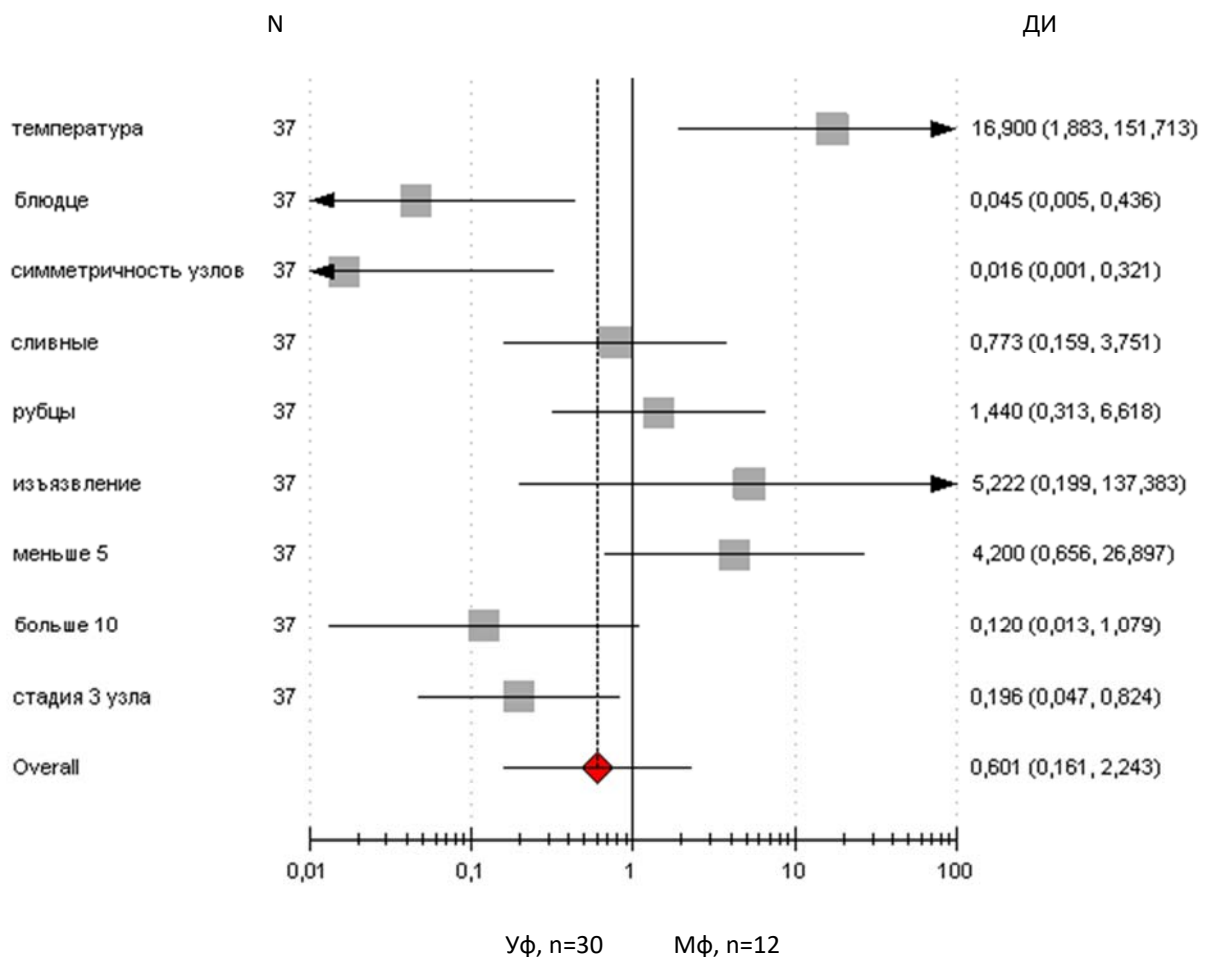


Рисунок 36. ОШ и 95% ДИ для ассоциации больных с узловой и Мф при ИЛП

Показатели воспалительной активности более чем в три раза превышали норму при Бф и Иф (таблица 31). Значения СОЭ при Бф и Иф были значимо выше,

чем при Мф ($p < 0,0005$ и $p < 0,02$ соответственно) (таблица 31, рисунок 37). При Мф отмечена тенденция к повышению трансаминаз (таблица 31), однако полученные результаты не имели значимых различий.

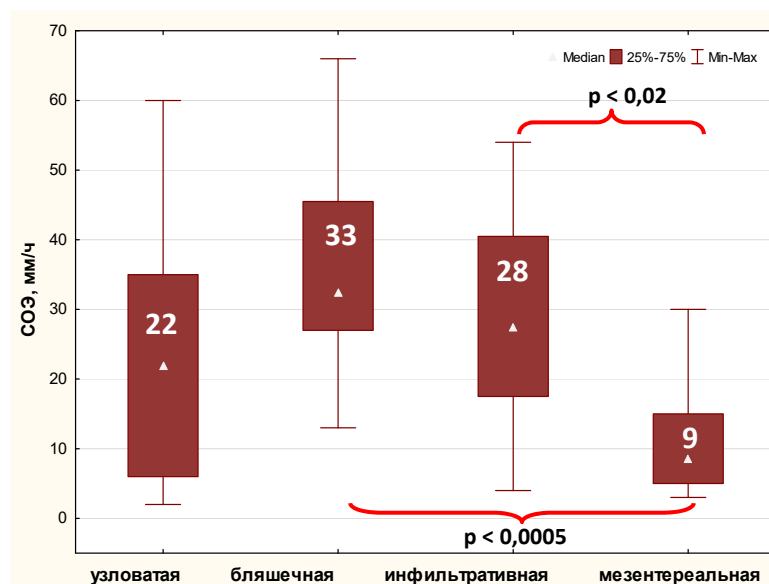


Рисунок 37. Показатель СОЭ мм/ч в зависимости от форм ИЛП

Медиана СРБ (18,20 [10,80; 51,45] мг/л) при Бф в 3,64 раза выше нормы ($p < 0,03$). При Иф медиана СРБ (16,40 [5,95; 104,0] мг/л) определялась в 3,28 раза выше, чем при Мф ($p < 0,04$). При Мф показатель СРБ у 7 пациентов (58,33%) был в пределах нормальных границ. Для Уф было типичным незначительное повышение уровня СРБ до 8,20 [3,10; 12,20] мг/л, что отражало более благоприятное течение заболевания (таблица 31).

Показатель ФНО- α определялся выше при Бф и Иф, но достоверных различий между четырьмя группами не получено. Следует отметить, что титр ФНО- α был сопоставим с показателями СОЭ при Бф и Иф (таблица 31). Уровень лептина также отмечался выше при Бф и Иф, что ассоциировалось с повышенными данными СОЭ, СРБ и ФНО- α , но статистической достоверности не получено (таблица 31). Мы обратили внимание, что максимально высокий уровень лептина при Бф ($48,68 \pm 27,60$ мг/мл) был сравним с ИК при этой форме ($p < 0,1$) (таблицы 29 и 31).

Таким образом, высокая воспалительная активность ИЛП наблюдалась при Бф и Иф. Для Уф более характерна умеренная или низкая воспалительная

активность. При Мф выявлялись минимальные значения площади поражения, воспалительной активности с тенденцией к повышению уровней трансаминаз.

3.6.2. Гендерные особенности течения идиопатического лобулярного панникулита

Отношение мужчин и женщин в целом по группе составило 1 : 6,44. Средний возраст начала ИЛП был выше у женщин (45,28±13,32 лет) (таблица 32). У 6 мужчин (66,66%) дебют заболевания зафиксирован в возрасте от 31 до 45 лет. У 55,22% женщин можно выделить два периода развития заболевания — от 16 до 25 лет у 12 больных (32,43%) и от 46 до 60 лет у 25 (67,56%).

Таблица 32. Гендерная характеристика больных ИЛП (n=67)

Показатели	Мужчины, n=9	Женщины, n=58
Возраст на момент обследования, лет, М ± δ	47,00±13,11	48,08±14,89
Возраст начала заболевания, лет, М ± δ	45,28±13,32	42,75±14,79
Длительность заболевания, мес, n (%), Me [25; 75 перцентиль]	13,0 [12,0; 48,0]	24,0 [9,0; 84]
- до 6 мес	3 (33,33)	11 (18,96)
- до 1 года	1 (11,11)	12 (20,68)
- 1-5 лет	4 (44,44)	16 (27,58)
- 5-10 лет	1 (11,11)	10 (17,24)
- более 10 лет	0	9 (15,51)
ИК, М±δ, см/кг, n (%)	26,05±5,76	28,90±5,57
- недостаток массы тела	1 (11,11)	1 (1,72)
- норма	2 (22,22)	23 (39,66)
- избыточная масса тела	2 (22,22)	14 (24,14)
- I степень	2 (22,22)	15 (25,86)
- II степень	1 (11,11)	4 (6,89)
- III степень	1 (11,11)	1 (1,72)
Форма, n (%):		
- узловатая	5 (55,55)	25 (43,1)
- бляшечная	1 (11,11)	9 (15,51)
- инфильтративная	0	15 (25,86)
- мезентериальная	3 (33,33)	9 (15,51)
- переход одной стадии в другую	2 (22,22)	29 (50)

Окончание таблицы 32

Показатели	Мужчины, n=9	Женщины, n=58
Сопутствующие заболевания, n (%):		
- кардиоваскулярные заболевания	1 (11,11)	8 (13,79)
- сахарный диабет	0	5 (8,62)
- заболевания щитовидной железы	0	3 (5,17)
- хроническая венозная недостаточность	1 (11,11)	5 (8,62)
- пиелонефрит/хронический цистит	1 (11,11)/0	1 (1,72)/3 (5,17)
- гепатит С	1 (11,11)	1 (1,72)
- простатит/эндометриоз, бесплодие	2 (22,22)	2 (3,44)
- хронический тонзиллит, синусит	0	2 (3,44)
- бронхиальная астма	0	1 (1,72)
- поливалентная аллергия	0	1 (1,72)
- псориаз	0	1 (1,72)
- астеническое состояние	0	2 (3,44)

Пик заболевания у мужчин (55,55%) выявлен в 35–45 года, тогда как у женщин (38,5%) от 50 до 60 лет, однако достоверных различий не выявлено ($p=0,37$) (рисунок 38).

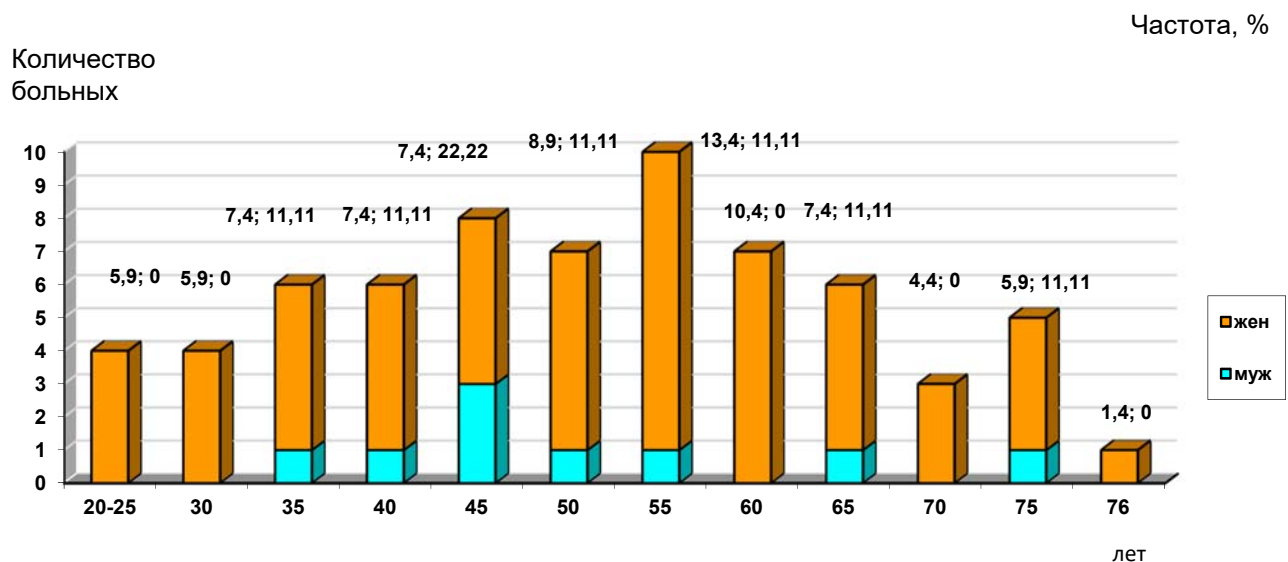


Рисунок 38. Гендерное распределение по возрасту больных с ИЛП (n=67)

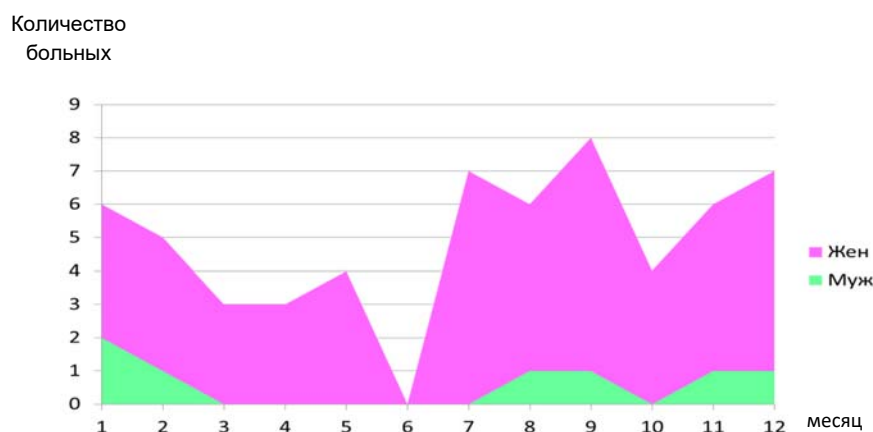
При анализе демографических показателей у больных ИЛП 86,3% составили жители Европейской части России, гендерных различий не получено (таблица 33).

Таблица 33. Этническая принадлежность больных с ИЛП (n=67)

Национальность, n	Мужчины, n=9 (%)	Женщины, n=58 (%)
Русские, 48	5 (55,55)	43 (74,13)
Украинцы, 8	1 (11,11)	7 (12,06)
Евреи, 4	2 (22,22)	2 (3,44)
Жители Дагестана, 2	0	2 (3,44)
Белорусы, 1	1 (11,11)	0
Чеченцы, 1	0	1 (1,72)
Армяне, 1	0	1 (1,72)
Греки, 1	0	1 (1,72)
Татары, 1	0	1 (1,72)

Сопутствующая патология зафиксирована у женщин в 6 раз чаще, чем у мужчин. Кардиоваскулярные заболевания и хроническая венозная недостаточность чаще диагностированы у женщин (таблица 33). Эндокринологические заболевания (13,79%) встречались только у женщин. Воспалительные изменения половых органов регистрировались у мужчин и женщин, по 2 больных соответственно. У мужчин в одном случае отмечено носительство гепатита С, прочие сопутствующие патологии отмечены только у женщин (таблица 33). Не выявлено гендерных различий по частоте предшествующих заболеванию факторов ($p < 0,64$).

Обращает внимание сезонность развития заболевания. Так, в холодное время года (с сентября по март) дебют отмечен у 7 мужчин (77,77%), однако статистической достоверности не получено ($p = 0,31$) (рисунок 39). У 43,10% женщин первичное возникновение уплотнений отмечено с марта по июль. В 8 случаях (13,79%) определить время года дебюта болезни не удалось.

**Рисунок 39.** Сезонность возникновения ИЛП (n=67)

У 3 мужчин (33,33%) и 22 женщин (37,93%) ИЛП диагностировали в течение года. При длительности заболевания от 1 до 5 лет диагноз подтвержден у 44,44% мужчин и у каждой третьей женщины. Длительность более 5 лет с появления первого симптома до установления достоверного диагноза ИЛП у женщин составила 32,75%, тогда как у мужчин — 11,11% ($p < 0,03$) (таблица 32).

Анализ показателя ИК у женщин в 1,1 раза был выше, чем у мужчин. В 50% случаев у женщин зафиксирована избыточная масса тела и I стадия ожирения, что достоверно выше, чем у мужчин ($p < 0,05$). II и III степень ожирения зафиксирована у 7 больных (10,44%), 5 из них — женщины (71,42%) (таблица 32).

Дебют клинической картины заболевания у мужчин характеризовался в 55,55% случаев лихорадочной реакцией и в 66,66% — болями в животе. У 25,86% женщин заболевание начиналось с уплотнений различной локализации и повышения температуры до фебрильных цифр, у 6,89% — с болей в животе и только у 2,98% — с поражения суставов. Ни у одного пациента не зафиксированы узлы на лице.

Клинические формы ИЛП не имели значимых гендерных различий, однако у мужчин несколько чаще наблюдались Уф (55,55%, $p = 0,714$) и Мф (33,33%, $p = 0,687$) формы (таблица 32). Иф выявлена только у женщин ($p < 0,091$). В дальнейшем у 31 больного (46,26%) (из них в 93,54% случаев у женщин) выявлено сочетание или переход одной формы в другую, т.е. смешанный характер заболевания. У 2 мужчин (22,22%) было отмечено сочетание Мф с Уф (у одного) и Бф (у одного). Половых различий в зависимости от длительности заболевания не выявлено ($p < 0,36$). Частота клинических и лабораторных проявлений в течение периода наблюдения представлена в таблице 34 и 35.

Среди мужчин отмечено большее количество уплотнений, интенсивности боли при пальпации и диаметр воспалительных изменений кожи или ПЖК, однако различия были статистически незначимы (таблица 34).

Таблица 34. Гендерные особенности уплотнений ИЛП (n=67)

Показатель	Мужчины (n=9)	Женщины (n=58)
Наличие уплотнений, n (%), Me [25; 75 перцентиль]	7(77,77) 10,33 [1; 11]	55 (94,82) 7,98 [3; 10]
- меньше 5	3 (33,33)	17 (29,31)
- 5-10	2 (22,22)	26 (44,82)
больше 10	2 (22,22)	12 (20,68)
Стадия узла, n (%):		
- 0	1 (11,11)	4 (6,89)
- I	0	6 (10,34)
- II	6 (66,66)	19 (32,75)
- III	2 (22,22)	29 (50,00)
- сочетание стадий	3 (33,33)	21 (36,20)
Болезненность по ВАШ, M±δ мм	61,42±21,93	54,39±31,48
Диаметр узла, см, M±δ	7,714±6,99	6,49±6,67
Площадь поражения, M±δ, ладонь	2,64±1,02	3,24±2,70
Локализация уплотнений, n (%):		
- плечо	5 (55,55)	30 (51,72)
- бедро	4 (44,44)	44 (75,86)
- голень	4 (44,44)	19 (32,75)
- туловище	4 (44,44)	25 (43,1)
- ягодичная область	0	20 (34,48)
- лицо	0	0
- голень, бедро и плечо	2 (22,22)	5 (8,6)
- голень, бедро, плечо и тело	2 (22,22)	7 (12,06)
Поверхность, n (%):		
- передняя	4 (44,44)	51 (87,93)
- латеральная	6 (66,66)	41 (70,69)
- задняя	4 (44,44)	27 (46,55)
- медиальная	3 (33,33)	33 (56,90)
Симптом «блюдца», n (%)	7 (77,77)	46 (79,31)
Симметричность уплотнений, n (%)	5 (55,55)	48 (82,75)
Рубцовые изменения, n (%)	1 (11,11)	23 (39,66)

Таблица 35. Гендерные особенности клинических и лабораторных показателей ИЛП (n=67)

Показатель	Мужчины (n=9), n (%)	Женщины (n=58), n (%)
Лихорадка >37 С°, n (%)	7 (77,77)	41 (70,69)
Температура тела, С°, M±δ,	38,18±1,19	37,56±0,87
Клинические признаки, n (%)		
- синдром раздраженного кишечника	3 (33,33)	14 (24,13)
- суставной синдром	4 (44,44)	27 (46,55)
- слабость	3 (33,33)	48 (82,75)
- миалгии	4 (44,44)	18 (31,03)
- потливость	0	7 (12,06)
- озноб	0	5 (8,62)
- зуд	0	8 (13,79)

Нв, М ± δ, г/л	139,42±23,35	123,37±17,085
Лейкоциты, М±δ, *10 ⁹ /л	9,80±4,72	7,59±2,76
Нейтрофилы палочкоядерные, М ± δ, %	4,85±2,91	4,89±6,57
Повышение СОЭ, n (%)	4 (44,44)	37 (63,79)
СОЭ, мм/ч (по Вестергрену), Ме [25; 75 перцентиль]	25,0 [6,0; 40,0]	29,0 [8,0; 35]
СРБ >5,0 мг/л, n (%)	8 (88,88)	40 (68,96)
СРБ, мг/л, Ме [25; 75 перцентиль]	37,82 [6,60; 72,90]	9,50 [4,40; 25,0]
Повышение уровня АлТ, Ед/л, n (%)	3(33,33)	21 (36,02)
АлТ, Ед/л, Ме [25; 75 перцентиль]	22,0 [17,0; 44,0]	23,0 [14,0; 40,0]
Повышение уровня АсТ, Ед/л, n (%)	1 (11,11)	14 (24,13)
АсТ, Ед/л Ме [25; 75 перцентиль]	19,9 [16,0; 23,0]	21,0 [15,0; 30,0]
Лептин >11,8 мг/мл, n (%)	5 (55,55)	30 (51,72)
Лептин, мг/мл, М±δ	14,56±9,26	33,27±24,70
ФНО-α >8,21 пг/мл, n (%)	6 (66,66)	21 (36,02)
ФНО-α, пг/мл, Ме [25; 75 перцентиль]	17,80 [9,10; 21,70]	10,50 [7,50; 16,50]

Выявлена бóльшая площадь поражения у женщин (3,24±2,70 см²), что чаще отмечалось при Бф и Иф (r=0,67). Площадь поражения коррелировала с количеством и болезненностью по ВАШ узла и различалась по гендерному признаку (таблицы 34, 35, 36, 37). У женщин площадь поражения достоверно коррелировала с показателями СОЭ (r=0,54) и СРБ (r=0,68) (таблица 36). У мужчин площадь поражения значимо чаще ассоциировалась с болезненными по ВАШ (r=0,66) узлами (r=0,76) и показателем СРБ (r=0,72) (таблица 37).

Таблица 36. Соотношение клинико-лабораторных показателей у женщин с ИЛП (n=58)

Клинические и лабораторные показатели	Ранговые корреляции Спирмена у женщин с ИЛП*		
	Лептин, >11,8 мг/мл	ИМТ, кг/м ²	Площадь поражения, ладонь
Лептин >11,8 мг/мл	1,000	0,457	0,169
ИМТ, кг/м ²	0,457	1,000	0,053
Площадь поражения, ладонь	0,169	0,053	1,000
СРБ >5,0 мг/л	0,075	0,000	0,681
ФНО-α >8,21 пг/мл	0,306	0,241	0,220
Болезненность по ВАШ узла, мм	-0,037	-0,117	0,458
Наличие узлов	-0,207	-0,024	0,286
СОЭ, мм/ч (по Вестергрену)	0,069	0,091	0,546

Примечание: *p<0,05.

Таблица 37. Соотношение клинико-лабораторных показателей у мужчин с ИЛП (n=9)

Клинические и лабораторные показатели	Ранговые корреляции Спирмена у мужчин с ИЛП*			
	Площадь поражения, ладонь	Наличие узлов	Болезненность по ВАШ узла, мм	ФНО- α , норма 0–8,21 пг/мл
Площадь поражения, ладонь	1,000	0,764	0,667	0,139
Наличие узлов	0,764	1,000	0,596	–0,076
Болезненность по ВАШ узла, мм	0,667	0,596	1,000	0,311
ФНО- α >8,21 пг/мл	0,139	–0,076	0,311	1,000
Лептин >11,8 мг/мл	–0,422	–0,548	–0,170	0,323
СОЭ, мм/ч (по Вестергрену)	0,055	–0,282	0,306	0,286
СРБ >5,0 мг/л	–0,084	–0,444	0,178	0,720

Примечание: * $p < 0,05$.

Как следует из таблицы 34, первая стадия узла выявлена только у женщин ($p < 0,47$). У 6 мужчин (66,66%) определялась II и у 29 женщин (50,0%) — III стадия ($p < 0,18$). У трех мужчин (33,33%) отмечено сочетание нескольких стадий I–II, II–III и I–II–III (по 11,11% соответственно). В 36,20% случаев женщин сочетание стадий имело более распространенный характер: I–II (1 больной, 4,76%), I–III (3 пациента, 14,28%), I–II–III (1 больной, 4,76%) и II–III (16 больных, 76,19%). Рубцовые изменения в 23 раза чаще встречались у женщин (таблица 34), в 100% случаев они обусловлены Иф ($p < 0,001$). Поражение кожи у мужчин ассоциировалось с повышением температуры, наличием узлов ($r = 0,68$) и показателем СОЭ ($r = 0,68$) (рисунок 40).

корреляция $r = 0,68$

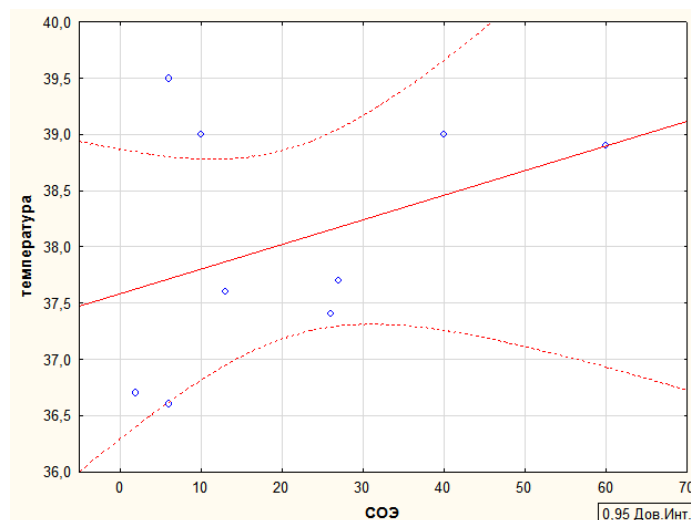


Рисунок 40. Прямая корреляция показателей СОЭ и уровня температуры у мужчин с ИЛП (n=9)

Показатели температуры тела у мужчин обратно коррелировали с длительностью заболевания ($r=-0,73$, $p<0,05$) (рисунок 41).

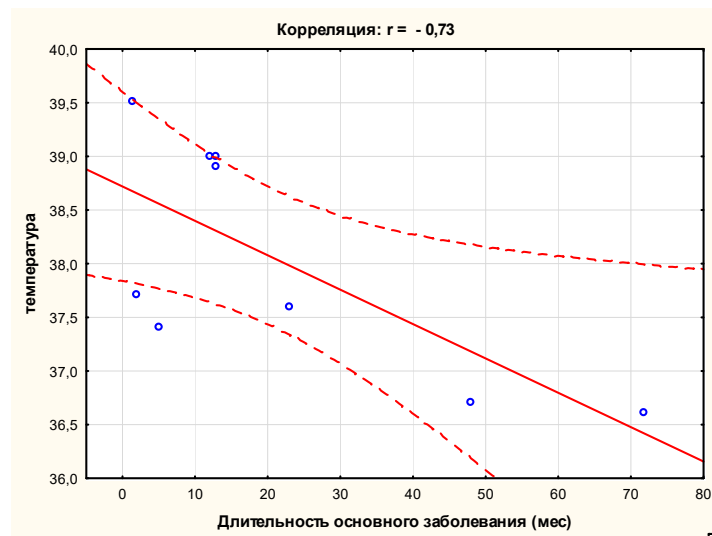


Рисунок 41. Обратная корреляция длительности заболевания ИЛП и показателей температуры у мужчин ($n=9$)

У женщин выявлена значимая ассоциация нарастания температуры тела с болезненностью по ВАШ узла ($p<0,05$), а также с формой заболевания ($p<0,03$) (рисунок 42).

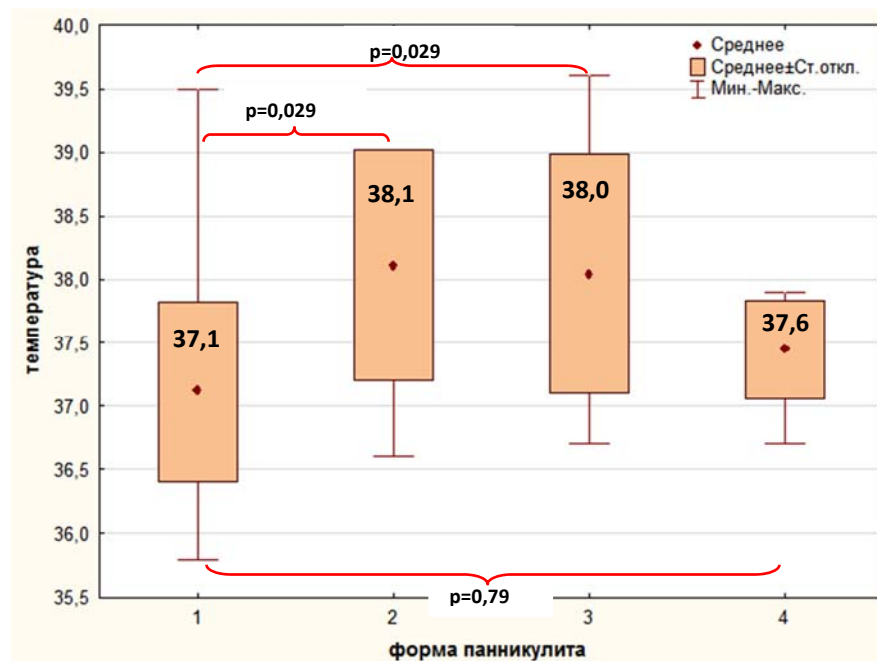


Рисунок 42. Повышение уровня температуры в зависимости от формы ИЛП у женщин ($n=58$): 1 — Уф, 2 — Бф, 3 — Иф, 4 — Мф

Уф и Мф у женщин чаще протекали с субфебрильной температурой тела (рисунок 42). У этой же группы больных выявлена прямая корреляция показателей температурной реакции с концентрацией СРБ ($r=0,33$, $p<0,096$) и обратная — с длительностью заболевания ИЛП ($r=-0,11$), но результаты были незначимы.

Не выявлено значимых отличий между мужчинами и женщинами по таким показателям, как число воспаленных суставов, суставной индекс Ричи, локализация поражения и DAS 28.

Синдром раздраженного кишечника регистрировался у каждого третьего мужчины и каждой четвертой женщины. У 22 женщин (37,93%) отмечены потливость, озноб, головная боль и зуд кожи. Чувство слабости являлось типичным для женщин (82,75%, $p<0,03$) (таблица 35).

Данные среднего показателя СОЭ были выше у женщин ($24,50\pm 15,99$ мм/ч) (таблица 35). Повышенные концентрации СРБ в этой группе больных чаще встречались при Уф (15 пациентов, 37,50%) и Иф (13, 32,50%) ($p<0,005$). Увеличенное СОЭ коррелировало со значениями СРБ ($p<0,05$), при этом различий по полу не наблюдалось (таблицы 35, 38, 39).

Таблица 38. Соотношение лабораторных показателей у женщин с ИЛП (n=58)

Лабораторные показатели	Ранговые корреляции Спирмена у женщин с ИЛП*		
	СОЭ, мм/ч (по Вестергрону)	СРБ >5,0 мг/л	ФНО- α >8,21 пг/мл
СОЭ, мм/ч (по Вестергрону)	1,000	0,709	0,024
СРБ >5,0 мг/л	0,709	1,000	0,122
ФНО- α >8,21 пг/мл	0,024	0,122	1,000
Лептин >11,8 мг/мл	0,069	0,075	0,306

Примечание: * $p < 0,05$.

Таблица 39. Соотношение лабораторных показателей у мужчин с ИЛП (n=9)

Лабораторные показатели	Ранговые корреляции Спирмена у мужчин с ИЛП ($p < 0,05$)		
	СОЭ мм/ч, (по Вестергрону)	СРБ >5,0 мг/л	ФНО- α >8,21 пг/мл
СОЭ, мм/ч (по Вестергрону)	1,000	0,787	0,286
СРБ >5,0 мг/л	0,787	1,000	0,720
ФНО- α >8,21 пг/мл	0,286	0,720	1,000
Лептин >11,8 мг/мл	0,524	0,619	0,323

У мужчин высокий уровень СРБ ($46,2 \pm 21,7$ пг/мл) значительно чаще наблюдали при Мф ($p < 0,0176$). У этой же группы больных уровень СРБ значительно коррелировал с концентрацией ФНО- α ($r = 0,72$, $p < 0,05$) (таблица 39).

Отмечена тенденция к повышению содержания АлТ ($35,35$ [14,50; 46,35] Ед/л) у женщин при Иф, у мужчин — при Уф ($17,0$ [16,0; 22,0] Ед/л) и Бф ($44,00 \pm 0,00$ Ед/л) ($p < 0,67$). Показатели АлТ и АсТ у мужчин коррелировали с иК и уровнем лептина ($r = 0,78$, $p < 0,05$) (рисунок 43). Не выявлено ассоциаций этих показателей со стадией узла, лихорадочной реакцией, СОЭ и СРБ ($r = 0,041$, $p < 0,05$).

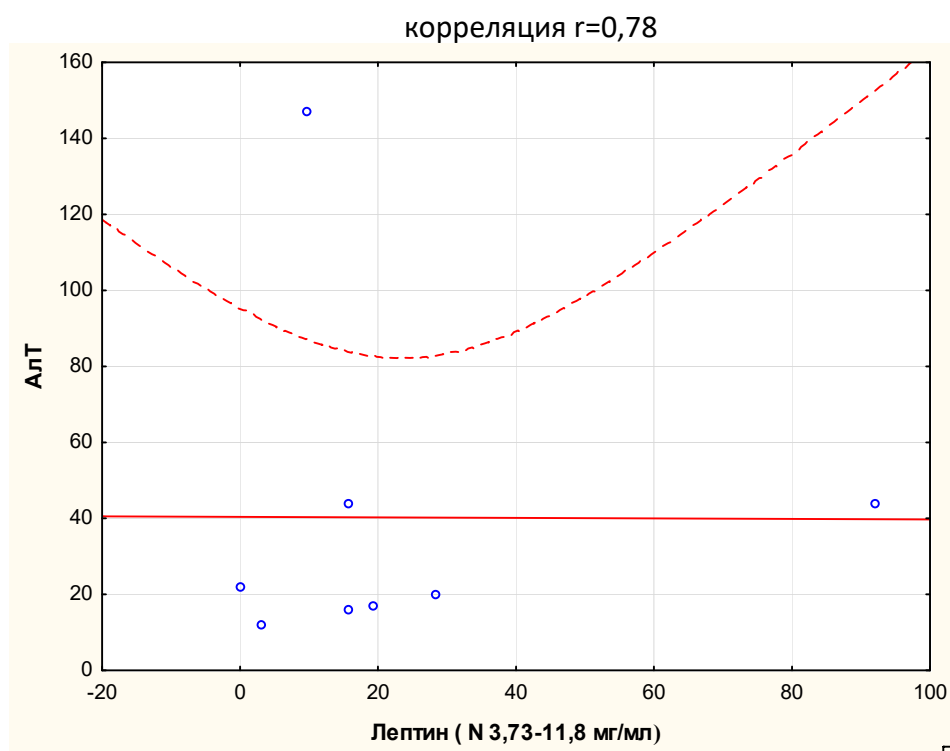


Рисунок 43. Корреляция содержания АлТ и уровня лептина у мужчин с ИЛП ($n = 9$)

Средние концентрации ФНО- α в 1,3 раза определяли выше у мужчин, у женщин было в 2,3 раза выше содержание лептина ($p < 0,03$). У женщин выявлена прямая корреляция между показателями ФНО- α и лептином ($r = 0,46$, $p < 0,05$) и обратная — с иК ($r = -0,75$, $p < 0,05$), чем у мужчин (рисунки 44, 46).

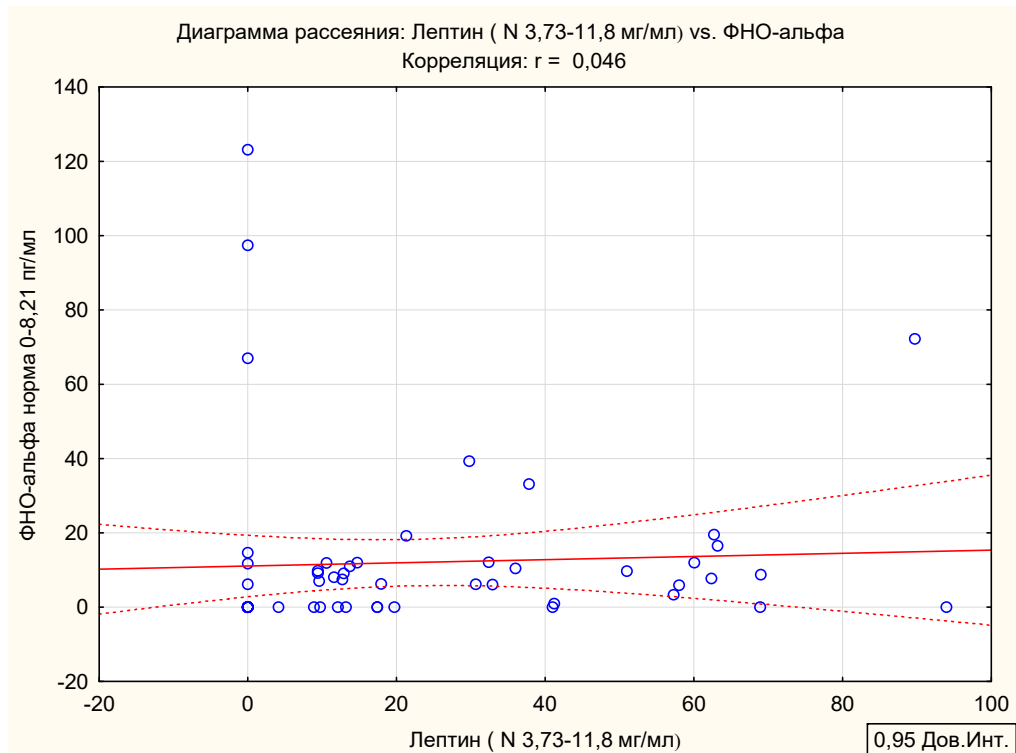


Рисунок 44. Корреляция содержания ФНО- α с уровнем лептина у женщин с ИЛП ($n=58$)

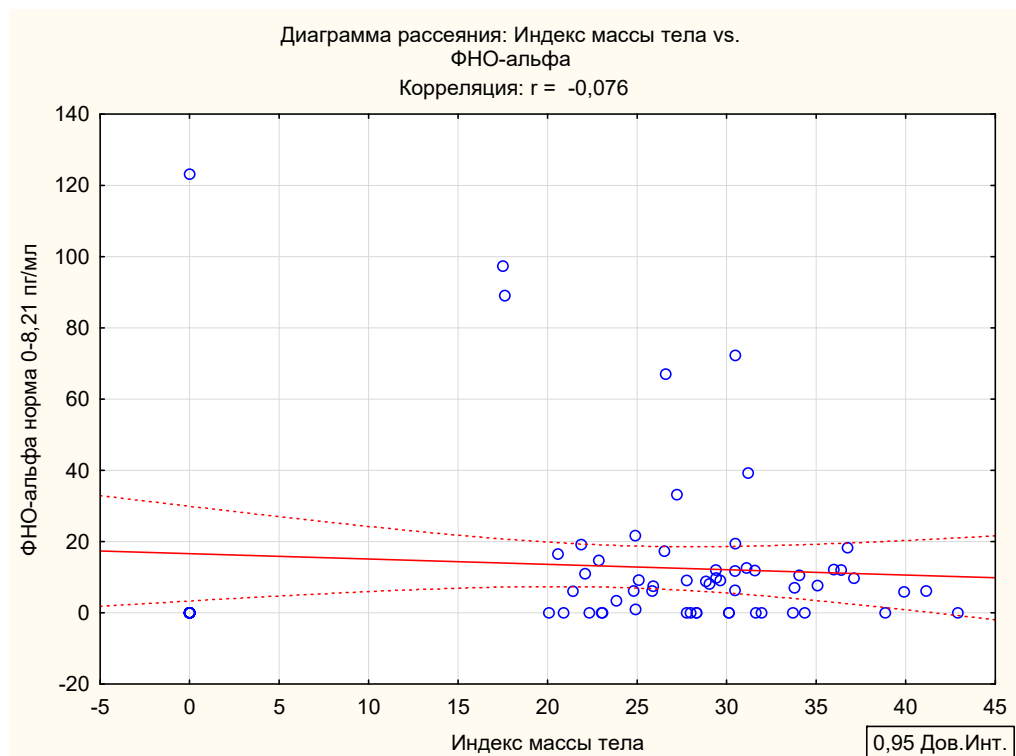


Рисунок 45. Уровень ФНО- α и ИК у женщин с ИЛП ($n=58$)

Уровень лептина коррелировал с иК ($r=0,48$, $p<0,05$) (рисунок 46).

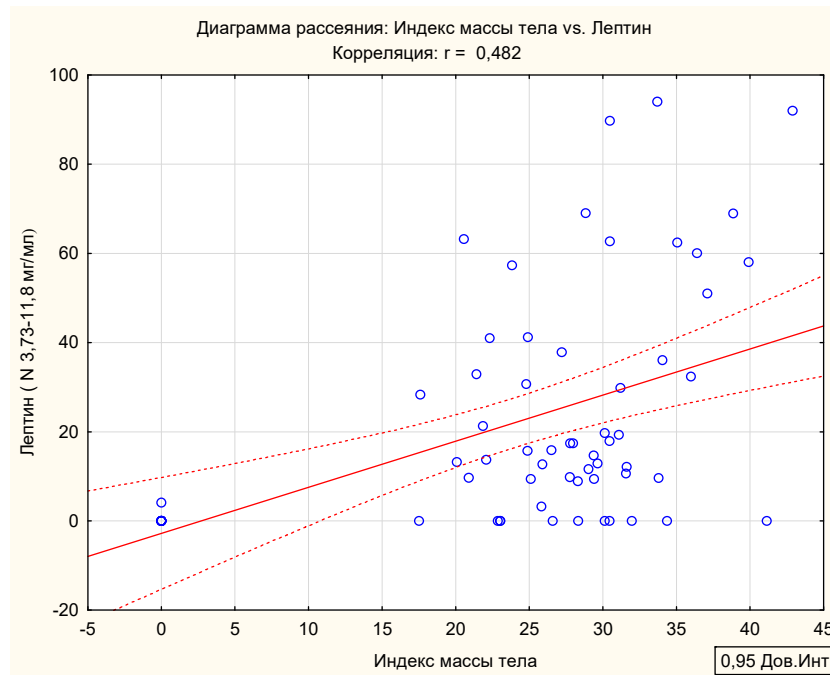


Рисунок 46. Уровень лептина и иК у женщин с ИЛП ($n=58$)

Других патологических изменений, имевших гендерные отличия, не выявлено.

Таким образом, проведенное исследование подтвердило актуальность изучения гендерных особенностей ИЛП в связи с их специфичностью в зависимости от формы, течения и показателей воспалительной активности. Клинические и лабораторные признаки ИЛП у мужчин в большей степени указывали на прогрессирующее течение заболевания. У мужчин несколько чаще наблюдались Уф (55,55%) и Мф (33,33%), которые имели тенденцию к более высокой температуре тела, количеству и болезненности по ВАШ уплотнений, чем у женщин. Выраженность клинических признаков у мужчин коррелировала с высокими уровнями СОЭ, СРБ и ФНО- α ($r=0,71$, $p<0,05$). У женщин в 100% случаев выявлена Иф, в 43,10% — Уф, Бф и Мф — по 15,51% каждый. Уплотнения характеризовались преимущественной локализацией на бедрах, верхних конечностях и ягодицах с субфебрильной температурой. Площадь поражения значимо коррелировала с показателями СОЭ ($r=0,54$, $p<0,05$) и СРБ ($r=0,68$, $p<0,05$).

3.6.3. Шкала активности идиопатического лобулярного панникулита

Исходя из полученных результатов, мы предлагаем шкалу активности при ИЛП, которая включает описание состояния 7 систем органов. Максимальный счет по отдельным системам органов составляет от 1 до 3 баллов в зависимости от количества оцениваемых параметров (таблица 40). Общий максимально возможный счет составляет 42 балла. В балльную оценку включаются все типы повреждения с момента начала заболевания (обусловленные непосредственно ИЛП или развившиеся вследствие проводимой терапии), при этом учитываются только признаки, сохраняющиеся в течение 6 мес. Шкала активности состоит из III степеней. Счет меньше 5 баллов показывает неактивное заболевание, от 5 до 10 — возможную активность, т.е. I степень, от 11 до 20 — II степень активности и больше 20 баллов — явную активность заболевания (III степень).

Таблица 40. Шкала активности при ИЛП

Признак	Баллы
Кожа	
ВАШ боли уплотнения, мм: 0–30	0
31–60	1
61–100	2
Стадия уплотнения: 0	0
I	2
II	3
III	1
сочетание стадий	2
Изъязвления уплотнения (исключая тромбоз) в течение 6 мес	3
Площадь уплотнения (ладонь или ее часть), см: 0–1	1
1,1–3	2
≥3,1	3
Распространенность уплотнений: верхние или нижние конечности либо туловище	1
верхние и нижние конечности	2
верхние и нижние конечности, туловище	3
Рубцовые изменения	1
Термодинамическая система	
Температура тела, С°: ≤37,5	1
37,6–38,0	2
≥38,0	3

Признак	Баллы
Легкие	
Легочный фиброз (физикально и рентгенологически)	1
Сердечно-сосудистая система	
Кардиомиопатия (дисфункция желудочков)	1
Периферические сосуды	
Венозный тромбоз с отеком, изъязвлением или венозным стазом	1
Желудочно-кишечный тракт	
Мезентериальная недостаточность	2
Стриктуры или хирургические операции на верхней части желудочно-кишечного тракта	1
Костно-мышечная система	
Миалгии или слабость	1
Артралгии	1
Артрит	1
Лабораторные показатели	
СОЭ (по Вестергрену), мм/ч:	
≤20	0
21–35	1
≥35	2
СРБ, мг/л:	
5,1–8	0
8,1–20	1
20–40	2
≥40	3
Лептин, мг/мл:	
11,8–29	1
≥29	2
ФНО-α, пг/мл:	
8,21–20	1
≥20	2
Сумма баллов	

Примечание: необходимо наличие у пациента перечисленных симптомов не менее 6 мес.

В результате факторного анализа мы проанализировали совокупность признаков, объединенных между собой общей корреляционной связью, при этом признаки, вошедшие в фактор, имеют наибольшую корреляционную нагрузку (таблица 41). Дисперсия, описываемая первым фактором, наибольшая и несет в себе определяющую информацию об исследуемом явлении, что соответствовало III степени активности. Каждый последующий фактор имеет меньшую величину дисперсии, но любой из них ортогонален первому фактору, т.е. коэффициент корреляции между ними равен нулю. Факторный анализ позволил выполнить

экспериментальную проверку предполагаемой структуры суммарной шкалы активности ИЛП. Он выявил отдельные факторы в пределах изучаемой шкалы активности. Кроме того, нами показано, с какой степенью связи признаки шкалы относятся к своей степени активности заболевания, что наглядно видно на рисунке 47. Так, для III степени активности значимыми показателями являются ВАШ узла ($r=0,46$), площадь поражения ($r=0,62$), уровень СОЭ ($r=0,8$), титр СРБ ($r=0,84$), показатель лептина ($r=0,46$) и ФНО- α ($r=0,48$). Рубцовые изменения ($r=-0,37$) и длительность ИЛП ($r=-0,31$) имели обратную корреляцию с активностью заболевания (таблица 41, рисунок 47). Для II степени активности значимое значение имели клинические признаки активности (таблица 41, рисунок 47). При I степени активности выявлена обратная корреляция с возрастом, температурной реакцией, кардиоваскулярной патологией и уровнем лептина. Стадия узла ($r=0,39$) и артрит ($r=0,40$) были значимы для I степени активности (таблица 41, рисунок 47).

Таблица 41. Коэффициенты прогноза выявления степени активности при ИЛП (многофакторный анализ)

Переменные	Фактор 1 (III степень активности)	Фактор 2 (II степень активности)	Фактор 3 (I степень активности)
Болезненность уплотнений по ВАШ, мм	0,461	0,599	0,264
Изъязвления узла	0,277	0,372	0,127
Стадия узла	0,103	0,468	0,395
Площадь поражения, см	0,626	0,448	0,031
Распространенность узлов	0,043	0,831	0,006
Рубцовые изменения	-0,371	0,697	0,005
Температура тела, С°	0,094	-0,241	-0,524
КТ 1-1,5 года	-0,024	0,465	-0,060
Кардиоваскулярная патология	0,090	-0,078	-0,679
Артрит	0,160	-0,091	0,408
Активность суммарная	0,704	0,663	-0,105
СОЭ (по Вестергрену), мм/ч	0,804	0,068	-0,053
СРБ, мг/л	0,845	0,046	0,021
Лептин, мг/мл	0,462	-0,181	-0,520
ФНО- α , пг/мл	0,486	-0,001	0,113
Возраст	-0,193	0,128	-0,671
Длительность основного заболевания (мес)	-0,314	0,233	0,075
Общая дисперсия	3,353	3,024	1,989
Доля общей дисперсии	0,186	0,168	0,111

Выделенные признаки обобщают информацию по активности заболевания и слабо коррелируют друг с другом. В процессе проведения многофакторного анализа первый фактор объясняет 23% общей вариабельности данных, второй — 14%, третий — 10%. На рисунке 47 изображен трехмерный анализ выделенных компонент.

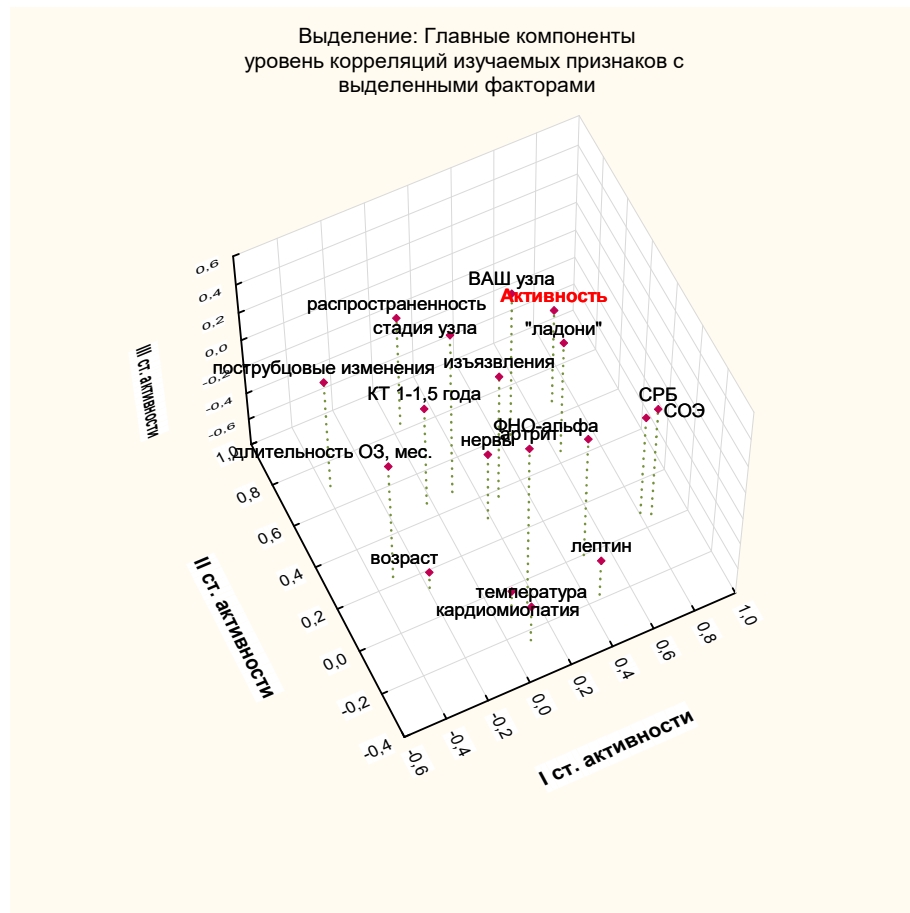


Рисунок 47. Валидность суммарной шкалы активности ИЛП

Таким образом, I степень активности характеризуется преобладанием в клинической картине ограниченных умеренно болезненных уплотнений при отсутствии сколько-либо значительных изменений в лабораторных тестах. При II степени активности выявляются изменения различной локализации с преобладанием пролиферативной патологии (распространенные болезненные уплотнения I-й и/или III-й стадии с умеренной площадью поражения туловища и

конечностей, субфебрильная температура, когнитивные нарушения, мезентериальные расстройства и др.) на фоне менее выраженных лабораторных тестов. Для III степени активности характерно наличие лихорадки и других общих признаков болезни, преобладание II-й стадии с выраженным ВАШ боли уплотнения, распространенный характер поражения ПЖК, вовлечение в патологический процесс легких, сердца, желудочно-кишечного тракта и т.д. При этом по данным лабораторных исследований определяют значительное повышение уровня СОЭ, СРБ, лептина, ФНО- α , глобулинов и трансаминаз.

В соответствии с предложенной нами шкалой активности ИЛП 33 (49,2%) пациента имели I степень активности, 19 (28,3%) — II и 15 (22,3%) — III. Согласно полученным данным, I степень активности чаще наблюдалась у больных с Мф и Уф ($p=0,003$), тогда как III степень активности — у больных с Иф и Бф ($p=0,00000$, таблица 42).

Таблица 42. Степень активности при различных формах ИЛП, n (%)

Форма ИЛП	I степень активности n (%)	II степень активности n (%)	III степень активности n (%)
Узловая, n=30	18 (60)	9 (30)	3 (10)
Бляшечная, n=10	3 (30)	4 (40)	3 (30)
Инфильтративная, n=15	4 (26,6)	5 (33,3)	6 (40)
Мезентериальная, n=12	8 (66,6)	1 (8,3)	3 (25)
Всего, n=67	33 (49,2)	19 (28,3)	15 (22,3)

Анализ степени активности не выявил специфического распределения в зависимости от половой принадлежности. У женщин преобладали I и II степени активности, у мужчин — III степень, но полученные результаты статистически не достоверны (таблица 43).

Таблица 43. Распределение степени активности в зависимости от гендерных особенностей ИЛП, n (%)

Пол	I степень активности, n (%)	II степень активности, n (%)	III степень активности, n (%)
Мужчины, n=9	3 (33,3)	2 (22,2)	3 (33,3)
Женщины, n=58	30 (51,7)	17 (29,3)	12 (20,6)

Полученные нами результаты свидетельствуют об эффективности шкалы активности независимо от пола пациента, давности болезни и проводимой терапии. Вероятно, данный факт обусловлен волнообразным течением ИЛП и вовлечением в патологический процесс органов и систем на любом этапе заболевания.

3.6.4. Терапия больных с идиопатическим лобулярным панникулитом

Из 67 пациентов с ИЛП 30 человек (44,77%) на момент включения в исследование получали лечение ГК в суммарной дозе $21,94 \pm 1,26$ мг/сут с длительностью приема $11,7 \pm 0,92$ ме (таблица 44). Болезнь-модифицирующую терапию, включающую цитотоксики, аминохинолиновые, средства и колхицин, принимали 15 женщин (22,38%). Один мужчина (11,11%) принимал сульфасалазин. Длительность болезнь-модифицирующей терапии варьировала от 2,5 до 58 нед, причем дольше всех проводилась терапия циклофосфаном (таблица 44). 22 пациента (32,83%) принимали антибиотики, преимущественно пенициллинового (41,66%) и цефалоспоринового (33,33%) ряда в течение 7 дней. НПВП назначались 13 пациентам (19,40%), некоторым женщинам были назначены спазмолитики и гастропротекторы (таблица 44).

У 24 пациентов эффект от ранее проводимого лечения отсутствовал. У 31 больного (46,26%) наблюдалось ухудшение состояния, проявлявшееся увеличением длительности регресса (Me 8,620 [6; 96] нед) узла и рецидивов ($5,24 \pm 3,41$) в год.

Таблица 44. Лекарственная терапия пациентов с ИЛП на момент включения в исследование (n=67)

Препарат	Мужчины, n=9	Женщины, n=58
ГК*, n (%)	5 (55,55)	25 (43,10)
- длительность приема, месяцы	5,26±0,17	11,3±1,6
- доза на момент исследования, мг/сут	17,2±1,14	26,68±1,79
Цитотоксики, n (%)	0	8 (13,79)
- циклофосфан, n (%),	0	4 (6,89)
- длительность терапии, мес		1 [0; 3,2]
- кумулятивная доза циклофосфана, г		1,2 [0,3; 1,8]
- азатиоприн, n (%),	0	2 (3,44)
- длительность терапии мес		0 [0; 1,3]
- кумулятивная доза азатиоприна, г		0 [0,1; 1,1]
- микофенолата мофетил, n (%)	0	1 (1,72)
- длительность терапии, мес		0 [0; 2,1]
- кумулятивная доза микофенолата мофетила, г		0 [0; 0,9]
- метотрексат, n (%)		1 (1,72)
- длительность терапии, мес	0	0 [0; 1,7]
- кумулятивная доза метотрексата, г		0 [0; 0,6]
Гидроксихлорохин, n (%)	0	6 (10,34)
- длительность терапии, мес		5,0 [0; 11,6]
- кумулятивная доза, г		12,0 [0; 21,7]
Колхицин, n (%)	0	1 (1,72)
- длительность терапии, мес		1,1 [0,2; 2,6]
- кумулятивная доза, г		1,4 [0; 3,2]
Сульфаниламиды, n (%)	1 (11,11)	0
- длительность терапии, мес	5,0 [1,6; 8,6]	
- кумулятивная доза, г	283,5 [137,3; 349,1]	
НПВП**, n (%)	2 (22,22)	11 (18,96)
- длительность терапии, мес	5,2 [2,1; 10,6]	14,0 [6,3; 26,8]
- кумулятивная доза, г	5,48 [3,2; 12,76]	7,26 [2,9; 15,4]
Антибактериальные препараты, n (%)	3(33,33)	19 (32,75)
Спазмолитики, n (%)	0	2 (3,44)
Гастропротекторы, n (%)	0	1 (1,72)

Примечание: * дозы ГК приведены в пересчете на преднизолон; дозы НПВП приведены в пересчете на диклофенак; значения представлены как $M \pm m$ или Me [25; 75% квантили].

Терапевтический эффект на момент включения в исследование составил 17,91% (12 больных), что проявлялось в улучшении общего самочувствия, уменьшении распространенности, размера, количества пораженных участков и ВАШ боли узла ($p < 0,02$). У 55 пациентов (82,08%) с Бф, Иф и Мф эффекта от ранее проводимого

лечения не отмечено. У 31 больного (46,26%) выявлено увеличение количества уплотнений в течение болезни и длительности регресса (Ме 0,0 [0; 12] нед) и медианы рецидивов в год (5,0 [2; 8,5]). Эффект ранее проводимого лечения до включения в исследование по группе не зависел от гендерности и формы ИЛП (таблица 45).

Таблица 45. Эффективность лекарственной терапии пациентов с ИЛП на момент включения в исследование (n=67)

Показатель	Мужчины (n=9)	Женщины (n=58)
Увеличение количества уплотнений в течение болезни, n (%)	4 (44,44)	27 (46,55)
Длительность регресса узла (нед), Ме [25; 75 перцентиль]	6,0 [0,0; 16,0]	6,5 [0,0; 12,0]
Количество рецидивов в год, Ме [25;75 перцентиль]	4,0 [1,0; 5,0]	5,0 [2,0; 9,0]

Курация больных проводилась в зависимости от клинических проявлений, формы, степени активности и сопутствующего лечения. Основными задачами назначаемой фармакотерапии являлись сокращение длительности и снижение выраженности воспалительного процесса. Кроме того, в связи с кратковременными сроками госпитализации больных, существенным являлся быстрый подбор адекватной терапии с началом проявления эффекта в течение 2 нед. До настоящего времени проблема прогнозирования эффектов терапии при ИЛП не разработана, поэтому выбор терапевтической тактики осуществляли в зависимости от клинической симптоматики и показателей воспалительной активности. Лекарственная терапия, проводимая за время исследования, представлена в таблице 46.

Таблица 46. Лекарственная терапия пациентов с ИЛП за время наблюдения (n=67)

Препарат	Абсолютное число, (%)	Кумулятивная доза, г, М±δ, Ме [25; 75 перцентиль]
ГК*, мг/сут	46 (68,65)	13,04±9,34
Цитотоксики:	25 (37,31)	–
- циклофосан	4 (5,97)	1 [0; 5,0]
- азатиоприн	8 (11,94)	2 [0; 5,0]
- микофенолата мофетил	11 (16,41)	130±79,21
- метотрексат	2 (2,98)	0 [0; 4,0]
Гидроксихлорохин	34 (50,74)	500±206,24

Препарат	Абсолютное число, (%)	Кумулятивная доза, г, М±δ, Ме [25; 75 перцентиль]
Сульфаниламид	8 (11,94)	1 [0; 5,0]
Генно-инженерные препараты:	8 (11,94)	2269±1206
- абатацепт,	2 (2,98)	6375 [0; 1870]
- адалимумаб,	3 (4,47)	1740 [0; 320]
- этанерцепт,	1 (1,49)	160 [0; 0]
- ритуксимаб,	1 (1,49)	1 [0; 0]
- тофацитиниб	1 (1,49)	0 [0; 0]
НПВП**	26 (38,80)	138,46± 51,42

Примечание: * дозы ГК приведены в пересчете на преднизолон; ** дозы НПВП приведены в пересчете на диклофенак.

В нашей работе 46 больных (68,65%), преимущественно женщины (74,134%), принимали ГК-терапию в средней дозе 13,04±9,34 мг/сут (таблица 47). 16 пациентов (13 с Уф и 3 с Мф) не получали ГК в связи с минимальной клинико-лабораторной активностью (таблица 47). Доза ГК превышала 20 мг/сут у 14 больных (20,89%), в том числе у 6 с сочетанием двух и у 2 с сочетанием трех форм ИЛП. Интенсивная терапия ГК с кумулятивной дозой 987,5±278,3 мг была проведена у 10 больных (14,92%), у 6 из них — комбинированное лечение с циклофосфаном со средней дозой 576,2±178,2 мг. В эту группу входили 7 женщин и 3 мужчин: 6 пациентов с Бф, 3 больных с Иф и 1 пациент с Мф.

Таблица 47. Лекарственная терапия по формам ИЛП за время наблюдения (n=67)

Препарат	Уф, n=30	Бф, n=10	Иф, n=15	Мф, n=12
ГК*, n (%)	17 (56,66)	10 (100)	15 (100)	9 (75)
- кумулятивная доза**, мг/сут	7 (0; 8,0)	8 (2,5; 20,0)	8 (4,0; 16,0)	8 (0; 12,0)
Цитотоксики, n (%)	5 (16,66)	9 (90)	9 (60)	2 (16,66)
- циклофосфан, n (%)	0	2 (20)	1 (6,66)	1 (8,33)
- кумулятивная доза циклофосфана, г	—	1,2 (0; 800)	0 (0; 600)	0 (0; 600)
- азатиоприн, n (%)	3 (10)	4 (40)	1 (6,66)	0
- кумулятивная доза азатиоприна, г	0 (0; 75)	0 (0; 85)	0 (0; 65)	—
- микофенолата мофетил, n (%)	2 (6,66)	3 (30)	6 (40)	0
- кумулятивная доза микофенолата мофетил, г	0 (0; 250)	0 (0; 650)	535±425	—
-метотрексат, n (%)	0	0	1 (6,66)	1 (8,33)
- кумулятивная доза метотрексата, г	—	—	0 (0; 12,0)	0 (0; 10,0)

Препарат	Уф, n=30	Бф, n=10	Иф, n=15	Мф, n=12
Гидроксихлорохин, n (%)	25 (83,33)	1 (10)	6 (40)	2 (16,66)
- кумулятивная доза, г	678±320	(0; 600)	0 (0; 525)	0 (0; 450)
Сульфаниламид, n (%)	0	0	0	8 (66,66)
- кумулятивная доза, г	–	–	–	1,2±0,80
Генно-инженерные препараты, n (%)	0	1 (10)	6 (40)	1 (8,33)
НПВП, n (%)	12 (40)	3 (30)	7 (46,66)	4 (33,33)

Примечание: * дозы ГК приведены в пересчете на преднизолон; дозы НПВП приведены в пересчете на диклофенак; **значения представлены как $M \pm m$ или Me (25; 75% квантили).

В некоторых работах показан положительный эффект цитостатической терапии при ИЛП. Однако детального изучения влияния какого-либо препарата в зависимости от формы заболевания не проводили [88, 112, 209, 249]. В нашем исследовании болезнь-модифицирующая терапия назначалась преимущественно в зависимости от степени активности и формы заболевания. Использовали схемы и дозы введения препаратов согласно рекомендациям их применения при РЗ. Цитотоксики назначали 25 наблюдаемым, прерогативно микофенолата мофетил 11 пациентам при Бф и Иф, азатиоприн — 8 больным с Бф и Уф. В половине случаев был назначен гидроксихлорохин, в том числе 25 больным (73,52%) с Уф. Терапия сульфаниламидом проводилась только при Мф у 8 больных (66,66%) (таблица 47).

Терапевтический эффект через 6 мес наблюдения отмечен преимущественно при Уф и Мф в 55,22% случаев (37 пациентов), что проявлялось в улучшении общего самочувствия, уменьшении площади поражения (с $2,1 \pm 0,87$ до $0,3 \pm 0,21$), болезненности по ВАШ (от $51,01 \pm 22,35$ до 0 мм), длительности регресса узла (от $4,7 \pm 3,2$ до $1,2 \pm 0,32$ мес), СОЭ (с $28,17 \pm 15,67$ до $13,5 \pm 9,7$ мм/ч) и СРБ (с $18,6 \pm 2,7$ до $8,3 \pm 1,2$ мг/л) ($p < 0,001$ соответственно).

Наши наблюдения за действием болезнь-модифицирующей терапией установили значимый положительный результат применения аминохинолиновых средств при Уф ($p < 0,002$), что отмечалось к 5-му мес терапии. У 6 пациентов из 8, которые принимали сульфаниламид через 1,5 [0; 2,7] мес зафиксирован первичный

эффект, который характеризовался уменьшением болей в околопупочной области, метеоризма, тошноты и диареи. Особый интерес представил анализ эффективности цитотоксиков при разных формах ИЛП. При Уф эту группу препаратов принимали пять человек (3 — азатиоприн и 2 — микофенолата мофетил), улучшение клинико-лабораторной симптоматики отмечалось через $3,7 \pm 1,2$ мес, что было меньше, чем на фоне гидроксихлорохина. При Бф назначали циклофосфан 2 больным, азатиоприн — 4 и микофенолата мофетил — 3. При лечении первыми двумя препаратами установлен удовлетворительный эффект, который отмечался через $2,2 \pm 0,5$ мес, на фоне микофенолата мофетила — через $1,6 \pm 0,4$ мес. Полученные первые наблюдения требовали дальнейшей оценки результатов лечения через год. Пациентам с Иф назначали циклофосфан, азатиоприн и метотрексат по 1 случаю каждый и микофенолата мофетил в 6 случаях. При приеме первых двух препаратов результат отмечали через $1,6 \pm 0,7$ мес. Однако через $3,6 \pm 2,1$ нед выявляли рецидив заболевания в 100% случаев, что требовало усиления противовоспалительного лечения. Клинико-лабораторная картина при терапии микофенолата мофетилом и метотрексатом стабилизировалась к $1,8 \pm 1,2$ мес, рецидив заболевания выявлен у 3 больных через $1,2 \pm 0,6$ мес ($p < 0,04$), который был купирован локальной терапией ГК.

Отсутствие эффекта и ухудшение состояния выявлено у 20 больных (29,85%), преимущественно при Иф (таблица 48), что потребовало увеличения дозы ГК терапии до $7,4 \pm 2,1$ мг/сут (в пересчете на преднизолон) и цитотоксиков — до $0,6 \pm 0,4$ мг/нед (в пересчете на циклофосфан).

Таблица 48. Эффективность терапии через 6 мес в зависимости от формы ИЛП (n=67)

Эффект, n (%)	Уф, n=30	Бф, n=10	Иф, n=15	Мф, n=12	Всего, n=67
Значительное улучшение	24 (80)	5 (50)	2 (13,33)	6 (50)	37 (55,22)
Улучшение	4 (13,33)	1 (10)	2 (13,33)	3 (25)	10 (14,92)
Отсутствие эффекта	2 (6,66)	2 (20)	7 (46,66)	2 (16,66)	13 (19,4)
Ухудшение	0	2 (20)	4 (26,66)	1 (8,33)	7 (10,44)

Восьми пациентам (11,94%) через 6 мес безуспешной первоначальной терапии назначены ГИБП: абатацепт — в 2 случаях, адалимумаб — в 3,

этанерцепт — в 1, ритуксимаб — в 1, тофацитиниб — в 1 (таблица 45). Схема введения препаратов была выбрана согласно методикам при РЗ. Медиана средней длительности ГИБП составила 16,17 [0; 21] мес. Эффект терапии через 3 мес достигнут у 4 пациентов (50%). У 6 наблюдаемых (75%) зафиксирован феномен «ускользания эффекта» от применения абатацепта (2 пациента), этанерцепта (1 пациент) и адалимумаба (3 пациента). На фоне первоначальной терапии ГИБП рецидив ИЛП выявлен у всех пациентов (100%). Терапию ГИБП продолжают проводить 3 пациенткам: одной — абатацепт в/м 125 мг/нед, у второй абатацепт был заменен на тофацитиниб 5 мг/сут и у третьей — этанерцепт заменили на адалимумаб в/м 40 мг один раз в 10 дней. У 5 больных препараты были отменены из-за пневмонии на фоне приема абатацепта и адалимумаба (2 больных), резкого обострения ИЛП и позитивного Диаскинтеста при лечении этанерцептом (1 больной), невозможности проведения курса адалимумаба по месту жительства (1 больной) и развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания при использовании ритуксимаба с последующим летальным исходом (1 больной). Двум пациентам после стабилизации легочной патологии планируется дальнейший подбор ГИБП. Эффективность терапии также была оценена через 1 и 3 года наблюдения (рисунок 48).

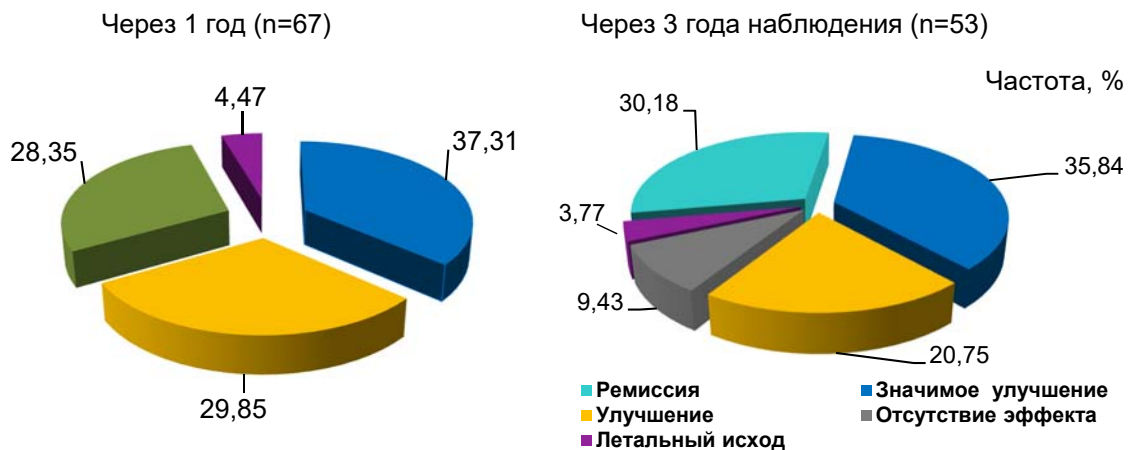


Рисунок 48. Эффективность терапии через 1 и 3 года наблюдения у пациентов ИЛП

Через год наблюдения за 67 пациентами значительное улучшение наблюдалось у 25 (37,31%) человек преимущественно при Уф (14 больных).

Улучшение выявлено у 20 больных (29,85%), эффект отсутствовал у 19 (28,35%), включая пациентов с Бф (5 человек), Иф (5 человек) и Мф (5 человек). Через 3 года наблюдения обследованы 53 человека. У 16 пациентов отмечена ремиссия заболевания с Уф (56,25%), Мф (7,54%), Иф (3,77%) и Бф (1,88%). Значительное улучшение в результате терапии было отмечено у 19 (35,84%) человек, улучшение — у 11 (20,75%) и эффект отсутствовал у 5 (9,43%) человек (рисунок 48).

Таким образом, можно констатировать, что к 3-му году терапии уменьшилось количество пациентов с умеренным и недостаточным эффектом лечения ($p < 0,002$) и увеличилось количество больных в ремиссии (рисунок 48).

В течение десяти лет динамическое наблюдение проводилось за 5 пациентами с ИЛП. В 60% случаев на фоне болезнь-модифицирующей терапии отмечена ремиссия заболевания.

Летальный исход зафиксирован у 5 больных (7,46%). В течение 1 года умерли 3 человека: 1 мужчина с Мф и 2 женщины с Бф, что было обусловлено активностью ИЛП, который привел к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (1 пациент) и печеночной недостаточности (2 пациента). Через 3 года наблюдения смертельный исход зарегистрирован у 2 женщин с Бф на фоне активности ИЛП, который способствовал развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (1 пациент) и желудочного кровотечения (1 пациент) (рисунок 48).

При анализе динамики показателей через 1 и 3 года наблюдения в группе пациентов с Уф и Мф, получавших болезнь-модифицирующую терапию, отмечено стойкое статистически значимое снижение показателей воспалительной активности. Причем у 5 пациентов с Уф были отменены ГК, а при Мф снижена доза этих препаратов до $3,1 \pm 1,23$ мг/сут. У 7 больных с Уф и 5 с Мф зафиксировано «ускользание» терапевтического эффекта на фоне гидроксихлорохина и сульфаниламида соответственно, что потребовало назначения селективных цитотоксиков, позволивших стабилизировать состояние. Бф и Иф отличались рецидивирующим течением заболевания, что требовало увеличения дозы ГК на $11,31 \pm 7,21$ мг/сут (в пересчете на преднизолон) и болезнь-модифицирующей терапии на 464 ± 256 мг/нед (в пересчете на циклофосфамид).

Таким образом, при динамическом обследовании наших пациентов через 1, 3 и 10 лет наблюдения отмечено значимое уменьшение выраженности клинико-лабораторных показателей активности ИЛП, интенсивности боли, улучшение качества жизни и функционального статуса пациентов в группе больных, получавших болезнь-модифицирующую терапию и ГИБП. Интересно, что персонифицированный подход к назначению терапии позволил не только достичь высокой эффективности в отношении стойкого регресса симптомов заболевания, но и избежать нежелательных явлений фармакотерапии. Учитывая небольшую численность анализируемых пациентов, получивших ГИБП, требуется дальнейшее изучение влияния этих препаратов на течение заболевания. При лечении гидроксихлорохином, азатиоприном и циклофосфаном наблюдается временная положительная динамика, что требует увеличения дозы ГК и/или замены на микофеналата мофетил.

В качестве иллюстрации приводим наши клинические наблюдения. Первое описание характеризует течение и лечение Уф.

Клинический случай № 1. Пациент Г., 43 года, поступил в ФГБУ НИИР РАМН в июне 2011 г. с жалобами на множественные распространенные рецидивирующие воспалительные резко болезненные уплотнения на нижних и верхних конечностях, туловище, лихорадку до 38 °С.

Из анамнеза известно, что с 1998 г. периодически отмечал боль в области медиальных поверхностей нижней трети голеней в осеннее время, терапию не принимал. В 2000 г. выявлены гиперемированные умеренно болезненные диаметром 2 см уплотнения на нижней трети голеней, которые проходили самостоятельно через 4–6 нед. С 2001–2002 гг. отмечал аналогичные уплотнения и в области бедер. В 2005 г. проконсультирован в Центральном научно-исследовательском кожно-венерологическом институте, где проводилась дифференциальная диагностика между УЭ и ИЛП, назначенное лечение не помнит, эффекта не отметил. С 2006 г. уплотнения распространились на верхние конечности и живот, лечение не получал. В сентябре 2011 г. госпитализирован в клинику Института. Объективно: состояние относительно удовлетворительное.

ИМТ — 22,4 кг/см. На коже нижних и верхних конечностей, туловища определяются множественные (56) гиперемизированные (стадия I–II) диаметром от 2 до 5 см (площадь поражения 5,5 ладоней) болезненные (ВАШ — 70 мм) уплотнения, преимущественно на латеральной, передней и задней поверхностях (рисунок 49 а–в).

Лабораторные показатели крови: Нв 110 г/л, лейкоциты $6,6 \times 10^9$ /л, п/я 6%, с/я 72%, СОЭ 39 мм/час, γ -глобулины 23,61%, СРБ 17 мг/л, ФНО- α 9,76 пг/мл (0–6), лептин 21,5 нг/мл (норма у мужчин от 1,1 до 27,6 нг/мл).

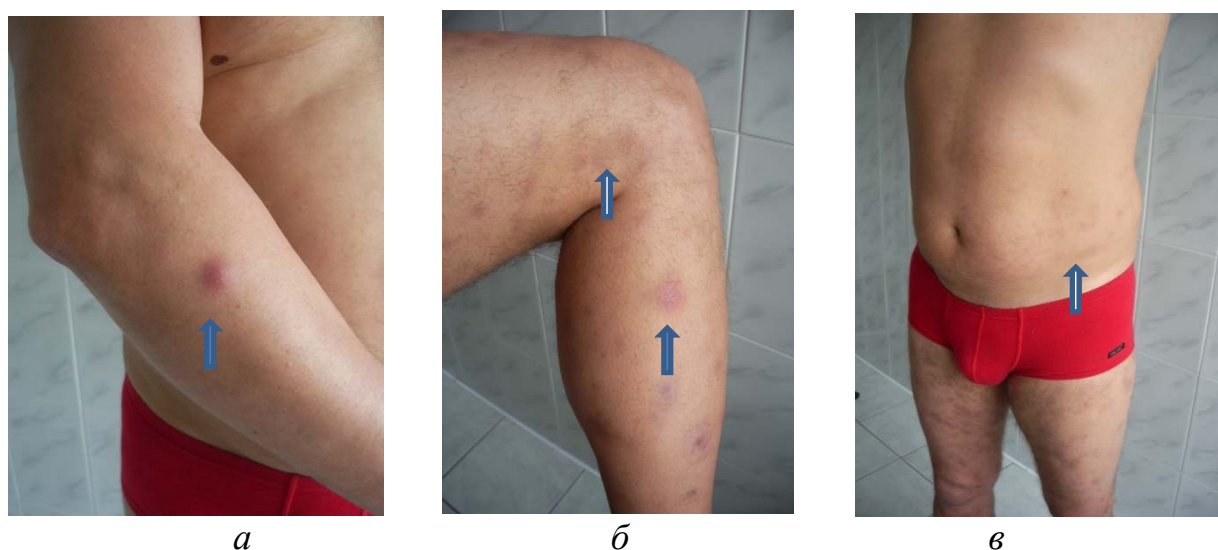


Рисунок 49. Пациент Г. в 2011 г.: множественные распространенные уплотнения нижних и верхних конечностей и туловища, стадия узла II (а, б) и III (б, в)

Сывороточное содержание глюкозы, холестерина, трансаминаз, креатинина, общего белка, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, амилазы, РФ, антител к ДНК, антинуклерных антител, антинейтрофильных цитоплазматических антител, антистрептолизина О, криоглобулинов, С3с, С4с, иммуноглобулинов, IgG4, IgG и IgM антител к кардиолипину, α -1-антитрипсина — в пределах нормы. Маркеры гепатитов (HBS Ag, anti-HCV), RW, вируса иммунодефицита человека не обнаружены. Проба Манту: папула 5 мм. При КТ грудной клетки свежих очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. УЗИ внутренних органов показало гепатомегалию, признаки диффузных изменений поджелудочной железы. При гистологическом исследовании биоптата кожи и ПЖК выявлены диффузная

лейко-лимфоцитарная инфильтрация, единичные многоядерные клетки, очаги некроза и пролиферация липоцитов. Шкала активности составила 8 баллов. Диагностирован ИЛП, Уф, I степень активности. Начата терапия метипредом 8 мг/сут, плаквенилом 600 мг/сут, препаратами кальция с положительным эффектом (уменьшение частоты рецидивов появления узлов и степени их болезненности). На фоне проводимого лечения отмечалось ежегодное (с 2012 по 2016 г.) обострение заболевания: повышение температуры тела до 38 °С, множественные умеренно болезненные (ВАШ 60 мм) уплотнения во II стадии на верхних и нижних конечностях и туловище, боль в лучезапястных и коленных суставах; Нв 107 г/л, лейкоциты $7,2 \times 10^9$ /л, п/я 6%, с/я 74%, СОЭ 41 мм/час, γ -глобулины 22,9%, СРБ 18 мг/л, ФНО- α 8,02 пг/мл, лептин 29,8 нг/мл, шкала активности 11 баллов. С учетом клинико-лабораторных данных увеличили дозы метипреда до 16 мг/сут в течение 1,5 мес с постепенным снижением до 6–8 мг/сут и гидроксихлорохина — до 800 мг/сут в течение 4 нед с последующим уменьшением дозы до 400–600 мг/сут длительно. В марте 2016 г. без видимой причины и изменения терапии вновь появились уплотнения на предплечьях и передней брюшной стенке, площадь поражения — 1,5 ладони (рисунок 50), отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных цифр, полиартралгии и миалгии. ИМТ — 28,6 кг/см.



а

б

Рисунок 50. Пациент Г. в 2016 г.: уплотнения на предплечьях (а) и передней брюшной стенке (б)

Госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, по данным обследования: Нв 112 г/л, лейкоциты $11,2 \times 10^9$ /л, п/я 7%, СОЭ 28 мм/час, γ -глобулины 23,61%, СРБ 9,6 мг/л, ФНО- α 9,16 пг/мл, лептин 31,2 нг/мл. Шкала активности составила 13 баллов. Иницирована терапия микофенолата мофетиллом

в стартовой дозе 0,5 г/сут с последующим повышением до 1,5 г/сут, доза метипреда до 3 мг/сут. Стабилизация состояния зафиксирована через 4,5 мес. Обострение заболевания по данным клинического и лабораторного обследования за последние 14 мес наблюдения не выявлено. В связи с этим в июне 2017 г. рекомендовано снижение дозы микофенолата мофетила до 1 г/сут в сочетании с метипредом 3 мг/сут. Наблюдение за пациентом продолжается.

Таким образом, представленный клинический пример показал характерное течение заболевания с Уф у мужчин, а также быстрый, но непродолжительный эффект гидроксихинолиновых средств. Стойкой положительной динамики удалось добиться на фоне назначения микофенолата мофетила, что способствовало снижению дозы ГК без рецидива ИЛП.

Клинический пример № 2. В качестве примера Бф приводим наше наблюдение за пациенткой Б. 73 лет, госпитализированной 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 видимой причины возникли болезненные уплотнения на передней брюшной стенке, с последующим слиянием в один конгломерат, 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: Нв 118 г/л, лейкоциты $4,3 \times 10^9$ /л, 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: Нв 128 г/л, лейкоциты $3,5 \times 10^9$ /л, СОЭ 37 мм/ч, общий белок 77,3 г/л, АлТ 29,0 ммоль/л, АсТ 52,0 ммоль/л, СРБ 122 мг/л, РФ 10 Ед/мл, онкомаркеры (раково-эмбриональный антиген, СА-125, СА 19-9, α -фетопротеин и т.д.) — отрицательные. Больная консультирована онкологом и гематологом — патологии не выявлено. Диагностирована вероятная индуративная эритема и/или панникулит, назначен преднизолон в дозе 30 мг/сут. Пациентка направлена в ФГБУ НИИР РАМН для уточнения диагноза. Объективно: состояние удовлетворительное, видимые слизистые оболочки обычного цвета, периферические лимфоузлы не увеличены. ИМТ — 34,2 кг/см. Распространенные болезненные (ВАШ боли — 70 мм) уплотнения багрового цвета на верхних и нижних конечностях (рисунок 51 а), передней брюшной стенке (рисунок 51 б) и левой ягодице размером 5×6 см и 15–20×20 см (рисунок 51 в). Стадия узла II. В области уплотнений кожа и ПЖК в складку не собираются, «блюдецобразный» симптом положителен. Площадь поражения — 9 ладоней. 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.

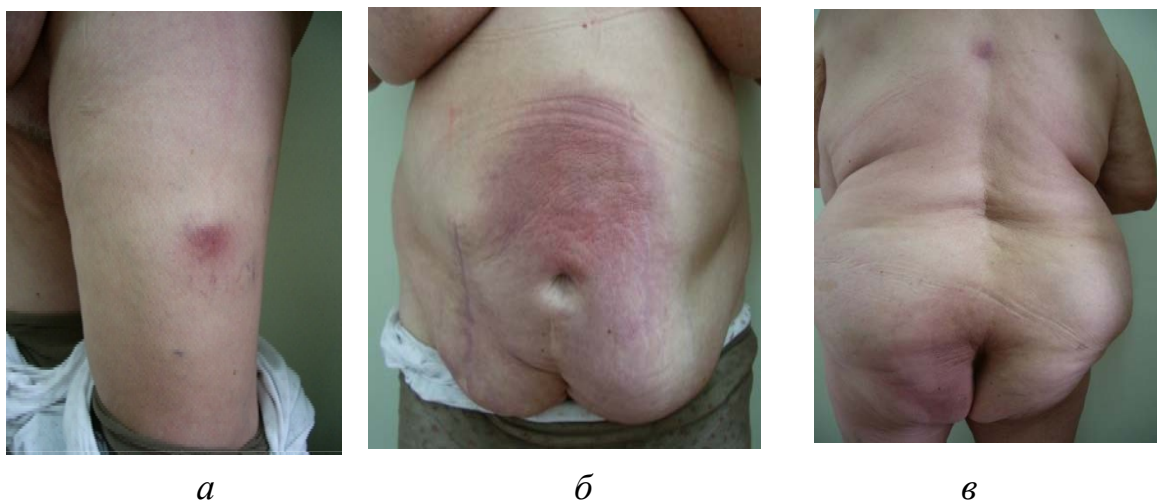


Рисунок 51. Пациентка Б., диагноз ИЛП Бф, на фоне 30 мг/сут преднизолона в мае 2012 г.: уплотнения во II стадии на передней поверхности бедра размером 6×7 см (а), диффузное поражение кожи и ПЖК в передней брюшной стенке 20×30 см (б) и ягодичной областях 5×6 см и 15–20×20 см, единичный узел грудного отдела позвоночника 5×6 см (в)

Лабораторные показатели крови: Нв 127 г/л, лейкоциты $6,2 \times 10^9$ /л, п/я 4%, СОЭ 16 мм/ч, общий белок 69,3 г/л, АлТ 45,6 ммоль/л, АсТ 23,6 ммоль/л; щелочная фосфатаза 60,8 Ед/л, γ -глутамилтрансфераза 57,0 Ед/л, α -амилаза 103,4 ммоль/л, липаза 85,6 ммоль/л, лептин 33,2 нг/мл, СРБ 14,9 мг/л, ФНО- α 11,9 пг/мл, анти-ds-ДНК, криоглобулины, р-ANCA, с-ANCA, anti-SS-Ro/La, IgG4, C3/C4, Scl-70, RNP-70 и РФ — отрицательные, СРБ 14,9 мг/л, АНФ-Нер2 1/320 sp. При исследовании иммунного статуса отмечено умеренное повышение CD3 (52,4%) и CD3–CD19+ (39,7%). При иммунохимическом 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. Инструментальные методы обследования (электрокардиограмма, эхокардиография, КТ органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости) патологии не выявили. 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. Полученные данные позволили исключить СКВ, ССД, индуративный туберкулез, морфологическая картина соответствует ЛПн. Шкала активности составила 26 баллов. Диагностирован ИЛП, Бф, III степень активности. С учетом характера течения и высокой степени 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 СРБ. 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. Активных жалоб не предъявляла. Диагноз тот же. Данные лабораторного обследования — без патологии (Нв 125 г/л, СОЭ 5 мм/ч, лейкоциты $5,6 \times 10^9/\text{л}$, СРБ 2,0 мг/л), при осмотре выявлены уплотнения на передней брюшной стенке размером 5×5 см (рисунок 52) и в области левой ягодицы размером 8×5 см, выраженность боли по ВАШ — 0 мм, «блюдецобразный» симптом на правом бедре. Стадия узла III, площадь поражения 1,5 ладони. При физикальном обследовании патологических изменений не обнаружено.



а

б

в

Рисунок 52. Пациентка Б. диагноз ИЛП Бф, через 3 мес лечения (октябрь 2012 г.): уплотнения в III стадии на передней брюшной стенке размером 5×5 см (а), ягодичной области 8×5 см (б) и грудного отдела позвоночника 2×4 см (в)

С учетом положительной динамики рекомендовано снизить дозу преднизолона до 15 мг/сут и продолжить прием азатиоприна 100 мг/сут. В конце декабря 2012 г. возникли новые узлы в области молочных желез и ягодиц. В связи с чем в январе 2013 г. доза азатиоприна увеличена до 150 мг/сут на фоне 17,5 мг/сут преднизолона с удовлетворительным эффектом. В марте 2013 г. — повторная госпитализация в ФГБУ НИИР им. В.А. Насоновой с субфебрильной температурой тела до $37,3$ °С, множественными умеренно болезненными (ВАШ боли 50 мм) уплотнениями в области правой молочной железы размером 2×8 см со втяжением

в центре и гиперпигментацией; в области левой молочной железы узел размерами с горошину (рисунок 53 а, б). В области левой ягодицы уплотнение размером 10×7 см со втяжением в центре и гиперпигментацией, в области правой ягодицы 3 уплотнения размерами от 2 до 6 см, на внутренней поверхности правого бедра — 5 см со втяжением в центре и гиперпигментацией (рисунок 53 в). Стадия узла II, «блюдецобразный» симптом положителен (рисунок 53 в). Площадь поражения — 5 ладоней. Артритов нет. Суставной статус без особенностей. Периферические лимфоузлы не увеличены. По системам без особенностей. Лабораторные показатели крови: Нв 126 г/л, эритроциты $4,4 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $4,6 \times 10^9/л$, тромбоциты $248 \times 10^9/л$, п/я 5%, СОЭ 35 мм/ч, снижение общего белка до 53,9 г/л, увеличение α -1-глобулина до 5,79%, β -глобулина до 16,99%, снижение γ -глобулина до 10,98%, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 335,9 Ед/л, увеличение СРБ до 33,6 Мг/л, лептин 36,7 нг/мл, ФНО- α 21,4 пг/мл. Шкала активности 25 баллов. Проведено лечение: внутривенное введение метилпреднизолна в суммарной дозе 2,0 г с циклофосфаном 800 мг с последующей в/м терапией циклофосфаном по 200 мг/нед и увеличением *per os* преднизолона до 20 мг/сут.



Рисунок 53. Пациентка Б., диагноз ИЛП Бф, II стадия уплотнения на фоне приема азатиоприна 150 мг/сут и преднизолона 17,5 мг/сут (март 2013 г.): а — уплотнения в области правой молочной железы размером 2×8 см, б — в правой боковой области живота уплотнение 4×4 см; в — в области левой ягодицы уплотнение размером 10×7 см с «блюдецобразным» симптомом, в области правой ягодицы 3 уплотнения размерами от 2 до 6 см

Проведение интенсивной терапии позволило стабилизировать общее состояние, уменьшить боль, интенсивность, размер уплотнения, площадь поражения до 1 ладони, снижение показателей воспалительной активности (СОЭ 35–15 мм/ч, СРБ 33–10 мг/л). В январе 2014 г. без видимой причины вновь появились множественные распространенные болезненные узлы на верхних (нижних) конечностях и туловище, повышение температуры тела до 42 °С, озноб, выраженная потливость, слабость, миалгии, артралгии, снижение аппетита. В феврале 2014 г. в состоянии средней тяжести госпитализирована в ФГБУ НИИР им. В.А. Насоновой. При осмотре обнаружены множественные (25) умеренно болезненные (ВАШ 65 мм) уплотнения в области правой молочной железы, живота, ягодиц, паховой области, верхних (нижних) конечностях диаметром от 2 до 25 см (рисунок 54). Стадия узла I, «блюдецобразный» симптом положителен. Площадь поражения — 4,5 ладони. Артритов нет. Суставной статус без особенностей. Периферические лимфоузлы не увеличены. ИМТ — 37,2 кг/см. Физикальный осмотр без особенностей.

*а**б**в*

Рисунок 54. Пациентка Б., диагноз ИЛП Бф, февраль 2014 г., множественные уплотнения размером от 2 до 20 см:
а — на спине, *б* — на животе, молочных железах

По данным обследования: Нв 90 г/л, эритроциты $3,9 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $4,7 \times 10^9$ /л, тромбоциты 329×10^9 /л, п/я 13%, СОЭ 55 мм/ч, общий белок 64,0 г/л, α -2-глобулин 19,07%, β -глобулин 19,93%, γ -глобулин 11,04%, ЛДГ 437,6 Ед/л, ферритин 1920,0 мкг/л, лептин 40,7 нг/мл, СРБ 296 Мг/л, ФНО- α 38,1 пг/мл. Шкала активности составила 24 балла. Инструментальные методы обследования выявили блокаду левой ножки, передней ветви пучка Гиса, недостаточность митрального

клапана I–II степени, недостаточность трикуспидального клапана и клапана легочной артерии I степени, гепатомегалию, признаки жирового гепатоза, признаки диффузных изменений поджелудочной железы, умеренный левосторонний нефроптоз, фиброзно-интерстициальные изменения, преимущественно в нижних долях легких. Иммуногистохимическое исследование показало в ПЖК обширные некрозы, некробиоз, инфильтрат из мелких лимфоидных клеток, гистиоцитов, лежащих дискретно, гранулоцитоз с формированием васкулитов, тромбоз сосудов. В инфильтрате выражен апоптоз. Мелкие лимфоидные периваскулярные инфильтраты в дерме. Изменения в гиподерме более всего соответствуют ЛПн. Таким образом, повторно подтвержден диагноз ИЛП Бф. Проведено интенсивное лечение дексаметазоном в суммарной дозе 72,0 мг с относительным эффектом; пульс-терапия солумедролом в суммарной дозе 1,5 г с последующим приемом ГК 20 мг/сут, азатиоприна 150 мг/сут, НПВП, акласта 5 мг/100 мл в/в капельно, препаратов кальция (α -Д3 Тева 1–0,5 мкг/сут в сочетании с кальцием ДЗ-Никомед форте 2–1 таблетки в сут и аквадетрим 4 капли в сут). Терапия позволила улучшить общее самочувствие, уменьшить боль (ВАШ 30 мм), количество и размер уплотнений, площадь поражения (2 ладони), стадию узла III, снизить показатели воспалительной активности (СОЭ 55–22 мм/ч, СРБ 296–79,6 мг/л).

Таким образом, на фоне цитостатической и ГК терапии ИЛП не отмечен полный регресс заболевания. Представленный клинический пример доказывает торпидное и агрессивное течение Бф заболевания, что соответствовало данным, изложенным в п. 3.6.1. Суммируя полученные результаты у пациентов с Бф, можно сказать, что при отсутствии эффекта от болезнь-модифицирующей терапии в течение 6–12 мес целесообразно обсуждать возможность назначения ГИБП.

Одной из самых сложных в диагностике является Иф, клиническое наблюдение приводим ниже.

Клинический пример № 3. Пациентка М., 37 лет, поступила в ФГБУ НИИР им. В.А. Насоновой в марте 2011 г. с жалобами на распространенные рецидивирующие воспалительные резко болезненные уплотнения,

сопровождаящиеся выделением желтой маслянистой массы с последующим изъязвлением и образованием деформирующих рубцов, лихорадку до 38–39 °С, снижение массы тела на 10 кг за последние 3 мес.

13 лет назад без видимых причин появились болезненные уплотнения на ягодичной области, протекающие с изъязвлением и выделением желто-серой маслянистой массы, лихорадка до 39 °С. Пациентка наблюдалась у хирурга по поводу рецидивирующего фурункулеза, неоднократно проводилось иссечение очага с посевом отделяемого, роста патологической флоры не выявлено. С 2003 по 2005 г. состояние относительно удовлетворительное. В 2005 г. вновь появляются множественные узлы на ягодицах, консультирована хирургом, выполнено иссечение узлов. В 2010 г. присоединяется стойкая лихорадка до 39,6 °С, озноб, слабость. Миелограмма, магнитно-резонансная томография головного мозга — без патологии. В январе 2010 г. стационарное лечение в терапевтическом отделении с диагнозом «вероятный бруцеллез, лихорадка неясного генеза». При обследовании: Нв 91 г/л, эритроциты $3,9 \cdot 10^{12}/л$, лейкоциты $16,6 \cdot 10^9/л$, п/я 10%, СОЭ 61 мм/ч, СРБ 208 мг/л. Переведена в хирургическое отделение с диагнозом «постинъекционная флегмона обоих бедер», проводилось иссечение и дренирование очагов, антибактериальная терапия без эффекта. При поступлении в клинику Института состояние относительно удовлетворительное, ИМТ 23,84 кг/см. На коже ягодиц и передней поверхности бедер множественные рубцы. На медиальной поверхности обоих плеч воспалительные очаги размером до 20 см. На левом бедре зреющий узел размером 7 см, болезненность по ВАШ — 90 мм (рисунок 55 а–в). Стадия узла I–II, симптом «блюдца» положителен, площадь поражения — 7 ладоней. Физикальный осмотр без особенностей.



а



б



в



г

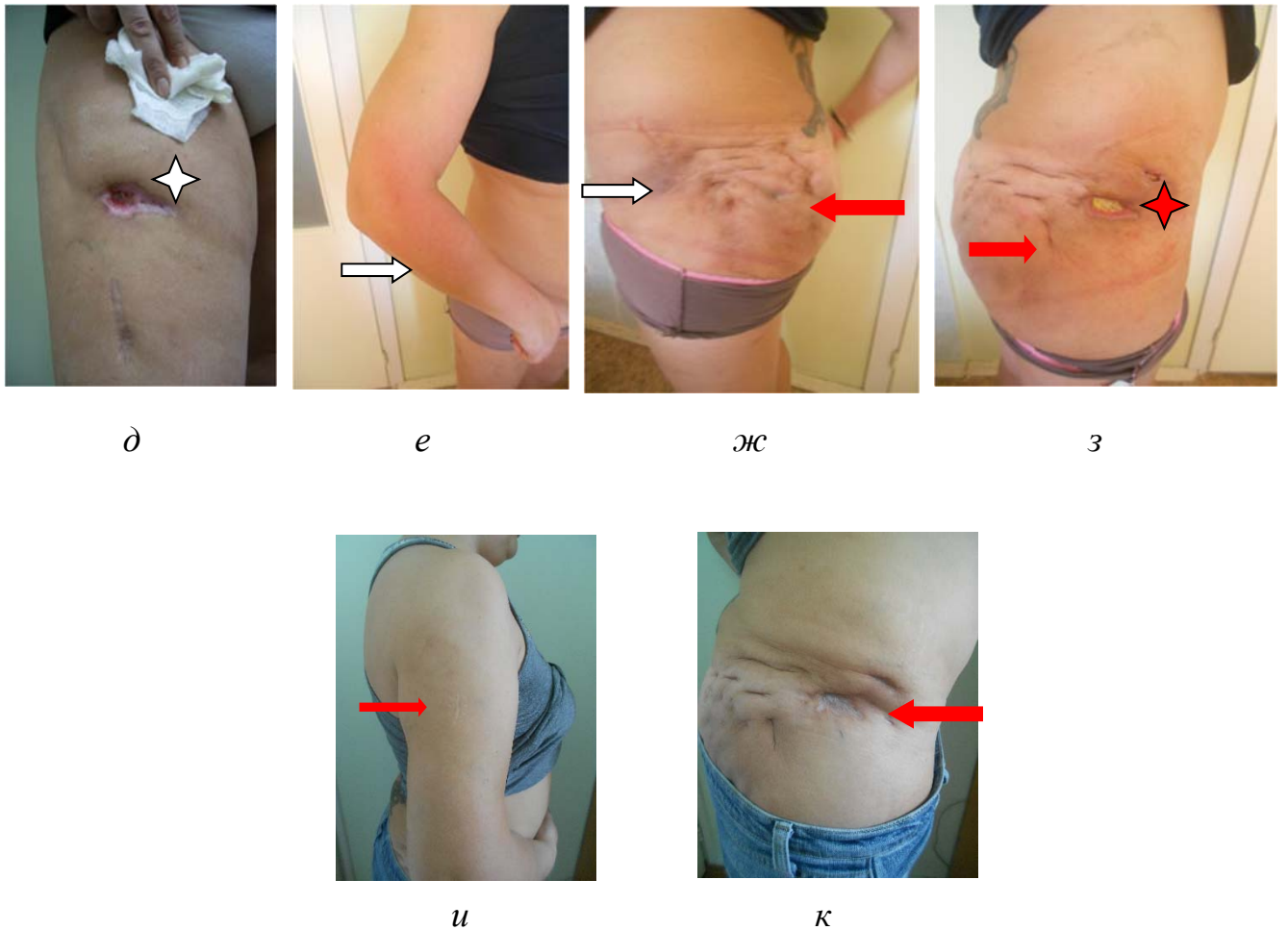


Рисунок 55. Больная М. с ИЛП со множественными резко болезненными (★) в стадиях I–II (⇒) уплотнениями, рубцами (→) и трофическим дефектом размером 3×7 см с истечением кремообразной массы (☆). Динамика клинических признаков ИЛП на фоне проводимой терапии: *а–в* — май 2011 г. до лечения: *а* — на медиальной поверхности правого плеча — воспалительные очаги диаметром 20 см в I стадии, *б* — на левом бедре узел во II стадии диаметром 7 см, болезненность по ВАШ — 90 мм, симптом «блюдца» положителен, *в* — на ягодицах множественные рубцы; *г–д* — сентябрь 2011 г. на фоне лечения метипредом 8 мг/сут и микофенолата мофетиллом 1,0 г/сут: *г* — на левой ягодице уплотнение во II стадии размером 6×9 см и множественные рубцы, *д* — на передней поверхности правого бедра трофический дефект 3×7 см с истечением кремообразной массы и рубцами; *е–з* — декабрь 2012 г. после терапии преднизолоном 10 мг/сут, этанерцептом 50 мг п/к один раз в нед и метотрексатом 15 мг/нед: *е* — на правом предплечье воспалительный очаг размером 8×15 см во II стадии ВАШ — 90 мм, *ж* и *з* — на ягодицах множественные рубцы, *з* — на правой ягодичной области трофический дефект размером 3×7 см, симптом «блюдца» положителен; *и, к* — июнь 2013 г., через 6 мес терапии адалимумабом 40 мг п/к один раз в 2 нед, преднизолоном 15 мг/сут и метотрексатом 15 мг/нед: *и* — на правом плече воспалительных уплотнений не выявлено, *к* — на левой ягодичной области множественные рубцы без признаков воспаления

Лабораторные данные крови: Нв 90 г/л, лейкоциты $16,6 \times 10^9$ /л, п/я 5%, с/я 70%, СОЭ 50 мм/час, ЛДГ 268 Ед/л, амилаза 57,2 ммоль/л, ферритин 164,6 мкг/л, креатинкиназа 387 Ед/л, γ -глобулины 26,56%, альбумины 48,21%, СРБ 134 мг/л, лептин 57,3 нг/мл, ФНО- α 13,36 пг/мл. Шкала активности составила 24 балла. Сывороточное содержание глюкозы, холестерина, трансаминаз, креатинина, общего белка, РФ, антител к ДНК, антинуклеарных антител, антинейтрофильных цитоплазматических антител, антистрептолизина О, криоглобулинов, С3с, С4с, IgG4, IgG и IgM антител к кардиолипину, α -1-антитрипсина — в пределах нормы. Проба Манту: папула 5 мм. При инструментальном обследовании патологии по органам не выявлено. При гистологическом исследовании биоптата кожи и ПЖК выявлена диффузная лейко-лимфоцитарная инфильтрация, единичные многоядерные клетки, очаги некроза и пролиферация липоцитов (рисунок 56 а, б).
 Диагноз: ИЛП Иф, III степень активности.

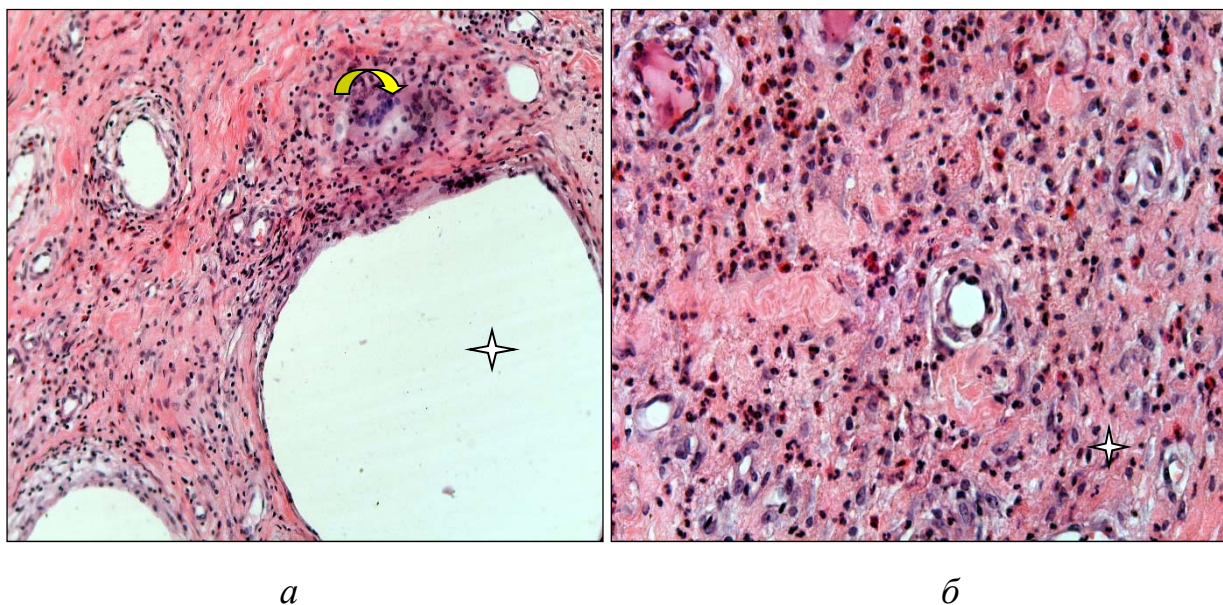


Рисунок 56. Подкожный узел пациентки М: а — кистозные образования (\star), гигантские многоядерные клетки (\curvearrowright); б — воспалительно-клеточный инфильтрат из лимфоцитов, лейкоцитов и эозинофилов, $\times 250$.
 Окраска гематоксилином и эозином

Назначенное лечение метипредом 8 мг/с, микофенолата мофетиллом 1,0 г/сут, НПВП, сосудистыми препаратами в сочетании с локальной терапией привело к

уменьшению частоты возникновения уплотнений и выраженности лихорадочного синдрома. В сентябре 2011 г. после инсоляции наблюдалось обострение процесса. Появились множественные резко болезненные очаги на верхних и нижних конечностях, повышение температуры тела до 39 °С. На передней поверхности правого бедра трофический дефект 3×7 см с истечением кремообразной массы (рисунок 56 г, д). Стадия узла II–III, симптом «блюдца» положителен, площадь поражения — 7,5 ладони. Лабораторное обследование крови выявило: Нв 91 г/л, лейкоциты $14,0 \times 10^9$ /л, СОЭ 53 мм/ч, γ -глобулины 23%, СРБ 90 мг/л, другие показатели в пределах нормальных значений. Проба Манту: папула 14 мм. Квантифероновый тест: ТВ antigen (A) 1,0 (<0,35), mitogen 8,9 (>0,35), NIL 0,1 ($\leq 8,0$) — положительный. Пациентка консультирована фтизиатром: учитывая длительное иммунопатологическое состояние, трактовка результатов туберкулезной диагностики и пробы на высвобождение γ -интерферона затруднительна. Однако проведенные обследования (КТ органов грудной клетки, УЗИ внутренних органов, посев мокроты и т.д.) позволяют исключить наличие активного туберкулеза или следов перенесенного туберкулеза органов дыхания. В связи с активностью основного заболевания доза метипреда увеличена до 20 мг/сут, микофенолата мофетила до 2 г/сут, что позволило нормализовать температуру тела и улучшить общее состояние.

В феврале 2012 г. прошла обследование в отделении ревматологии и клинической иммунологии городской академической клиники «Богенхаузен» (г. Мюнхен). В анализах крови: Нв 91 г/л, лейкоциты $11,2 \times 10^9$ /л, СОЭ 92 мм/ч (по Вестергрену), γ -глобулины 23%, альбумины 46,18%, СРБ 113,2 мг/л, α -1-антитрипсин 276 мг/дл (норма 90–200 мг/дл), ЛДГ 276 мг/дл (норма 90–200 мг/дл), другие показатели без патологии. Проведена повторная биопсия из индурированного очага на левом бедре и при гистологическом исследовании выявлены признаки ИЛП. Квантифероновый тест — положительный. Посев маслянистой массы из уплотнения не выявил роста микроорганизмов. Эхокардиография, УЗИ внутренних органов, КТ грудной клетки и органов

брюшной полости с использованием контрастных веществ патологии не выявили. В результате проведенного обследования диагноз ИЛП подтвержден. Рекомендации: преднизолон 40 мг/сут в течение 7 дней с последующим снижением дозы до 15 мг/сут, микофенолата мофетил 2 г/сут, изониазид 300 мг/сут в течение 8 мес, трамадол 20 капель 3 раза в день. В апреле 2012 г. при повторном обследовании в указанной клинике: Нв 103 г/л, лейкоциты $16,2 \times 10^9$ /л, СОЭ 65 мм/ч (по Вестергрену), СРБ 113,2 мг/л, АсТ 36 Ед/мл, АлТ 35 Ед/мл. К проводимой терапии впервые добавлен этанерцепт 50 мг/нед п/к с положительным эффектом. В течение 4 мес периодически возникали единичные уплотнения, температура тела не повышалась, площадь поражения — 2 ладони. В августе 2012 г. без видимой причины заболевание рецидивировало со множественными изъязвлениями (б) и лихорадочным синдромом. В октябре 2012 г. госпитализация в вышеуказанную клинику, диагноз тот же, продолжено лечение преднизолоном 40 мг/с в течение 7 дней с последующим снижением дозы до 10 мг/сут, этанерцептом 50 мг п/к один раз в нед, микофенолата мофетил заменен на метотрексат 15 мг/нед без эффекта.

В декабре 2012 г. госпитализирована в ФГБУ НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом ИЛП хронического течения, Иф (рисунок 55 е–з). ИМТ 25,11 кг/см. Стадия узла II–III, симптом «блюдца» положителен, площадь поражения — 9 ладоней. При обследовании: Нв 87г/л, СОЭ 94 мм/час, СРБ 40,9 мг/л, ЛДГ 654 мг/дл, АсТ 61,6 Ед/мл, АлТ 60,1 Ед/мл, лептин 69,2 нг/мл, ФНО- α 79,3 пг/мл. Шкала активности составила 28 баллов. Учитывая отсутствие эффекта от этанерцепта, впервые назначен адалимумаб 40 мг п/к один раз в 2 нед, доза преднизолона увеличена до 40 мг/сут в течение 7 дней с последующим снижением до 25 мг/сут в сочетании с метотрексатом 15 мг/нед. После двух введений адалимумаба отмечена нормализация температуры тела и регрессирование подкожных узлов. В течение 6 мес обострения заболевания не отмечалось (рисунок 55 и, к), выявлена тенденция к нормализации лабораторных показателей: Нв 105 г/л, СОЭ 28 мм/час, СРБ 8 мг/л, ЛДГ 234 мг/дл, АсТ 25,1 Ед/мл, АлТ 30,1 Ед/мл, лептин 31,4 нг/мл, ФНО- α 18,0 пг/мл. Однако через 5 мес (май 2013 г.) вновь

произошел рецидив заболевания, что потребовало изменения схемы применения адалимумаба на 40 мг 1 раз в 10 дней п/к. На фоне коррекции терапии состояние нормализовалось в течение 1 мес (регресс узлов, уменьшение болей в суставах). С октября 2013 г. по настоящее время проживает в Таиланде, продолжает терапию метипредом 4 мг/сут, в/м метотрексатом 15 мг/нед и адалимумабом 40 мг 1 раз в 10 дней. Обострение заболевания возникает 1 раз в год, когда приезжает в Москву, в коррекции терапии не нуждается.

Таким образом, в представленном наблюдении продемонстрирована трудность верификации диагноза ИЛП, торпидное течение заболевания и феномен «ускользания эффекта» ГИБП.

Клинический пример № 4. Не менее сложной для диагностики и курации является Мф. Мы наблюдали пациентку Б. 56 лет, которая поступила в ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой в декабре 2012 г. с диагнозом «панникулит». Жалобы на момент осмотра: распространенные болезненные уплотнения левого бедра, левой подключичной области, левого подреберья, подъем температуры до субфебрильных цифр, боль в околопупочной области живота, тошнота, жидкий стул до 3 раз в день.

Из анамнеза известно, что летом 2004 г. диагностирован флеботромбоз левой голени. В 2005 г. — множественные болезненные очаги гиперемии на голених, сопровождавшиеся субфебрилитетом, выставлен диагноз УЭ. Проводилась терапия ампициллином парентерально в суточной дозе 2 гр в течение 7 дней и ГК 15 мг/сут с отменой в течение 1 мес. В марте 2006 г. произошел рецидив УЭ. Лабораторные данные крови: СОЭ 8 мм/ч, Нв 129 г/л, лейкоциты $7,9 \times 10^9$ /л, п/я 1%, с/я 68%, лимфоциты 26%, СРБ 12 мг/л, РФ, ЛЕ-клетки, антистрептолизина О — отрицательно; лейкоцитурия до 12 в поле зрения. Возобновлена терапия ГК 10 мг/сут в течение 10 дней и нитроксолином 800 мг/сут в течение 7 дней, в/м бициллином 5 по 1,5 тыс Ед 1 раз в 3 нед в течение 3 мес. 5 декабря 2007 г. возникла острая боль в

околопупочной области, подъем температуры до 38 °С, болезненные узлы на нижних конечностях. При госпитализации по месту жительства диагностирован вероятный острый катаральный аппендицит. При аппендэктомии выявлен рыхлый периаппендикулярный инфильтрат, проведено дренирование брюшной полости. Однако боли в животе и субфебрилитет сохранялись. В анализах крови и мочи патологии не выявлено. Проводилась терапия антибактериальными препаратами (ампициллин в/м) 2,0 г/сут, гентамицин в/в 140 мг/сут). 18 декабря 2008 г. проведена ревизия раневого канала передней брюшной стенки правой подвздошной области, гнойное содержимое не получено. В июне 2009 г. — диффузный резко болезненный инфильтрат рубца правой подвздошной области, удалены нагноившиеся лигатуры. 19 декабря 2010 г. вновь возникли болезненные эритематозные узлы на нижних конечностях и впервые на передней брюшной стенке живота и правой ягодичной области, температура повысилась до 38 °С, появились боль в околопупочной области живота, тошнота и диарея. С целью уточнения диагноза госпитализирована по месту жительства с диагнозом «спаечная болезнь, рецидив УЭ». Лабораторный данные крови: Нв 120 г/л, СОЭ 40 мм/ч, лейкоциты $6,0 \times 10^9$ /л, п/я 1%, СРБ — отрицательный, биохимический анализ крови — без патологии. В анализе мочи — лейкоцитурия до 20–25 в поле зрения. В посевах мочи роста микрофлоры не выявлено. Неоднократные посева крови на стерильность показали, что роста микрофлоры не определяется. Проведено вскрытие, ревизия и дренирование уплотнения правой ягодичной области, а также терапия антибактериальными препаратами (ампициллин в/м 2,0 г/сут, гентамицин в/в 140 мг/сут, метрогил в/в 1 г/сут, доксициклин *per os* 300 мг/сут) — без эффекта. Состояние оставалось удовлетворительным, периодически повышалась температура до 38 °С, сохранялись эритематозные узлы на нижних конечностях и туловище, боли в суставах и в животе, диарея. В апреле 2011 г. проводится биопсия уплотнения левой боковой области брюшной стенки. При гистологическом обследовании — в собственно дерме и ПЖК множественные сливающиеся гранулемы с наличием гигантских клеток Туюна, ксантомных клеток и элементов неспецифического воспаления с очаговыми некрозами, васкулитами и некрозом.

Полученные результаты подтвердили ксантогранулематоз ПЖК — ненагнаивающийся гранулематозный Пн. Проведены инструментальные методы обследования (электрокардиограмма, КТ органов грудной клетки, эзофагогастродуоденоскопия пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, иригоскопия и т.д.). С целью уточнения диагноза и коррекции терапии госпитализирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в августе 2011 г. с жалобами на болезненные уплотнения нижних конечностей и туловища, миалгии и артралгии, повышение температуры тела 37,8 °С, периодическую тошноту и диарею, боль в животе. При осмотре состояние относительно удовлетворительное. Гиперстенического телосложения, рост 167 см, вес 95 кг. Распространенные множественные (6) болезненные (ВАШ 70 мм) II–III стадии уплотнения в области левого бедра, левой ягодичной и левой брюшной области. При последней локализации уплотнение было подкожным, размером 9×6 см. Площадь поражения — 5 ладоней, «блюдецобразный» симптом положителен, больше выражен на голених. В правой подвздошной и ягодичной областях — рубцы без признаков воспаления, размером 25 см и 17 см (рисунок 57). Артритов и ограничения движения в суставах не выявлено. Периферические лимфоузлы не увеличены. По системам без особенностей.

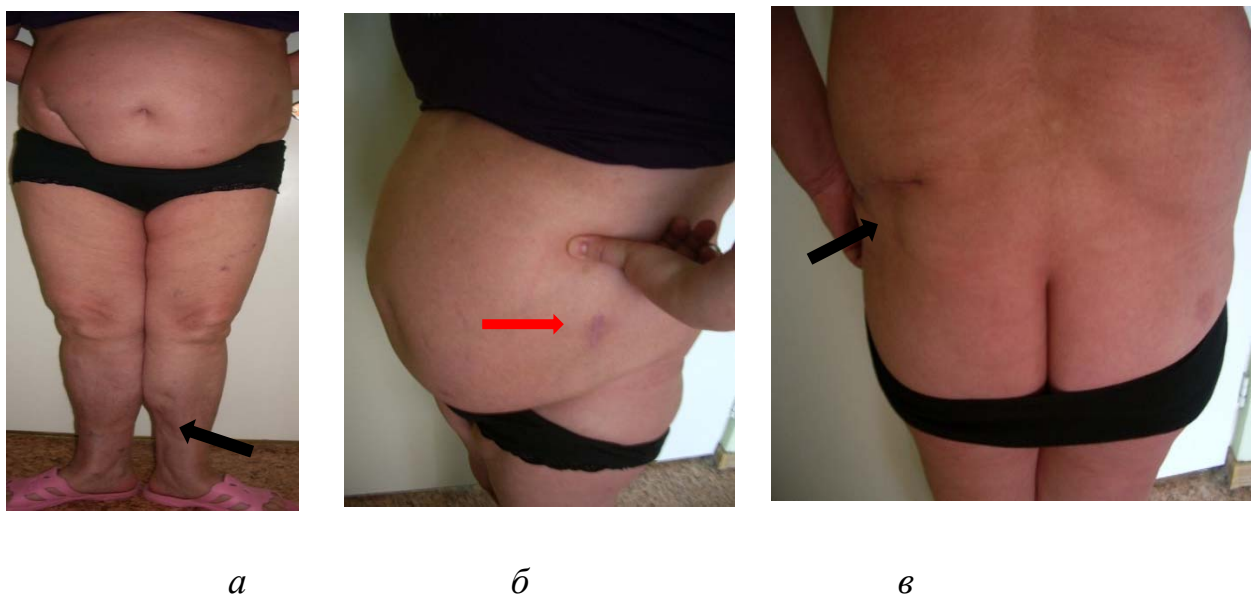


Рисунок 57. Больная Б. с диагнозом ИЛП, МФ, II степень активности: *а, в* — симптом «блюдца», *б* — подкожное уплотнение размером 9×6 см

Лабораторные данные крови: Нв 107 г/л, СОЭ 39 мм/час, СРБ 40,9 мг/л, АсТ 61,6 Ед/мл, АлТ 60,1 Ед/мл, лептин 43,2 нг/мл, ФНО- α 29,3 пг/мл. В анализах мочи — лейкоцитурия до 17 в поле зрения. Шкала активности составила 22 баллов, что соответствует II степени активности. Консультирована урологом, подтвержден диагноз хронический цистит, и эндокринологом, диагностирован сахарный диабет 2 типа в стадии субкомпенсации. Данные КТ органов брюшной полости позволили выявить жировую инфильтрацию печени, ограниченный инфильтрат левой брюшной стенки и неравномерное уплотнение мезентериума (рисунок 58 а). Позитронно-эмиссионная томография аномальных зон поглощения в мезентериуме не выявила (рисунок 58 б).

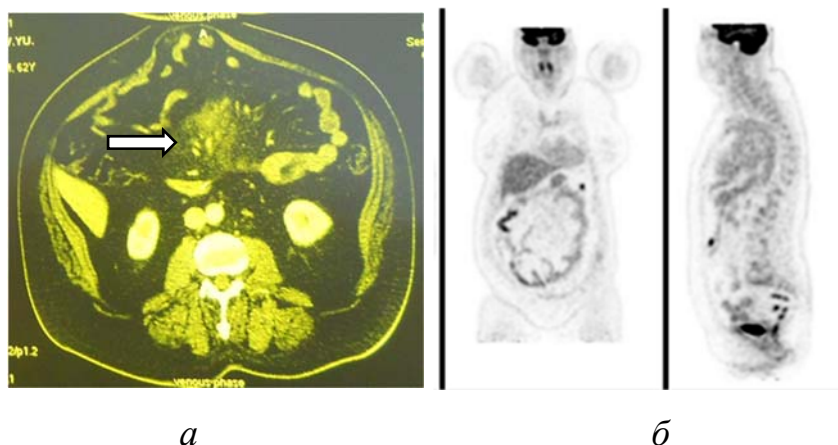


Рисунок 58. Инструментальные методы обследования: *а* — КТ органов брюшной полости с неравномерным уплотнением мезентериума (\Rightarrow), *б* — позитронно-эмиссионная томография туловища и головы

Таким образом, диагностирован ИЛП, Мф, II степень активности. Сопутствующие заболевания ограничивали использование средних доз ГК и цитостатических средств. В связи с этим назначено лечение преднизолоном 10 мг/сут и адалимумабом 40 мг подкожно 1 раз в нед на фоне специализированной терапии. В январе 2012 г. отмечено стойкое улучшение состояния — уменьшение болезненности (ВАШ 30 мм) и количества узлов (2), площади поражения (2 ладони), размер подкожного узла в левой области живота уменьшился до 9×7 см, регрессировали дизурические явления, снизилась воспалительная активность

заболевания (СОЭ 20 мм/ч, СРБ 6,2 мг/л, АсТ 31,3 Ед/мл, АлТ 27,4 Ед/мл, лептин 22,4 нг/мл, ФНО- α 9,6 пг/мл). Шкала активности составила 8 баллов, что соответствовало I степени активности и позволило снизить дозу ГК до 8 мг/сут. В течение 3 лет (2012–2014 гг.) проводилась терапия ГК в суточной дозе 4–8 мг и адалимумабом 40 мг 1 раз в нед, обострение заболевания не отмечалось. В 2015 г. по месту жительства лечение адалимумабом 40 мг 1 раз в нед было прекращено в связи с развитием ремиссии заболевания, продолжен прием ГК 4 мг/сут. В мае 2015 г. госпитализирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой по поводу жалоб на периодические боли в животе и подкожное уплотнение в левой области живота. Состояние на момент осмотра относительно удовлетворительное, гиперстенического телосложения (рост 167 см, вес 101 кг). На передней брюшной стенке подкожное умеренное (ВАШ боли 20 мм) уплотнение. Площадь поражения — 0,75 ладони (рисунок 59). По другим системам без особенностей.



a



б

Рисунок 59. Больная Б. с диагнозом ИЛП, Мф, I степень активности:
a — подкожное уплотнение размером 2×2 см, *б* — симптом «блюдца» (→), уплотнение во II стадии (⇔)

Лабораторные данные крови: Нв 107 г/л, СОЭ 17 мм/час, СРБ 6,4 мг/л, АсТ 24,1 Ед/мл, АлТ 41,5 Ед/мл, лептин 28,2 нг/мл, ФНО- α 8,48 пг/мл. Диагноз прежний. Учитывая минимальную шкалу активности (4 балла) рекомендовано увеличить дозу ГК до 8 мг/сут на 3 мес с последующим снижением до 6 мг/сут и азатиоприн 100 мг/сут. Состояние пациентки до декабря 2017 г. сохранялось без изменений. За последние 2 года наблюдения дважды отмечалось возникновение уплотнений в осенне-зимний период. Купирование обострения достигалось увеличением дозы ГК до 8 мг/сут в течение 4–5 мес и присоединением локальной терапии ГК на протяжении 3 мес. Больная продолжает лечение в амбулаторном режиме.

Таким образом, на фоне стандартной терапии РЗ (НПВП, болезнь-модифицирующая терапия, малые дозы ГК) отмечен полный регресс при Уф и Мф, частичный — при Бф и Иф. При динамическом обследовании данной когорты больных на фоне лечения в течение 6 лет наблюдается значимое уменьшение выраженности клинико-лабораторных показателей активности Пн, боли, площади поражения и функционального статуса, особенно у пациентов, получавших ГИБП в сочетании со стандартной терапией РЗ.

Интересно, что персонифицированный подход к назначению болезнь-модифицирующей терапии и ГИБП с учетом формы ИЛП позволил не только достичь высокой эффективности в отношении воспалительного процесса, но и избежать нежелательных явлений ГК и цитотоксиков, что позитивно повлияло на течение болезни. Учитывая небольшую численность группы пациентов, получивших ГИБП, можно сделать предварительное заключение о том, что назначение этой терапии оказывает позитивное влияние на клинико-лабораторные проявления ИЛП, но симптом «ускользания эффекта» требует дальнейшего изучения и подбора биологического препарата.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время ревматология уделяет большое внимание не только вопросам высокоэффективных методов лечения РЗ, но активно изучает и разрабатывает раннюю диагностику и дифференциальный диагноз. Одной из наиболее актуальных задач ревматологии является изучение особенностей течения и взаимовлияния Пн на РЗ. Проблемы диагностики Пн связаны в первую очередь с многообразием их клинических и патоморфологических форм, а также с отсутствием их единых критериев. Из-за выраженного клинического полиморфизма Пн и отсутствия специфического лечения пациенты обращаются к врачам различных специальностей. Это нередко приводит к позднему диагнозу и неадекватной курации этих больных.

Одной из задач настоящего исследования являлось определение частоты и структуры Пн у пациентов с РЗ, наблюдающихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в течение 10 лет. Согласно полученным результатам, 59,23% пациентов наблюдались более года у дерматологов, терапевтов, флебологов и т.д. по поводу диагноза УЭ или Пн. Ревматологическая патология была заподозрена только у 8,7% больных. Наши данные согласуются с результатом В. Kisacik и соавторов [152], которые наблюдали 78% пациентов с направительным диагнозом УЭ и 4% — РЗ.

На основании оценки информационной значимости тестов, направленных на верификацию диагноза Пн, нами впервые разработан алгоритм ранней диагностики и дифференциального диагноза, который состоит из трех этапов. Первый этап состоит из опроса, физикального осмотра и рутинного обследования, доступных в большинстве стационаров России. Для клинического подтверждения Пн была предложена клиническая оценка уплотнения, основанная на определении следующих показателей: распространенности, локализации, количестве, окраски и болезненности по ВАШ. Проводимые мероприятия I этапа позволили подтвердить

диагноз в 52% случаев при вторичной УЭ, ассоциированной с бета-гемолитическим стрептококком группы А, беременностью, аллергией и синдромом Лефгрена; липоидным некробиозом, эритемой Базена, Пн при РЗ, панкреатическом Пн, инфекционном и холодовом Пн. На II этапе у 48% больных для подтверждения диагноза применяли специализированные методы обследования в генетике, онкологии, гастроэнтерологии и т.д. Использование предложенной методики позволило верифицировать диагноз в 21% случаев при таких состояниях, как ЛДС, Пн при онкозаболеваниях и α -1-антитрипсиновой недостаточности, болезни Крона, ББ. В 27% случаев применяли исследования III этапа алгоритма, включавшие бронхоскопию, иммунохимию, биопсию кожи и ПЖК и/или околоушной железы, иммуногистохимию. На данном этапе подтверждены диагнозы саркоидоза, узелкового полиартериита, Пн-подобной Т-клеточной лимфомы, ИЛП (рисунки 2, 5, 6).

Таким образом, на основании разработанного нами алгоритма диагностики и дифференциального диагноза Пн при РЗ подтвержден в 20% случаев. Первенство поделили между собой саркоидоз и УЭ (27% и 26% соответственно). Установить нозологическую принадлежность Пн не представилось возможным у 1% больных. Интересные данные получены В. Kisacik с соавторами, которые подтвердили в 34,6% идиопатическую УЭ и в 65,4% вторичную УЭ, ассоциированную с ББ (в 37,4%), саркоидозом (15,9%), постстрептококковой инфекцией (8,4%) и РЗ (1,9%) [152]. По мнению других исследователей, преобладал диагноз УЭ, который обусловлен стрептококковой инфекцией [175, 195], туберкулезом и саркоидозом (по 10% соответственно) [175]. Авторы замечают, что в 41,1–62% случаев затруднительно установить причину развития УЭ [175, 195]. Возможно, полученные результаты связаны с дифференциально-диагностическим подходом и климатическими особенностями исследуемой группы больных.

В нашем исследовании только в 35% случаев совпадали направительный и окончательный диагнозы. Полученные результаты подтверждают актуальность и значимость изучаемой проблемы.

Согласно клинико-морфологической классификации Пн [216, 217, 142, 261] нами подтверждены два его вида — СПн и ЛПн, последний диагностировали в два раза реже. В исследовании в 94% случаев (400 больных) выявлен СПн, который был представлен УЭ, обусловленный в 41,75% случаев (167 пациентов) бактериально-вирусной инфекцией, в 36,25% (145 больных) — синдромом Лефгрена и в 23,6% (43 человека) — РЗ. Полученные данные согласуются с результатами других исследователей [152, 175, 195] и указывают на то, что необходим широкий диагностический поиск нозологической принадлежности данной патологии. Интересно, что и в нашей работе, и по данным других исследований, УЭ при РЗ была ассоциирована с СКВ, реактивным артритом, РА, АФС, болезнью Лайма и смешанным заболеванием соединительной ткани [46, 64, 184, 219, 240, 253].

В 5% случаев при СПн подтвержден эозинофильный фасциит. У большинства пациентов (42%) при этом виде Пн диагностирован поверхностный мигрирующий тромбофлебит, который проявляется erythema nodosum-like и является критериальным признаком ББ [1, 18, 252]. По данным Е. Alrsoy [71], erythema nodosum-like развивается у 15–78% пациентов с ББ. Однако другие авторы утверждают, что эритемоподобные изменения при ББ встречаются в 0,5–3,3% случаев [78, 248].

В работе мы не смогли подтвердить диагноз болезни Шегрена с УЭ ни у одного из четырех направленных больных. После проведенного комплексного обследования, согласно разработанному алгоритму ранней диагностики и дифференциального диагноза Пн, у этих пациентов верифицирован саркоидоз органов грудной клетки и околоушных желез. Ранее аналогичные результаты получены профессором В.И. Васильевым [13, 52]. Однако другие исследователи указывают на встречаемость в 1–3% случаев УЭ при болезни Шегрена [231, 267].

Для уточнения факторов риска развития УЭ, ассоциированной с вирусно-бактериальной инфекцией, Пн при РЗ и Пн при саркоидозе ВГЛУ и/или ткани легкого, впервые проведен сравнительный метаанализ между этими тремя

группами. Полученные результаты позволили выявить, что прогностическими факторами развития для постинфекционной УЭ являются симптом «цветения» синяка и повышенный показатель антистрептолизина О ($p < 0,005$). Критериями Пн с РЗ следует считать хроническое течение основного заболевания, II–III степень активности процесса, уплотнения во II стадии, симптом «блюдца» и суставной синдром ($p < 0,005$). Вероятность Пн, обусловленного саркоидозом, значимо возрастает при длительности заболевания до 1 года, II степени активности саркоидоза, подостром течении заболевания, поражении голеностопных суставов и высоком уровне СРБ ($p < 0,005$).

В исследовании впервые проанализирована большая когорта больных с ЛПн, включавшая 96 пациентов с ревматологической патологией, 80 — с ЛДС, 42 — с саркоидозом и прочими состояниями. Анализ данных, как и другие исследования [16, 91, 137, 217, 261], продемонстрировал, что ЛПн при РЗ встречается как в идиопатическом варианте (69,79%), так и в рамках СКВ (35%), ДМ (31%), РА (21%) и АФС (2%).

Таким образом, у пациентов с СПн преобладает УЭ, которая нечасто встречается при РЗ. Erythema nodosum-like при ББ является типичным представителем данного вида Пн при ревматологической патологии [71, 78, 104, 248, 252], что и подтверждается результатами работы. Исследование также показало, что ЛПн более характерен для РЗ.

Ежедневно ревматолог в своей практике наблюдает пациентов, которые отличаются по возрасту, полу, длительности заболевания и иным характеристикам. Доказано существование целого ряда РЗ, наиболее характерных для мужчин или свойственных в большей степени женщинам [2, 4, 12, 27, 42, 45, 99].

Единая точка зрения относительно влияния пола и возраста на характер течения, выраженность органной патологии и выживаемость больных Пн в настоящее время отсутствует. Согласно ряду исследований, Пн диагностируется у женщин в любом возрасте, но преимущественно в фертильном периоде в 3–47% случаев [15, 106, 245, 261]. Такой разброс в частоте можно объяснить небольшим

количеством работ, отсутствием исследований, посвященных изучению полового диморфизма, малочисленностью групп больных, коротким периодом наблюдения и пр.

Основываясь на собственных данных, можно отметить, что среди обследованных 687 больных с Пн преобладали женщины (соотношение мужчин и женщин: 1 : 8,2) в возрасте от 27 до 62 лет. У 139 больных РЗ с Пн чаще определялось у женщин (соотношение мужчин и женщин: 1 : 5,3) с дебютом заболевания в возрасте $40,44 \pm 14,97$ лет, длительностью заболевания до 1 года у 70 больных и до 5 лет — у 108. Интересным оказался тот факт, что при ЛПн женщины заболевали в более позднем возрасте ($44,23 \pm 14,98$ лет), чем при СПн ($35,46 \pm 12,04$ лет) ($p < 0,000001$). Ярким представителем ЛПн является ИЛП, при котором мужчины заболевали в 6,4 раза реже женщин (1 : 6,4). У данной когорты больных можно выделить два периода дебюта заболевания: в возрасте от 16 до 25 лет (16%) и от 46 до 60 лет (39%). Преобладание женщин и развитие заболевания в молодом возрасте также наблюдается при СКВ. Второй возрастной период совпадает с развитием дегенеративных изменений в суставах и идиопатических воспалительных миопатий, что позволяет обсуждать возможность участия эстрогенов в патогенезе ИЛП. Другие исследователи также указывают на развитие ИЛП преимущественно у женщин (1: 8) в возрасте от 30 до 60 лет [15, 106, 176, 245]. Е.В. Вербенко в своем исследовании показала, что длительность ИЛП у 7 мужчин составила от 1 нед до 10 лет, тогда как у 35 женщин (66%) — менее 12 мес и от 1 до 20 лет — у 18 (33,96%) [14, 15]. Наше исследование подтвердило полученные ранее результаты, которые указывают на то, что длительность заболевания не определяет особенность патологии и не может служить дифференциально-диагностическим критерием [15, 14, 106, 245]. Полученные факты подтверждают тенденцию Пн к хроническому рецидивирующему течению, что, вероятно, обусловлено неадекватной тактикой ведения данной когорты больных.

В середине XX в. обсуждалась теория о развитии ИЛП у женщин с повышенной массой тела [15, 145, 151, 264]. По нашим данным, иК был в 1,1 раза выше у женщин, чем у мужчин. Аналогичные результаты получены Е.В. Вербенко [14, 15]. Таким образом, мы не можем утверждать, что ИЛП обусловлен повышенной массой тела, но очевидно, что у этих больных имеется тенденция к повышенному иК.

В исследуемой работе не удалось выявить зависимости ИЛП от этнической принадлежности. Отмечена некоторая специфичность течения заболевания в зависимости от пола и формы ИЛП. По данным различных авторов, Мф чаще отмечается у мужчин, чем у женщин [147, 222]. Однако W.S. Mahafza с соавторами не выявили гендерных различий [164]. Наши данные совпадают с результатами других исследователей [147, 222] — у мужчин несколько чаще, чем у женщин выявлялась Мф, которая протекала с высокой температурной реакцией, количеством и болезненностью по ВАШ уплотнений. Однако полученные результаты не имели статистически значимых различий. У женщин в 100% случаев определялась Иф, повышение показателей воспалительной активности (СОЭ, СРБ, ФНО- α) и уровня лептина. В литературе нам не встретились работы, подробно рассматривающие Пн с позиции возраста и полового диморфизма.

В качестве пилотного фрагмента настоящего исследования мы изучили генетическую детерминированность СПн и ЛПн, которые были представлены УЭ и ИЛП. В группах пациентов с УЭ и ИЛП впервые выявлено значимое повышение частоты 19GG-генотипа по сравнению с контрольной группой. В литературе отсутствуют исследования по ассоциации 19A/G полиморфизма LEP гена с УЭ или ИЛП, а также данные по изучению ассоциаций LEP19A/G полиморфизма с Пн.

Повышенная частота 19GG полиморфизма гена LEP была обнаружена ранее у женщин с постменопаузальным остеопорозом [29]. Функции лептина осуществляются путем связывания с лептиновым рецептором (LEPR), генетические варианты которого ассоциированы с большим спектром фенотипов, включая ожирение [202], гиперлипидемию [251], диабет 2-го типа [197], рак

молочной железы [236] и фенотип, определяющий циркулирующие уровни воспалительных маркеров [270]. Пациентки с 19GG-генотипом имели средний показатель минеральной плотности костной ткани шейки бедра на 4% ниже по сравнению с носителями 19AA. Данный полиморфизм также не был связан ни с одним из антропометрических показателей.

Проведенные ранее исследования [136] показали, что G-аллель в гомозиготном состоянии был ассоциирован с более низкими уровнями лептина по сравнению с 19AA- и 19AG-генотипами.

В настоящем исследовании установлено, что частота A1A1 генотипа полиморфизма VNTR гена ИЛ-1RA была достоверно выше среди пациентов с УЭ, чем в группе контроля. В то же время M. Amoli и соавторы в своей работе [72] подобных ассоциаций не выявили. Полученные различия можно объяснить клинической гетерогенностью заболеваний, ассоциирующихся с УЭ.

С учетом комплекса патологических механизмов, участвующих в развитии УЭ, необходимы дальнейшие исследования для уточнения всех генных полиморфизмов других медиаторов, принимающих участие в иммунном и воспалительном ответе в патогенезе этого заболевания.

Анализ распределения частот (-174)G/C полиморфизма гена ИЛ-6 показал значимо более высокую частоту (-174)GC генотипа у пациентов группы УЭ по сравнению с контрольной группой. Наши данные сходны с результатами, полученными в исследовании A. Maver и соавторов [171]. Авторы изучали полиморфизмы каскада ИЛ и их эффект на предрасположенность к саркоидозу в популяции Словении. Исследование показало, что носители (-174C) аллеля гена ИЛ-6 имели повышенный риск развития саркоидоза. В работе K.E. McDougal с соавторами [173] были изучены 25 полиморфизмов 19 генов среди 659 пациентов с саркоидозом и аналогичной по количеству контрольной группой. Авторы не нашли значимых различий между больными европейцами или афроамериканцами и здоровым контролем.

ИЛ-6 является провоспалительным цитокином, который вызывает активацию и пролиферацию Т-клеток и принимает участие в образовании гранулемы. Повышенная концентрация этого цитокина обнаружена в образцах легких у пациентов с саркоидозом [178].

Таким образом, в настоящем исследовании впервые в России проведен генетический анализ роли полиморфизмов ряда медиаторов воспаления, ассоциированных с предрасположенностью к Пн. Целесообразно дальнейшее изучение всех функциональных вариантов генов разных локусов с целью подтверждения полученных результатов и уточнения механизмов, лежащих в основе генетической детерминированности Пн разной этиологии.

Рассмотрев структуру, половой диморфизм и генетическую детерминированность, мы проследили, как связаны между собой изменения систем и органов с воспалительной активностью РЗ с Пн. Работ, посвященных изучению связи Пн с выраженностью деструкции суставов, мышечным синдромом, поражения легких, кожного васкулита и т.д. в литературе мы не встретили. Клиническая картина дебюта Пн напоминает острый инфекционный процесс [15]. Заболевание начинается с повышения температуры тела, болей в суставах и мышцах, слабостью и т.д. На этом фоне возникают болезненные разного размера и локализации уплотнения [7, 10, 14–16, 47, 51, 59, 140, 145, 158, 172, 179, 209, 261]. В нашем исследовании Пн характеризовался умеренно болезненными по ВАШ ($43,45 \pm 27,17$ мм) множественными ($8,6 \pm 3,4$) уплотнениями с площадью поражения $3,8 \pm 2,41$ ладони, локализованными преимущественно на голенях (36,37% случаев). Поражение ПЖК сопровождалось в 77,43% случаев повышением температуры тела, в 68,7% — суставным синдромом, 59,15% — миалгиями и 28,82% — поражением легких в виде увеличения ВГЛУ и/или интерстициального легочного фиброза. Субфебрильная температура коррелировала со II стадией узла. У 566 пациентов (82,38%) выявлена Уф Пн.

Клиническая картина СПн и ЛПн в большинстве работ представлена в виде описания их вариантов [7, 10, 14–16, 75, 87, 91, 195, 216, 217, 142, 245]. В доступной

литературе не встретили ни одной публикации, посвященной сравнительному клиническому анализу видов Пн. В нашем исследовании 33 пациента (23,74%) имели черты как СПн, так и ЛПн, которые были представлены в рамках СКВ, РА и АФС. Анализ длительности верификации диагноза значимо различался ($p < 0,0004$) между СПн и ЛПн. Для подтверждения диагноза ЛПн чаще требовалось от 6 до 12 мес, тогда как для СПн — до 6 мес, что, вероятно, связано с клиническими особенностями видов Пн. Интересным оказался тот факт, что ЛПн значимо чаще развивался в холоднее время года, чем СПн. В клинической картине больных с СПн значимо чаще встречались симметричные множественные узлы небольшого размера, локализующиеся преимущественно по задней поверхности нижних и/или верхних конечностей. Среди пациентов с ЛПн в целом отмечена более яркая клиническая картина РЗ по сравнению с больными СПн. Полученные результаты, вероятно, обусловлены активностью заболевания и наличием ИЛП, ДМ и СКВ, которые составили основную нозологическую группу ЛПн. Для РЗ с ЛПн были характерны Бф, Иф и Мф, тогда как при СПн — Уф. Достоверно чаще у пациентов ЛПн выявлялось незначительное (≥ 5) количество уплотнений ($p < 0,003$) большого размера ($p < 0,0003$) за счет сливного характера ($p < 0,001$). На основе проведенного однофакторного корреляционного анализа можно утверждать, что для СПн при РЗ клинически значимыми являются афты или рубчики слизистой полости рта и/или половых органов, суставной синдром и локализация УЭ на нижних конечностях. Для ЛПн клинически значимыми были симптом «блюдца», локализация уплотнений на туловище и ягодичной области, рубцовые изменения и Бф.

Отдельно хотелось бы отметить значимость лабораторного и инструментального обследований, которые позволили подтвердить вид и вариант Пн при РЗ. В нашем исследовании, как и в других работах [7, 10, 14–16, 47, 64, 75, 84, 89, 123, 137], отмечено увеличение СОЭ в 70,83% случаев и СРБ — в 63,30%. Повышение уровней по РФ и АЦЦП было более характерным для пациентов с ЛПн, что ассоциировалось с диагнозом РА. Выявление АНФ-Нер2 было также значимо при ЛПн, чем при СПн. Частота выявления HLA В 5(1) была в 7,7 раза больше при

СПн, чем при ЛПн ($p < 0,003$). Полученный результат ожидаем, так как только при ББ встречается СПн. Мы впервые отметили увеличение ВГЛУ при этом заболевании, которое ассоциировалось с СПн, но различия были статистически незначимы ($p = 0,08$).

В ходе исследования было интересно уточнить клинико-лабораторные особенности Пн при РЗ и ИЛП. Нами впервые выделены общие черты изучаемых групп. Так, суммарная площадь поражения коррелировала с болезненностью по ВАШ, количеством уплотнений и со II стадией узла. Повышенные показатели СОЭ коррелировали с болезненностью по ВАШ и площадью поражения, а также уровнем СРБ ($p < 0,05$). Несмотря на сходства симптоматики Пн при РЗ и ИЛП, мы впервые выделили ряд различий. Так, у больных с Пн при РЗ наблюдались только три формы: Иф, Бф и Уф, с преобладанием последней (81,94%). Формы Пн имели свои клинические и лабораторные особенности. Уф характеризовалась обратной корреляцией с III степенью активности РЗ, количеством узлов больше 5 и соответствующей площадью поражения. При Бф выявлены значимые показатели площади поражения ($r = 0,44$) и высокой степени активности РЗ ($r = 0,30$). Только у трех больных (4,16%) в нашем исследовании выявлена Иф, которая наблюдалась при III степени активности основного заболевания. Аналогичных результатов в доступной литературе не выявлено.

Работы, посвященные изучению особенностям форм при ИЛП, немногочисленны [7, 14–16, 23, 47, 51, 70, 145]. Е.В. Вербенко выделила и охарактеризовала три формы: в 57% случаев Уф, в 38% — Бф и в 5% — Иф [14, 15]. Впервые Иф описал в 1938 г. М. Shaffera в виде конгломерата с флюктуацией с последующим его вскрытием и выделением пенистой массы [15]. Другие исследователи расценивали МПн как проявление системной формы ИЛП [158, 176, 179]. В нашем исследовании впервые подтвердили наличие четырех форм ИЛП: Уф (44,77%), Бф (14,92%), Иф (22,38%) и Мф (17,91%). Особый интерес представляет Мф, которая характеризуется неспецифическим поражением жировой ткани брыжейки кишечника, сальника, пред- и забрюшинной клетчатки

[144]. Верифицированную Мф наблюдали только у 12 пациентов, что подтверждает редкость этой патологии. В литературе с 1955 г. до настоящего времени имеется чуть более 230 описаний случаев МПн [34, 65, 97, 98, 135, 189, 222], хотя некоторые исследователи считают эти данные заниженными [186]. J.A. Nicholson и соавторы предположили, что пациенты с МПн составляют около 1% всего населения [186]. Большинство исследований показало, что МПн в три раза чаще встречается у мужчин [81, 135, 186, 193, 206, 229]. Однако в нашей работе мы наблюдали только 3 мужчин в возрасте 55 и 62 года. Вероятно, это обусловлено тем, что ИЛП чаще встречается у женщин [242]. Заболеваемость увеличивается с возрастом от 50 до 70 лет [65, 116]. Аналогичные результаты получены и в нашей работе.

У 6 пациентов (50%) отмечен повышенный ИК, который позволил диагностировать ожирение I–III степени, а у 2 (16,66%) — недостаток массы тела что может быть обусловлено возрастными эндокринологическими изменениями, на что ранее не указывалось в литературе.

При оценке клинической симптоматики Мф в зависимости от длительности заболевания каких-либо закономерностей не выявлено.

Течение Мф значительно варьирует от асимптомных вариантов (30–50%) [116] до широкого спектра проявлений [135, 186, 271]. В нашем исследовании у 8 больных были выявлены умеренно болезненные узлы с преимущественной локализацией на туловище и положительный симптом «блюдца», характерные для ИЛП [242]. У 5 пациентов с Мф кожная симптоматика отсутствовала.

В исследовании впервые представлены результаты метаанализа форм ИЛП, выявлены прогностические критерии (в виде отношения шансов) того или иного признака, по которому уже имелись статистические различия между группами. Так, для Уф прогностическим признаком развития данной формы являются множественные узлы (более 10). Для Бф — это повышение температуры тела, количество узлов меньше 5 и сливной характер узлов. Типичными прогностическими признаками для Иф являются изъязвление, небольшое

количество (до 5) узлов с образованием рубцов. Для Мф значимыми признаками были повышение температура тела, количество узлов меньше 5 с их изъязвлением.

Другой отличительной чертой Пн при РЗ и ИЛП является повышение температуры тела (до 41 С°) при последнем [7, 10, 14–16, 23, 47, 51, 59, 91, 112, 122, 137, 172, 257]. В нашем исследовании показана бóльшая частота лихорадочной реакции при ИЛП (71,64%), чем у пациентов с Пн при РЗ (44,44%) ($p < 0,005$). Важным представляется тот факт, что лихорадочная реакция тела ассоциировалась со стадией, количеством и болезненностью по ВАШ узла и формами заболевания. Так, повышение температуры тела зафиксировано при II и III стадии множественными (более 6) болезненными (ВАШ $58,02 \pm 32,88$ см) узлами. У всех пациентов (100%) с Бф и Мф выявлен этот симптом, тогда как при Уф только у 10 больных (33,33%) ($p < 0,005$). Таким образом, лихорадочная реакция является прогностическим признаком ИЛП, определяющим характер течения, терапевтический подход и прогноз заболевания.

Третьем различием Пн при РЗ и ИЛП следует считать вовлечение в воспалительный процесс органов и систем. Значимо чаще при Пн с РЗ выявляли суставной и миастенический синдромы, чем при ИЛП ($p < 0,005$). Только у пациентов с Пн при РЗ показаны язвенные поражения слизистых рта и носа (25%) и кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, ливедо-ангиит, капилляриты) (59,72%) ($p < 0,00002$). Полученные данные могут служить диагностическими признаками на I этапе дифференциального алгоритма, которые позволяют спрогнозировать адекватное обследование для подтверждения того или иного варианта Пн.

Несмотря на то что Пн, в том числе ИЛП, относится к системным поражениям соединительной ткани, в литературе практически отсутствуют данные о диагностической значимости клинических и лабораторных исследований, в частности о состоянии провоспалительных цитокинов, жирового обмена и о ферментативной активности. Согласно литературным данным, показатели воспалительной активности не имеют специфического характера и отличаются

вариабельностью [7, 10, 14–16, 23, 51, 110, 140, 145, 158, 172, 179, 209, 257]. Многие исследователи указывают на повышение СОЭ и СРБ при ИЛП [7, 10, 14–16, 51, 145, 172, 182, 257]. Е.В. Вербенко показано, что повышение СОЭ — это постоянный признак ИЛП [14–16]. Мы проследили, как связаны эти показатели у больных с Пн при РЗ и ИЛП. Оказалось, что показатели СОЭ мало различались в изучаемых группах: у 51 больного (70,83%) со средним значением $26,15 \pm 16,20$ мм/ч при Пн с РЗ и у 41 пациента (61,19%) с $29,04 \pm 16,33$ мм/ч при ИЛП. Статистически значимым являлось повышение СРБ, которое превалировало при ИЛП ($p < 0,0002$). Нами проанализирована связь СОЭ и СРБ с формами ИЛП и показано, что при Бф и Иф эти показатели в три раза превышали норму. Эти данные были значимо выше, чем при Мф ($p < 0,0005$ и $p < 0,02$ соответственно). Аналогичный результат при Мф получен Р.М. Ginsburg [127]. Таким образом, СРБ можно рассматривать как четвертый отличительный признак Пн при РЗ и ИЛП.

В литературе описаны единичные случаи анемии, обусловленной хроническим воспалением [14–16, 102, 144], гипоальбуминемии [14–16, 116] и экспрессии IgG4 при МПн [65]. В нашем исследовании у пациентов с Пн при РЗ и ИЛП не отмечено значимой анемии и не выявлено продукции IgG4 ни у одного больного.

В современной литературе активно обсуждается роль ИЛ и адипокинов в патогенезе РЗ [38, 40, 41, 53, 56, 78, 120, 172, 232]. Так, в работе Е.А. Стребковой с соавторами [56] показано, что уменьшение выраженности воспаления, снижение уровня СРБ ($p = 0,07$), лептина ($p = 0,05$), ИЛ-6 ($p < 0,05$) было обусловлено снижением массы тела более чем на 10% у больных с остеоартритом. Лептин влияет на гиперпродукцию ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- α [41, 169], последний расценивается как ключевой цитокин, участвующий в развитии Пн [140, 232]. Однако К.W. Shwin считает, что в развитии Пн активное участие принимает не только ФНО- α , но и ИЛ-1b, ИЛ-18 и интерферон-I-типа [232]. В работе Y.Y. Zhang с соавторами [270] было показано, что генетическая вариабельность лептинового рецептора ассоциирована с уровнями фибриногена и СРБ в сыворотке крови. Нами выявлено, что из 687

пациентов с Пн уровень лептина был повышен в 50,35% случаев, тогда как продукция ФНО- α — только в 34,54%. При анализе динамики этих показателей в зависимости от вида Пн оказалось, что среди пациентов с ЛПн число больных с повышенной продукцией ФНО- α и лептина было в два раза больше такового с СПн ($p < 0,05$ и $p < 0,003$ соответственно). Полученные результаты подтвердили, что ЛПн является активным системным воспалительным процессом, поражающим ПЖК и требующим назначения адекватной терапии ГК, а также, вероятно, цитотоксиков. При оценке различий между Пн при РЗ и ИЛП не выявлено значимых отличий по лептину и ФНО- α , хотя последний имел несколько более высокий параметр продукции у больных с ИЛП. Тем не менее в группе больных с Пн при РЗ уровни лептина и ФНО- α коррелировали с активностью высокой степени ($r = 0,05$, $r = 0,47$ и $r = 0,34$ соответственно). Показатели лептина коррелировали с площадью поражения ($r = 0,63$) и Бф ($r = 0,42$). Обратная корреляция содержания лептина зафиксирована с Уф ($r = -0,35$) и низкой степенью активности ($r = -0,44$). При ИЛП концентрация ФНО- α коррелировала с СРБ ($r = 0,32$, $p < 0,05$), со II стадией узла ($r = 0,41$, $p < 0,05$) и с уровнем лептина ($r = 0,28$, $p < 0,05$) и имела обратную корреляцию с количеством узлов ($r = -0,24$, $p < 0,05$). Повышенный уровень лептина (52,23%) имел прямую корреляцию с ИМТ ($r = 0,46$, $p < 0,05$), площадью поражения ($r = 0,31$, $p < 0,05$), концентрацией СРБ ($r = 0,36$, $p < 0,05$) и обратную — с количеством узлов ($r = -0,33$, $p < 0,05$). В литературе мы не встретили подобных исследований. Таким образом, полученные данные подтверждают участие ФНО- α и лептина в патогенезе развития Пн, что согласуется с мнением других исследователей [140, 232] о целесообразности включения в комплекс терапии ГИБП анти-ФНО- α . Однако требуется дальнейшее изучение этой проблемы на большей когорте больных.

Верификация диагноза Пн, особенно вариантов ЛПн, является трудной задачей, требующей проведения гистоморфологического исследования. Ряд авторов считают необоснованным проведение биопсии при наличии типичной клинической и инструментально-лабораторной симптоматики, например у больных с СПн, в частности с синдромом Лефгрена [134, 150, 204]. Кроме того,

наличие признаков гранулематозного воспаления в биоптате отнюдь не является специфичным для саркоидоза и может наблюдаться при других нозологиях (туберкулез, микобактериозы, микозы, пневмокониозы и т.д.). Неоднозначны мнения по поводу целесообразности проведения биопсии брыжейки тонкого кишечника при Мф ИЛП не только из-за плохого доступа, но и из-за развития побочных реакций после этой процедуры. Одни авторы считают, что для подтверждения диагноза биопсия необходима [135, 173]. Другие исследователи полагают, что описанная КТ-симптоматика не встречается при других мезентериальных поражениях, таких как липомы, липосаркомы, лимфомы или мезентериальный карциноматоз [101, 110, 125].

В нашем исследовании впервые представлен сравнительный анализ результатов морфологического исследования биоптатов СПн при УЭ, ассоциированной со стрептококковой инфекцией, СКВ и erythema nodosum-like при ББ, а также ЛПн при ИЛП, СКВ, ДМ и лимфопролиферативными заболеваниями. По данным различных авторов, при гистологическом исследовании биоптата кожи и ПЖК выделяют три стадии: островоспалительную, липофагическую и фиброзную [58, 106, 252]. Проведенное исследование у данной группы больных подтвердило три морфологические стадии, которые соответствовали клиническим стадиям узла. С. Demirkesen с соавторами показали морфологические различия между УЭ, ББ и узловатым васкулитом [104]. Наше наблюдение впервые показало различия между УЭ, ББ, СКВ и ИЛП, при этом каждый вариант Пн имел свои особенности. Так, наличие деструктивных васкулитов типично для СКВ, а вовлечение венозного русла с микротромбозами и наличием лейкоцитарной инфильтрацией с лейкоцитоклазией характерно для erythema nodosum-like в рамках ББ. Последний факт согласуется с тем, что ББ является системным лейкоцитокластическим васкулитом [243]. Тромбозы артерий и вен часто приводят к развитию различных осложнений при этом заболевании, вплоть до инвалидизации.

Морфологическая картина ИЛП представлена во многих работах и характеризуется выраженным воспалением долек клетчатки с фокусами липонекроза, лимфоцитами, лейкоцитами и гистиоцитами, присутствием эозинофилов и гигантских многоядерных клеток [14, 252, 261]. Выполненное исследование показало, что при ИЛП определяются продуктивные и продуктивно-деструктивные васкулиты у большинства пациентов (64,5%). В исходе патологического процесса развивался склероз. У 14 больных были обнаружены гранулемоподобные гистиоцитарные структуры в дольках подкожной клетчатки. Мы впервые на графике форест-плот представили прогностическую значимость (в виде ОШ) того или иного морфологического признака, по которому уже есть статистические различия между группами. Так, для Уф прогностическим признаком являлись лимфоцитарные инфильтраты с примесью эозинофилов ($p < 0,005$). Для Бф было типично наличие лейкоцитарных инфильтратов с преобладанием нейтрофилов ($p < 0,005$). При Иф характерно выявление нейтрофильных лейкоцитов в инфильтратах ($p < 0,005$). Для Мф морфологическим прогностическим признаком являлись полиморфно-клеточные инфильтраты с наличием нейтрофилов и эозинофилов ($p < 0,005$), что характерно для минимальной выраженности воспаления.

Гистологические особенности Пн при ДМ изучены мало. Наблюдение О. Ishikawa и соавторов [143] описывает цитотоксический инфильтрат с лимфоцитами, эпителиоидными и плазматическими клетками в жировой ткани с различной степенью его альтерации и фиброза. А. Santos-Briz и соавторы [226] представили у 18 пациентов с ДМ аналогичную морфологическую картину с гиалиновым некрозом жировой дольки и кальцификации. В нашей работе гистологическая картина 5 пациентов с ДМ и 7 с СКВ характеризовалась скудной лейко-лимфоцитарной инфильтрацией, расширением соединительнотканых септ, наличием единичных многоядерных клеток и очагов некроза с пролиферацией липоцитов, что соответствует картине ЛПн.

Особую группу в нашем исследовании составили 7 пациентов, направленных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом «панникулит» и «узловатая эритема». Анализ морфологических и гистохимических изменений позволил подтвердить диагноз «панникулитоподобная Т-клеточная лимфома». Морфологическое и иммуногистохимическое исследования являются основными диагностическими методами для верификации этого диагноза [19].

Таким образом, анализируя морфологическую картину ПЖК, необходимо в первую очередь обращать внимание на преимущественную локализацию патологических изменений (в септах или дольках ПЖК), наличие или отсутствие васкулита и характер инфильтрата. Обычно кожа при Пн интактна или имеет минимальные изменения по типу реактивных. СПн характерен преимущественно для пациентов с постинфекционной УЭ и СКВ, при этом изменения умеренно выражены. Волчаночный процесс характеризуется наличием продуктивного и продуктивно-деструктивного васкулита с фибриноидным некрозом стенок. Вовлечение в патологический процесс венозного русла с наличием микротромбов, а также выраженного лейкоцитарного инфильтрата с лейкоцитоклазией указывают на возможность наличия у больного ББ. ИЛП может протекать стадийно и в зависимости от этого в биоптатах присутствуют морфологические признаки островоспалительной, гистиоцитарной или фибропластической фазы формирования узла. Следует особо отметить больных с массивной лимфоцитарной инфильтрацией кожи и лобулярными изменениями ПЖК без васкулита, в биоптате которых обнаруживаются разнообразные морфологические изменения с полиморфным клеточным инфильтратом и клеточной атипией. Этим больным необходимо проведение иммуногистохимического исследования для исключения или выявления лимфопролиферативного заболевания.

В публикациях последних лет некоторые зарубежные авторы подвергают сомнению нозологическую самостоятельность ИЛП, мотивируя это тем, что при проведении дополнительных обследований 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 Пн и др.) [194, 260]. При всей своей целесообразности подобный подход является преждевременным. Представленные исследования были опубликованы в 1985 г. [194] и 1998 г. [260], за последние 20 лет мы не встретили в доступной литературе аналогичных исследований. Возникает вопрос в достоверности первично диагностированного ИЛП в 1968–1978 гг., поскольку тогда отсутствовали многие методы лабораторного и инструментального обследования, доступные в настоящее время.

В нашем исследовании в течение 10 лет диагноз ИЛП поставлен 67 из 687 больных. При аналогичной длительности наблюдения (с 1965 по 1975 г.) Пн Вебера — Крисчена (синоним ИЛП) диагностирован у 60 пациентов [14, 15]. Безусловно, диагностика ИЛП и его форм представляет большие трудности. Аналогичного мнения придерживается В.И. Чиссов [54] при дифференциальном диагнозе МПн, когда приходится исключать разнообразный спектр онкологических, лимфопролиферативных и других заболеваний [81, 101, 174, 242].

Современная клиническая практика (в том числе наш собственный опыт) свидетельствует о том, что у пациентов с вышеописанной клинической симптоматикой ИЛП в ряде случаев практически невозможно установить причину болезни даже с применением всех доступных методов исследования. Не подлежит сомнению факт, что разработка и внедрение новых высокотехнологичных методик обследования больных позволят в будущем верифицировать причину Пн значительно чаще, чем в настоящее время.

Анализ полученных данных позволил констатировать, что Пн имеет сходную клиническую симптоматику с РЗ. S. Federici с соавторами предлагают относить Пн, т.е. нейтрофильный Пн, УЭ и другие Пн, которые ассоциированы с липодистрофией, к протеасомным мультифакторным АВЗ (таблица 1) [114]. При некоторых АВЗ, например семейном холодном аутовоспалительном синдроме или семейной холодной крапивнице, провоцирующим фактором развития лихорадки

является воздействие холода [30, 49]. В нашем исследовании у 40 пациентов (59,70%) ИЛП развился в холодное время года (с сентября по март). В доступной литературе нам не встретились работы, подробно рассматривающие общие клинические характеристики АВЗ с Пн, в частности с ИЛП. Ведущими клиническими признаками АВЗ являются:

- наличие одного мутантного гена, генов-«модификаторов» течения заболевания, мутации которых меняют течение заболевания (утяжеляют или ослабляют его);

- основное звено патогенеза — гиперактивация систем естественного (антиген неспецифического) иммунитета;

- ведущий медиатор воспаления — ИЛ-1 β ; сывороточного амилоида А и др., лейкоцитоз с нейтрофилезом;

- суставной синдром и миалгии с гиперпродукцией острофазовых реактантов — СРБ [30].

Проведенное исследование позволило установить ассоциации полиморфизма 19A/G гена LEP ИЛ-1РА, ИЛ-6 среди больных СПн ,т.е. при УЭ и ЛПн при ИЛП. В 68,7% случаев Пн выявлен суставной синдром, причем в 46,26% — при ИЛП. Поражение мышц при Пн имело место у четверти больных, что сопоставимо с возникновением этого симптома при АВЗ. Так, например, при синдроме периодической лихорадки, ассоциированной с рецепторами к ФНО (TRAPS), отмечаются распространенные мигрирующие миалгии, а при криопирин-ассоциированных периодических синдромах (семейной холодовой аутовоспалительный синдром или семейная холодовая крапивница, синдром Макла — Уэллса и хронический младенческий нервнокожноартикулярный синдром или младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (FCAS/MWS/CINCA-NOMID)) — не характерны [30, 49, 57, 119, 214]. При АВЗ возможно развитие амилоидоза, однако при протеасомных болезнях это не выявляется. В нашем исследовании мы не наблюдали ни одного случая развития амилоидоза.

Таким образом, АВЗ — модель для расшифровки механизмов системного воспаления с точно установленной причиной в виде мутации одного гена. Поэтому изучение АВЗ может способствовать лучшему пониманию таких широко распространенных заболеваний, как хронические артриты, подагра, Пн, хронические воспалительные заболевания кишечника и др. Интересно отметить, что выявленные сходства Пн, а именно ИЛП с АВЗ и, в частности, с протеасомными болезнями, могут быть связаны с дефектом протеасом и носить менее выраженный характер. Накопление знаний о развитии ИЛП будет способствовать лучшему пониманию механизмов их возникновения и, соответственно, более успешному их лечению и профилактике.

При изучении характера болезни и решении терапевтических вопросов возникает необходимость в уточнении и градации активности патологического процесса при РЗ. От степени активности зависят выбор препарата и его дозы, продолжительность лечения, оценка эффективности терапии и т.д. Определение степени активности, которое в традиционном для ревматолога понимании отражает в первую очередь воспалительные реакции, представляет большие трудности [26, 43, 55, 187]. Для определения уровня активности заболевания рекомендуют использовать суммарные индексы, включающие показатели клинических и лабораторных параметров. Индекс активности при РЗ является неотъемлемым компонентом при проведении клинических исследований и позволяют оценить эффективность лечения в течение определенного временного промежутка. Достаточно сложно определить активность заболевания на протяжении всего периода болезни ввиду частых и иногда непродолжительных колебаний активности [26, 43, 55, 186]. Однако ни один из клинических и/или лабораторных признаков сам по себе не позволяет достоверно определить уровень активности патологического процесса в целом и не может считаться единственным ее критерием. Поэтому воспалительная активность оценивается по совокупности признаков, которые принято объединять в составе суммарных индексов.

В настоящий момент ни одна из существующих систем оценки активности заболевания не является общепринятой. Отсутствие золотого стандарта объясняется неоднородностью подходов к оценке активного органного поражения, возможностью существования скрытых изменений [20, 26, 43, 55, 67, 128, 186, 234, 250].

Анализ нашего материала позволил определить клинические признаки, коррелирующие с отдельно взятыми параметрами активности ИЛП. Такое деление ИЛП по степени активности представляется в определенной степени условным и во многом зависит не только от наличия тех или иных клинико-лабораторных параметров болезни, но и от опыта врача. Следует подчеркнуть, что термин «активность ИЛП» относится к обратимым нарушениям, в то время как необратимые изменения рассматриваются как повреждение.

Таким образом, предложенная нами шкала активности позволит:

- отмечать только симптомы, связанные с активностью ИЛП, а не вызванные повреждением, инфекцией, тромбозом (в отсутствие воспалительного процесса) или другими состояниями;

- оценивать симптомы ИЛП, имеющиеся в течение 6 мес до момента обследования;

- решать вопросы, связанные с назначением той или иной терапии, доз, схем лечения и т.п.

При возникновении трудностей в дифференцировке имеющихся проявлений ИЛП от других заболеваний решение принимает врач, основываясь на своем опыте и балансе вероятностей.

Таким образом, предложенная шкала активности ИЛП имеет определенные ограничения, обусловленные редкостью патологии и отсутствием валидированных инструментов для оценки изменений патологического процесса. Требуются дальнейшие исследования и, возможно, поиск новых параметров.

В современной литературе проблема лечения Пн окончательно не разработана и решается в основном эмпирически с учетом терапии основного

заболевания. Нами была сформулирована цель лечения Пн — достижение ремиссии или по меньшей мере сокращение длительности и снижение выраженности воспалительного процесса. Большинство лекарственных средств, которые применяются в ревматологии для лечения системных воспалительных заболеваний эффективно влияют на проявления Пн при Дм [75, 89, 212, 220], СКВ [208, 211, 270] и т.д. В нашей работе 139 пациентов (100%) получали терапию в зависимости от активности основного заболевания и шкалы активности при ИЛП. Мы впервые показали, что пациентам с Пн при РЗ потребовалось назначение терапии ГК в 41,66% случаев, НПВП — в 38,88%, цитостатиками — в 44,44% и ГИБП — 8,33%, преимущественно ритуксимабом — в 83,33%. Анализ на момент включения больных в исследование показал, что в 50% случаев адекватная терапия заболевания не проводилась.

В литературе дискуссионной проблемой считается терапевтический подход к ИЛП. Многие исследователи при описаниях случаев применяли большинство препаратов, используемых в ревматологической практике, в отношении Уф или Бф ИЛП [7, 10, 15, 99, 151, 182, 244]. В нашем исследовании терапия больным с ИЛП проводилась в соответствии с предложенной шкалой активности. Согласно представленному анализу, I степень активности чаще наблюдалась у больных с Мф и Уф ($p=0,003$), тогда как III степень активности — Иф и Бф ($p=0,000001$). Полученные результаты позволили констатировать, что при Уф потребовалось преимущественно назначение гидроксихлорахина 25 пациентам (83,33%), ГК — 17 (56,66%) и цитостатиков — 5 (16,66%).

Наибольшие трудности в исследовании были с назначением препаратов при Мф, Бф и Иф. При Мф использовали ГК (9 пациентов, 75%) и сульфасалазин (8 пациентов, 66,66%), в единичных случаях — циклофосфан и метотрексат, что позволило добиться значительного улучшения в 50% случаев, улучшения состояния — в 25%, отсутствие эффекта или ухудшение состояния наблюдалось в 25%. Аналогичные случаи клинического улучшения после применения ГК [101, 135, 206], циклофосфана [86], метотрексата [224] отмечают другие исследователи.

Хирургическое вмешательство при Мф считается нецелесообразным [101, 135] за исключением острой патологии кишечника [86] или для проведения биопсии сальника [135]. В нашем исследовании через 6 мес терапевтический эффект отмечен у 6 больных Мф ИЛП. Одной пациентке назначена терапия адалимумабом в связи с сохраняющейся активностью заболевания. Через полгода лечения наблюдали стабилизацию кожной симптоматики и уменьшение размеров уплотнений в брюшной полости.

Наибольшее количество наблюдений за пациентами с Бф принадлежит Е.В. Вербенко [14, 15]. У 25 пациентов проводилась терапия ГК в суточной дозе 30 мг/сут с постепенным снижением дозы до отмены через 6–8 нед и метотрексат по 5 мг/нед, что позволило отметить в 70% случаев положительный терапевтический эффект. В анализируемом исследовании все пациенты с Бф принимали ГК и в 90% случаев цитостатики, преимущественно азатиоприн (40%). Проводимая терапия дала положительный результат у 6 пациентов (60%), отсутствовал эффект и ухудшилось состояние у 4 (40%), в связи с этим одной пациентке проведен курс ГИБП — ритуксимаба. Успешное применение инфликсимаба у пациента с Мф ИЛП, рефрактерного к терапии ГК и циклоспарина, представила J. Miranda-Bautista [179].

Летальный исход зафиксирован у 5 больных с Бф и Мф от синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, печеночной недостаточности и желудочного кровотечения. Полученные результаты показывают агрессивность и торпидность течения этих форм. Несмотря на, казалось бы, незначительную выраженность клинической и лабораторной симптоматики при Мф и Бф следует проводить активную ГК и цитостатическую терапию.

Большие трудности возникают при лечении Иф ИЛП. Как свидетельствуют данные литературы [15, 14, 51, 101] и наш собственный опыт, в отличие от острой хирургической гнойной инфекции, иссечение очага и эвакуация содержимого к излечению не приводят и целесообразны лишь при наличии симптомов,

обусловленных компрессией близлежащих сосудов и периферических нервов. Учитывая отсутствие инфекционного очага, микробиологическое исследование отделяемого не дает клинически значимых положительных результатов. Следовательно, антибактериальная терапия в этих случаях не показана. В то же время при данной форме даже лечение большими дозами ГК в сочетании с цитостатиками далеко не всегда приводит к успеху.

Учитывая предполагаемую ключевую патогенетическую роль провоспалительных цитокинов, в первую очередь ФНО- α , имеются веские основания полагать, что ингибция последнего с помощью моноклональных антител могла бы оказать большее влияние на течение иммунопатологического процесса при ИЛП по сравнению с терапией ГК и цитостатическими препаратами. В настоящее время в зарубежной литературе представлено 4 случая успешного применения ингибиторов ФНО- α при ИЛП [68, 70, 155, 172]. Мы впервые применили у 6 пациентов с Иф ГИБП в дозах и схемах, разработанных при РЗ: этанерцепт (1 пациент), адалимумаб (2 пациента), абатацепт (2 пациента) и тофацитиниб (1 пациент). Последний препарат был назначен в связи с перспективным эффектом при протеасомных болезнях с признаками Пн [57]. Другие исследователи сообщили о применении этанерцепта в дозе 25 мг подкожно 2 раза в нед, что позволило стабилизировать прогрессирование заболевания [155]. Иные авторы считают более оправданным применение инфликсимаба [172]. А.Ф. Alexis с соавторами свидетельствуют о том, что анти-ФНО α терапия может быть эффективной при лечении многих вариантов Пн [68]. Однако имеются и противоположные мнения [84].

В нашем исследовании впервые отметили через 4 мес феномен «ускользания эффекта» от применения ГИБП, что потребовало перевода на другой биологический препарат. Так, этанерцепт был заменен на адалимумаб с довольно быстрым ответом на терапию. Известно, что основанием для различий в лечебном эффекте ингибиторов ФНО- α могут быть отличия в их структуре и механизмах действия. В частности, больные РА, не отвечающие на этанерцепт, могут

продемонстрировать отчетливое улучшение при назначении адалимумаба или инфликсимаба. Эти препараты, в отличие от этанерцепта, не только препятствуют связи ФНО- α с его клеточными рецепторами, но и лизируют клетки, экспрессирующие данный цитокин на своей поверхности или вызывают их апоптоз. Не исключается, что различия в эффективности ингибиторов ФНО- α могут быть обусловлены индивидуальными особенностями фармакокинетики и выработкой нейтрализующих антител. О взаимосвязи феномена «ускользания эффекта» ингибиторов ФНО- α с продукцией антител к ним косвенно свидетельствует факт, что у больных РА — первичных неответчиков — замена одного препарата на другой, как правило, безуспешна, в то время как у вторичных неответчиков подобная тактика чаще эффективна [53].

Таким образом, проведенное исследование подтвердило актуальность изучения Пн как в отдельности, так и при РЗ в связи с негативным влиянием на течение, тяжесть, эффективность терапии и исход фонового заболевания. Данное исследование также позволило разработать подход к комплексной диагностике разнообразных вариантов, определить их основные клинические и лабораторно-инструментальные проявления, сформулировать принципы дифференциального лечения Пн при РЗ.

ВЫВОДЫ

1. К основным заболеваниям, при которых диагностированы Пн в исследуемой когорте, отнесены саркоидоз (27%), инфекции (26%) и РЗ (20%). Виды и варианты Пн ассоциировались с фоновым заболеванием. У больных с Пн преобладал СПн (62,6%), тогда как ЛПн диагностировался в два раза реже — у 36,2% пациентов.

2. У 139 больных Пн верифицированы на фоне РЗ: СПн встречался у 43 (30,9%) больных, из них с наибольшей частотой при ББ (42%), СКВ (19%) и реактивном артрите (16%). ЛПн диагностирован у 96 (69%) больных: при идиопатическом лобулярном варианте — у 70%, при СКВ — у 11%, при ДМ — у 9% и при РА — у 7% пациентов. 33 пациента имели черты СПн и ЛПн, главным образом при СКВ (54,5%), РА (33,3%) и АФС (12,1%).

3. При однофакторном корреляционном анализе установлены клинически значимые признаки Пн при РЗ. СПн ассоциировался с Уф, локализацией уплотнений на нижних конечностях, поражением слизистых оболочек полости рта (носа) и суставным синдромом. При ЛПн значимо чаще встречались Бф, Иф и Мф Пн, блюдцеобразная деформация кожи и ПЖК, локализация уплотнений на туловище и ягодичной области, рубцовые изменения, позитивность АНФ-Нер2 и dsДНК.

4. У больных с Пн на фоне РЗ прослежена корреляция уровней СРБ, лептина и ФНО- α с активностью основного заболевания, ассоциированного с ЛПн.

5. Генетический анализ показал, что генотип GG полиморфизма 19A/G гена LEP у пациентов с УЭ и ИЛП встречался значимо чаще, чем в контрольной группе ($p=0,0004$ и $p=0,05$, соответственно). Частота A1A1 генотипа полиморфизма VNTR гена ИЛ-1RA была значимо выше среди пациентов с УЭ, чем в контрольной группе ($p=0,01$). В группе больных с ИЛП дисперсионный анализ показал ассоциацию полиморфизма VNTR гена ИЛ1РА и генотипа A1A1 с интенсивностью

пальпаторной боли уплотнения, чем в группе контроля и у носителей генотипа A1A2 ($p=0,008$).

6. Морфологическая картина Пн зависела от изменений в септах или дольках ПЖК, разнообразного клеточного состава и наличия или отсутствия васкулита. СПн при СКВ характеризуется признаками продуктивного и продуктивно-деструктивного васкулита с фибриноидным некрозом стенок. Для ББ типично вовлечение в патологический процесс венозного русла, выявление микротромбозов, выраженного лейкоцитарного инфильтрата с лейкоцитоклазией.

ЛПн в идиопатическом варианте протекает стадийно с морфологическими признаками островоспалительной, гистиоцитарной или фибропластической фазы формирования узла.

7. У 72 пациентов с Пн при РЗ (66,6%) определялись три формы Пн: Уф (81,9%), Бф (13,8%) и Иф (4,1%). В клинической картине присутствовали суставной (77,7%) и миалгический (69,4%) синдромы, язвенные поражения слизистых рта и носа (25%), кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, ливедо-ангиит, капилляриты; 59,7%).

8. При ИЛП выделены четыре формы (Уф, Бф, Иф, Мф), которые характеризовались разными клинико-лабораторными показателями. Предикторами развития Уф являются множественные (более 10) и симметрично расположенные узлы; Бф — лихорадка (>38 °C), количество сливных узлов меньше 5; Иф — лихорадка (>38 °C), изъязвление узлов с истечением маслянистой массы и образованием рубцов; Мф — боль в околопупочной области, количество узлов меньше 5, по результатам КТ органов брюшной полости (воспаление жировой ткани брыжейки кишечника, сальника, жировой клетчатки пред- и забрюшинной областей) ($p<0,05$ во всех случаях).

9. При ИЛП концентрация ФНО- α имела прямую корреляцию с СРБ, со II стадией узла и с уровнем лептина и обратную — с количеством узлов. Уровень лептина был повышен в 52,2% случаев и имел прямую корреляцию с ИМТ,

площадью поражения, концентрацией СРБ и обратную — с количеством узлов ($p < 0,005$ во всех случаях).

10. В результате многофакторного анализа совокупности признаков установлена структура суммарной шкалы активности ИЛП, что позволило выделить 3 степени активности со специфическими признаками, имеющими наибольшую корреляционную нагрузку. Для I степени активности значимыми показателями были стадия узла ($r=0,39$) и артрит ($r=0,40$); для II степени активности — пальпаторная болезненность узла по ВАШ ($r=0,59$), изъязвление ($r=0,37$) и стадия узла ($r=0,46$), площадь поражения ($r=0,44$), распространенность узлов ($r=0,83$) и рубцовые изменения ($r=0,69$); для III степени активности — пальпаторная болезненность узла по ВАШ ($r=0,46$), площадь поражения ($r=0,62$), уровень СОЭ ($r=0,8$) и СРБ ($r=0,84$), показатель лептина ($r=0,46$) и ФНО- α ($r=0,48$).

11. При ИЛП терапию следует корректировать с учетом активности и формы заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больные с Пн должны быть обследованы в соответствии с разработанным алгоритмом.

2. Пн при РЗ характеризуются хроническим течением, II–III степенью активности процесса, уплотнениями кожи и ПЖК во II стадии, симптомом «блюдца» и суставным синдромом.

Предикторами постинфекционной УЭ следует считать симптом «цветения синяка» и повышенный показатель антистрептолизина-О.

Для Пн, обусловленного саркоидозом, характерны длительность заболевания до 1 года, II степень активности, подострое течение, поражение голеностопных суставов и высокий уровень СРБ.

3. Патоморфологическое исследование биоптатов кожи и ПЖК необходимо выполнять всем больным с предположительным диагнозом ЛПн.

4. При наличии в биоптате кожи и ПЖК массивной лимфоцитарной инфильтрации кожи и лобулярных изменений ПЖК без васкулита с разнообразным полиморфным клеточным инфильтратом и клеточной атипией показано проведение иммуногистохимического исследования для исключения или выявления лимфопролиферативного заболевания.

4. Для оценки активности ИЛП следует использовать шкалу активности заболевания.

5. При ИЛП с лихорадочной реакцией, изъязвлением узла с истечением маслянистой жидкости, повышением показателей СОЭ, СРБ, ФНО- α и лептина необходима терапия ГК с цитостатиками, при отсутствии эффекта через 6 мес возможно рассмотрение вопроса о назначении ГИБП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Алекберова, З.С.* Болезнь Бехчета у детей / З.С. Алекберова, Р.Г. Голоева, А.В. Елонаков // Русский медицинский журнал. — 2006. — Т. 14. — № 25. — С. 1783–1785.
2. *Алекберова, З.С.* Демографические аспекты болезни Бехчета / З.С. Алекберова, Р.Г. Голоева, И.А. Гусева // Русский медицинский журнал. — 2010. — № 11. — С. 740–743.
3. *Алекберова, З.С.* Половой диморфизм при ревматических заболеваниях / З.С. Алекберова, М.Ю. Фоломеев // Ревматология. — 1985. — № 2. — С. 58–61.
4. *Алексеева, Л.И.* Препараты замедленного действия / Л.И. Алексеева // Научно-практическая ревматология. — 2012. — № 1. — С. 29–32.
5. *Ананьева, Л.П.* Болезнь Лайма — системная инфекция с кожными проявлениями / Л.П. Ананьева, И.А. Скрипникова // Вестник дерматологии. — 1995. — № 1. — С. 32–36.
6. *Антелава, О.А.* Респираторные нарушения при полимиозите / дерматомиозите / О.А. Антелава [и др.] // Современная ревматология. — 2014. — № 1. — С. 31–38.
7. *Ахмеров, С.Ф.* Длительное наблюдение пациентки с панникулитом Вебера — Крисчена / С.Ф. Ахмеров [и др.] // Современная ревматология. — 2017. — № 2. — С. 57–59.
8. *Балабанова, Р.М.* Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. / Р.М. Балабанова, Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. — 2015. — Т. 53. — № 2. — С. 120–124.
9. *Бекетова, Т.В.* Инновационные методы лечения артериита Такаясу: в фокусе ингибиторы интерлейкина 6. Собственный опыт применения тоцилизумаба и обзор литературы / Т.В. Бекетова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2017. — Т. 55. — № 5. — С. 536–548.

10. *Белоглазов, В.А.* Панникулит Крисчена — Вебера (разбор клинического случая) / В.А. Белоглазов [и др.] // Крымский терапевтический журнал. — 2014. — № 2. — С. 154–157.
11. *Беренбейн, Б.А.* Дифференциальная диагностика кожных болезней / Под ред. Б.А. Беренбейна, А.А. Студницина. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1989. — С. 6.
12. *Бестаев, Д.В.* Поражение легких при ревматоидном артрите / Д.В. Бестаев, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2014. — № 4. — С. 451–457.
13. *Васильев, В.И.* Развитие сухого синдрома при саркоидозе с поражением слюнных желез / В.И. Васильев [и др.] // Терапевтический архив. — 2005. — Т. 77. — №1. — С. 62–67.
14. *Вербенко, Е.В.* К клинико-морфологической характеристике болезни Вебера–Крисчена / Е.В. Вербенко, Г.Б. Беленький // Вестник дерматологии и венерологии. — 1971. — № 2. — С. 14–19.
15. *Вербенко, Е.В.* Клиника, дифференциальная диагностика и лечение спонтанного панникулита / Е.В. Вербенко // Методические рекомендации для врачей / Под ред. Е.В. Вербенко. — М., 1975. — С. 18–36.
16. *Вербенко, Е.В.* Спонтанный панникулит // Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей / Под ред. Ю.К. Скрипкина. — М.: Медицина, 1995. — Т. 2. — С. 399–410.
17. *Герасимов, А.Н.* Медицинская статистика: учеб. пособие / Под ред. А.Н. Герасимова. — М.: Медицинское информационное агентство, 2007. — 480 с.
18. *Голоева, Р.Г.* Сосудистые проявления болезни Бехчета / Р.Г. Голоева [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2010. — № 2. — С. 51–57.
19. *Городецкий, В.Р.* Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома. Собственный опыт в диагностике и лечении / В.Р. Городецкий [и др.] // Терапевтический архив. — 2016. — № 7. — С. 49–55.

20. *Гусева, Н.Г.* Системная склеродермия / Н.Г. Гусева // Ревматология: национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 447–466.
21. *Ежова, Н.М.* Изучение состояния процессов перекисного окисления липидов больных васкулитами и спонтанным панникулитом, их коррекция антиоксидантами / Н.М. Ежова, Е.В. Вербенко, Р.С. Тишенина // Вестник дерматологии и венерологии. — 1987. — № 6. — С. 14–17.
22. *Измаилова, Ф.И.* Болезнь Бехчета: демографические и генетические аспекты (Обзор литературы) / Ф.И. Измаилова, З.С. Алекберова // Современная ревматология. — 2014. — № 1. — С. 53–58.
23. *Казакевич, Е.В.* Случай синдрома Пфейфера — Вебера — Крисчена / Е.В. Казакевич [и др.] // Клиническая медицина. — 1999. — № 10. — С. 54.
24. *Каратеев, Д.Е.* Современная стратегия терапии ревматоидного артрита / Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина // Русский медицинский журнал. — 2012. — Т. 20. — № 30. — С. 1504–1509.
25. *Каратеев, Д.Е.* Современное состояние проблемы раннего артрита / Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина // Научно-практическая ревматология. — 2010. — № 4. — Прил. 2. — С. 27–31.
26. *Клюквина, Н.Г.* Индекс тяжести у больных системной красной волчанкой / Н.Г. Клюквина [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2014. — Т. 52. — № 4. — С. 410–416.
27. *Клюквина, Н.Г.* Системная красная волчанка у мужчин: клинические ситуации и литературные данные / Н.Г. Клюквина // Русский медицинский журнал. — 2014. — № 28. — С. 2068–2071.
28. *Коротаева, Т.В.* Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению / Т.В. Коротаева [и др.] // Современная ревматология. — 2018. — Т. 12. — № 2. — С. 22–35.
29. *Крылов, М.Ю.* Полиморфизм A19G гена лептина и полиморфизмы Gln223Arg и Lys109Arg гена рецептора лептина при постменопаузальном

остеопорозе / М.Ю. Крылов, Л.И. Беневоленская, В.А. Мякоткин // Научно-практическая ревматология. — 2010. — № 5. — С. 27–31.

30. *Кузьмина, Н.Н.* Аутовоспалительные заболевания — современный взгляд на проблему / Н.Н. Кузьмина [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2009. — № 1. — С. 63–75.

31. *Кулага, В.В.* Лечение заболеваний кожи / В.В. Кулага, И.М. Романенко. Киев: Здоровье, 1988. — С. 59–60.

32. *Курдина, М.И.* Болезнь Лайма / М.И. Курдина // Болезнь Лайма: учеб. пособие / под ред. М. И. Курдиной. — М.: НИП «2Р», 2006. — С. 22–32.

33. *Лапшина, С.А.* Ингибиторы фактора некроза опухоли А в лечении аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит / С.А. Лапшина [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2016. — № 54. — Прил. 1. — С. 75–79.

34. *Лукьянченко, А.Б.* Мезентериальный панникулит (обзор литературы и собственные наблюдения) / А.Б. Лукьянченко [и др.] // Медицинская визуализация. — 2005. — № 4. — С. 70–75.

35. *Моисеев, С.В.* Узловатая эритема: ревматизм или саркоидоз? / С.В. Моисеев, Б.М. Корнев // Новый медицинский журнал. — 1996. — № 1. — С. 8–10.

36. *Мурадян, Р.И.* Экстренная помощь при ожогах / Р.И. Мурадян, Н.Р. Панченков. — М.: Медицина, 1983. — 127 с.

37. *Насонов, Е.Л.* Болезнь Бехчета / Е.Л. Насонов, З.С. Алекберова // Васкулиты и васкулопатии / Е.Л. Насонов, А.А. Баранов, Н.П. Шилкина. — Ярославль: Верхняя Волга, 1999. — 432–446 с.

38. *Насонов, Е.Л.* Достижения ревматологии в XXI веке / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2014. — Т. 52. — № 2. — С. 133–140.

39. *Насонов, Е.Л.* Синдром эозинофилии-миалгии в ревматологии / Е.Л. Насонов, В.З. Штутман, Н.Г. Гусева // Клиническая медицина. — 1994. — № 2. — С. 17–24.

40. *Насонов, Е.Л.* Фактор некроза опухоли-а — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита / Е.Л. Насонов // Русский медицинский журнал. — 2000. — Т. 8. — № 17. — С. 718–722.

41. *Насонова, В.А.* Остеоартроз и ожирение: клиничко-патогенетические взаимосвязи / В.А. Насонова, О.И. Мендель, Л.Н. Денисов // Профилактическая медицина. — 2011. — № 1. — С. 29–37.

42. *Наумов, А.В.* Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике: клинические рекомендации [Электронный ресурс] / А.В. Наумов, Л.И. Алексеева. — М., 2016. — Режим доступа: <https://medvestnik.ru/apps/mv/assets/uploads/%D0%A1%D1%82%D0%B0%D1%82%D1%8C%D0%B8/РЕК-osteo2016.pdf>. — Загл. с экрана.

43. *Олюнин, Ю.А.* Оценка активности заболевания при ревматоидном артрите: рекомендации и практика / Ю.А. Олюнин // Современная ревматология. — 2014. — № 2. — С. 15–20.

44. *Осипок, Н.В.* Распространенность, клиника и социальная значимость анкилозирующего спондилоартрита / Н.В. Осипок, Ю.А. Горяев // Сибирский медицинский журнал. — 2007. — № 7. — С. 17–22.

45. *Прокаева, Т.Б.* Половой диморфизм и гетерогенность ревматоидного артрита / Т.Б. Прокаева, З.С. Алекберова // Клиническая ревматология. — 1994. — № 3. — С. 9–13.

46. *Раденска-Лоповок, С.Г.* Морфологические особенности сосудов при антифосфолипидном синдроме / С.Г. Раденска-Лоповок [и др.] // Архив патологии. — 2001. — № 6. — С. 8–11.

47. *Ребров, А. П.* Болезнь Вебера-Крисчена (клиническое наблюдение) / А.П. Ребров // Научно-практическая ревматология. — 2002. — Т. 40. — № 1. — С. 69–71.

48. Ревматология: клинические рекомендации / Под ред. Е.Л. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 464 с.

49. *Салугина, С.О.* Аутовоспалительные синдромы — «новая» мультидисциплинарная проблема педиатрии и ревматологии / С.О. Салугина, Н.Н. Кузьмина, Е.С. Федоров // Педиатрия. — 2012. — Т. 91. — № 5. — С. 120–128.
50. Саркоидоз: учеб.-метод. пособие / Под ред. А.А. Визеля, Н.Б. Амирова. — Казань: КГМУ, 2010. — 58 с.
51. *Севидова, Л.Ю.* Вскрывающиеся болезненные узлы и участки атрофии на коже бедер и голени / Л.Ю. Севидова [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2005. — № 3. — С. 73–74.
52. *Седышев, С.Х.* Саркоидоз в практике ревматолога / С.Х. Седышев, В.И. Васильев // Российский медицинский журнал. — 2009. — № 3. — С. 156–159.
53. *Сигидин, Я.А.* Биологическая терапия в ревматологии / Я.А. Сигидин, Г.В. Лукина. — 2-е изд., доп. — М.: Практическая медицина, 2009. — 302 с.
54. Состояние онкологической помощи населению Российской Федерации в 2004 г. / Под ред. В.И. Чиссова [и др.]. — М.: ФГБУ «МНИОИ им. Герцена», 2005. — 227 с.
55. *Старовойтова, М.Н.* Использование международного индекса для оценки активности системной склеродермии / М.Н. Старовойтова [и др.] // Современная ревматология. — 2013. — № 1. — С. 34–40.
56. *Стребкова, Е.А.* Остеоартроз и ожирение / Е.А. Стребкова, Л.И. Алексеева // Научно-практическая ревматология. — 2015. — Т. 53. — № 5. — С. 542–552.
57. *Федоров, Е.С.* Протеасомные болезни — новый раздел аутовоспалительной патологии / Е.С. Федоров // Современная ревматология. — 2013. — № 4. — С. 38–46.
58. *Фитцпатрик, Т.Б.* Кожные повреждения, имеющие общемедицинское значение / Т.Б. Фитцпатрик, Д.Р. Бернхард // Внутренние болезни: пер. с англ. / Под ред. Е. Браунвальда. — Кн. 2: Генетические болезни. Клиническая фармакология и иммунология. Нарушение питания. Опухоли. Гериатрическая медицина. Болезни кожи и крови. — М.: Медицина, 1993. — С. 67–82.

59. *Ходоровский, В.И.* Панникулит Пфейфера — Вебера — Крисчена — Христиана / В.И. Ходоровский, В.А. Бородий, Н.Ф. Зима // Клиническая хирургия. — 1984. — № 3. — С. 57–58.

60. *Хэбиф, Т.П.* Кожные болезни. Диагностика и лечение / Т.П. Хэбиф [и др.] ; пер. с англ. — М.: МЕДпресс-информ, 2016. — 700 с.

61. *Шапошников, О.К.* Хроническая узловатая эритема / О. К. Шапошников. — Л.: Медицина. Ленингр. отд-ние, 1971. — 23 с.

62. *Эрдес, Ш.Ф.* Динамика заболеваемости анкилозирующим спондилитом в России и субботние школы по спондилоартритам / Ш.Ф. Эрдес, Р.М. Балабанова // Научно-практическая ревматология. — 2013. — Т. 51. — № 2. — С. 145–148.

63. *Abdelhafidh, N.B.* Dermatomyositis and Panniculitis: the function of immunoglobulins / N.B. Abdelhafidh [et al.] // The Pan African Medical Journal. — 2016. — Vol. 23. — P. 262–265.

64. *Ajubi, N.* Panniculitis as the first manifestation of systemic lupus erythematosus: description of two cases / N. Ajubi, J.C. Nossent // The Netherlands journal of medicine. — 1993. — Vol. 42. — № 1–2. — P. 25–29.

65. *Akram, S.* Sclerosing mesenteritis: clinical features, treatment, and outcome in ninety-two patients / S. Akram [et al.] // Clinical gastroenterology and hepatology. — 2007. — Vol. 5. — P. 589–596.

66. *Alamanos, Y.* Epidemiology of adult rheumatoid arthritis / Y. Alamanos, A. Drosos // Autoimmunity reviews. — 2005. — Vol. 4. — P. 130–136.

67. *Aletaha, D.* The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis / D. Aletaha, J. Smolen // Clinical and experimental rheumatology. — 2005. — Vol. 23. — № 5. — Suppl 39. — P. 100–108.

68. *Alexis, A.F.* Off-label dermatologic uses of anti-TNF- α therapies / A.F. Alexis, B.E. Strober // Scandinavian journal of rheumatology. — 2009. — Vol. 38. — № 4. — P. 311–316.

69. *Almeida, M.S.* Panniculitis-an unusual cutaneous manifestation of systemic sclerosis / M.S. Almeida [et al.] // *Journal of cutaneous pathology*. — 2010. — Vol. 37. — P. 1170–1173.

70. *Al-Niaimi, F.* Idiopathic lobular panniculitis: remission induced and maintained with infliximab / F. Al-Niaimi [et al.] // *The British journal of dermatology*. — 2009. — Vol. 161. — № 3. — P. 691–692.

71. *Alpsoy, E.* Mucocutaneous lesions of Behcet's disease / E. Alpsoy, C.C. Zouboulis, G.E. Ehrlich // *Yonsei medical journal*. — 2007. — Vol. 48. — № 4. — P. 573–585.

72. *Amoli, M.M.* Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients with biopsy-proven erythema nodosum / M.M. Amoli [et al.] // *Clinical and experimental rheumatology*. — 2010. — Vol. 28. — № 1. — Suppl 57. — P. 115–116.

73. *Amoli, M.M.* Lack of association between ICAM-1 gene polymorphisms and biopsy-proven erythema nodosum / M.M. Amoli [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2004. — Vol. 31. — № 2. — P. 403–405.

74. *Arend, W.P.* Interleukin 1 receptor antagonist. A new member of the interleukin 1 family / W.P. Arend // *The Journal of clinical investigation*. — 1991. — Vol. 88. — № 5. — P. 1445–1451.

75. *Arias, M.* Panniculitis in a patient with dermatomyositis / M. Arias [et al.] // *Anais brasileiros de dermatologia*. — 2011. — Vol. 86. — № 1. — P. 146–148.

76. *Arroyo-Ávila, M.* Limited systemic sclerosis initially presenting with mesenteric panniculitis / M. Arroyo-Ávila, L.M. Vilá // *BMJ case reports*. — 2014. — pii: bcr2014206961.

77. *Asano, Y.* A case of Rothmann-Makai panniculitis successfully treated with tetracycline / Y. Asano, T. Idezuki, A. Igarashi // *Clinical and experimental dermatology*. — 2006. — Vol. 31. — № 3. — P. 365–367.

78. *Atienza-Mateo, B.* Anti-interleukin 6 receptor tocilizumab in refractory uveitis associated with Behçet's disease: multicentre retrospective study / B. Atienza-Mateo [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2018. — Vol. 57. — № 5. — P. 856–864.

79. *Barr, S.G.* Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus / S.G. Barr [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1999. — Vol. 42. — № 12. — P. 2682–2688.

80. *Barreau, M.* Cutaneous lesions in a woman treated with adalimumab / M. Barreau [et al.] // *La Revue de médecine interne*. — 2015. — Vol. 36. — № 12. — P. 862–864.

81. *Béchade, D.* Etiologic spectrum of mesenteric panniculitis: report of 7 cases / D. Béchade [et al.] // *La Revue de médecine interne*. — 2007. — Vol. 28 — № 5. — P. 289–295.

82. *Binesh, V.G.* Systemic sclerosis presenting as lobular panniculitis / V.G. Binesh [et al.] // *Indian dermatology online journal*. — 2012. — Vol. 3. — № 3. — P. 222–224.

83. *Bombardier, C.* Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE / C. Bombardier [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1992. — Vol. 35. — № 6. — P. 630–640.

84. *Bourré-Tessier, J.* Disseminated *Histoplasma capsulatum* infection presenting with panniculitis and focal myositis in rheumatoid arthritis treated with etanercept / J. Bourré-Tessier [et al.] // *Scandinavian journal of rheumatology*. — 2009. — Vol. 38. — № 4. — P. 311–316.

85. *Burnand, K.* Venous ipodermatosclerossis: treatment by fibrinolytic enhancement and elastic compression / K. Burnand [et al.] // *British medical journal*. — 1980. — Vol. 280. — № 6206. — P. 7–11.

86. *Bush, R.W.* Sclerosing mesenteritis: response to cyclophosphamide / R.W. Bush, S.P. Jr. Hammar, R.H. Rudolph // *Archives of internal medicine*. — 1986. — Vol. 146. — № 3. — P. 503–505.

87. *Callen, J. P.* Cutaneous vasculitis and panniculitis / J. P. Callen, L. Requena // *Rheumatology* / Eds M. L. Hochberg [et al.]. — 6th ed. — Philadelphia: Mosby, 2015. — P. 1344–1353.

88. *Cantarini, L.* Efficacy of cyclosporine A treatment in relapsing febrile lobular panniculitis associated with small vessel vasculitis / L. Cantarini [et al.] // *Rheumatology international*. — 2010. — Vol. 30. — P. 797–799.
89. *Carroll, M.* Dermatomyositis panniculitis: a case report / M. Carroll, N. Mellick, G. Wagner // *The Australasian journal of dermatology*. — 2015. — Vol. 56. — № 3. — P. 224–226.
90. *Cascajo, C.* Panniculitis: definition of terms and diagnostic strategy / C. Cascajo, S. Borghi, W. Weyers // *American journal dermatology*. — 2000. — Vol. 22. — P. 530–549.
91. *Castrillón, M.A.* Lupus profundus limited to a site of trauma: Case report and review of the literature / M.A. Castrillón, D.F. Murrell // *International journal of women's dermatology*. — 2017. — Vol. 3. — № 2. — P. 117–120.
92. *Chang, A.Y.* Treatment of cutaneous lupus / A.Y. Chang, V.P. Werth // *Current rheumatology reports*. — 2011. — Vol. 13. — № 4. — P. 300–307.
93. *Chao, Y.Y.* Dermatomyositis presenting as panniculitis / Y.Y. Chao, L.J. Yang // *International journal of dermatology*. — 2000. — Vol. 39. — № 2. — P. 141–144.
94. *Chaudhry, N.S.* Our experience of the use of thalidomide in the steroid-dependent severe erythema nodosum leprosum / N.S. Chaudhry [et al.] // *Indian journal of dermatology*. — 2009. — Vol. 75 — № 2. — P. 189–190.
95. *Commens, C.* Dermatomyositis associated with multifocal lipoatrophy / C. Commens, P. O'Neill, G. Walker // *Journal of the American Academy of Dermatology*. — 1990. — Vol. 22. — № 5. — Pt. 2. — P. 966–969.
96. *Cornillier, H.* Lipomembranous panniculitis in psoriatic arthritis / H. Cornillier [et al.] // *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. — 2017. — Vol. 144. — № 6–7. — P. 456–458.
97. *Coulier, B.* Mesenteric panniculitis. Part 1: prevalence and natural course: MDCT prospective study / B. Coulier // *JBR-BTR*. — 2011. — Vol. 94. — № 5. — P. 229–240.

98. *Coulier, B.* Mesenteric panniculitis. Part 2: prevalence and natural course: MDCT prospective study / B. Coulier // JBR-BTR. — 2011. — Vol. 94. — № 5. — P. 241–246.

99. *Da Cunha, V.R.* Metabolic syndrome prevalence is increased in rheumatoid arthritis and is associated with disease activity / V.R. Da Cunha [et al.] // Scandinavian journal of rheumatology. — 2012. — Vol. 41. — № 3. — P. 186–191.

100. *Daher Ede, F.* Erythema induratum of Bazin and renal tuberculosis: report of an association / F. Daher Ede [et al.] // Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. — 2004. — Vol. 46. — № 5. — P. 295–298.

101. *Daskalogiannaki, M.* CT evaluation of mesenteric panniculitis: prevalence and associated diseases / M. Daskalogiannaki [et al.] // AJR. American journal of roentgenology. — 2000. — Vol. 174. — № 2. — P. 427–431.

102. *Delgado Plasencia, L.* Mesenteric panniculitis: experience in our center / L. Delgado Plasencia [et al.] // Revista española de enfermedades digestivas: organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva. — 2007. — Vol. 99. — № 5. — P. 291–297.

103. *Del Porto, F.* Granuloma annularis revealing Wegener's granulomatosis / F. Del Porto [et al.] // International journal of immunopathology and pharmacology. — 2014. — Vol. 27. — № 2. — P. 273–278.

104. *Demirkesen, C.* Clinicopathologic evaluation of nodular cutaneous lesions of Behçet syndrome / C. Demirkesen [et al.] // American journal of clinical pathology. — 2001. — Vol. 116. — № 3. — P. 341–346.

105. *Derk, C.T.* Disease-modifying drugs for systemic sclerosis: why have not found them yet? / C.T. Derk // Expert review of clinical immunology. — 2001. — Vol. 7. — № 4. — P. 399–401.

106. *Diaz Cascajo, C.* Panniculitis: definition of terms and diagnostic strategy / C. Diaz Cascajo, S. Borghi, W. Weyers // The American Journal of dermatopathology. — 2000. — Vol. 22. — № 6. — P. 530–549.

107. *Diaz-Jouanen, E.* Systemic lupus erythematosus presenting as panniculitis (lupus profundus) / E. Diaz-Jouanen [et al.] // *Annals of internal medicine.* — 1975. — Vol. 82. — № 3. — P. 376–379.
108. *Dittmer, M.R.* Septolobular panniculitis in disseminated Lyme borreliosis / M.R. Dittmer [et al.] // *Journal of cutaneous pathology.* — 2018. — Vol. 45. — № 4. — P. 274–277.
109. *Douvoyiannis, M.* Panniculitis, infection, and dermatomyositis: case and literature review / M. Douvoyiannis [et al.] // *Clinical rheumatology.* — 2009. — Vol. 28. — № 1. — P. 57–63.
110. *Durst, A.L.* Mesenteric panniculitis: review of the literature and presentation of cases / A.L. Durst [et al.] // *Surgery.* — 1977. — Vol. 81. — № 2. — P. 203–211.
111. *Emory, T. S.* Sclerosing mesenteritis, mesenteric panniculitis and mesenteric lipodystrophy: a single entity? / T. S. Emory [et al.] // *American Journal of Surgical Pathology.* — 1997. — Vol. 21. — № 4. — P. 392–398.
112. *Enk, A.H.* Treatment of relapsing idiopathic nodular panniculitis (Pfeifer-Weber-Christian disease) with mycophenolate mofetil / A.H. Enk, J. Knop // *Journal of the American Academy of Dermatology.* — 1998. — Vol. 39. — № 3. — P. 508–509.
113. *Espírito Santo, J.* Intravenous immunoglobulin in lupus panniculitis / J. Espírito Santo [et al.] // *Clinical reviews in allergy and immunology.* — 2010. — Vol. 38. — № 2–3. — P. 307–318.
114. *Federici, S.* The central role of anti-IL-1 blockade in the treatment of monogenic and multi-factorial autoinflammatory diseases / S. Federici, A. Martini, M. Gattorno // *Frontiers in immunology.* — 2013. — Vol. 4. — P. 351.
115. *Feki, N.B.* Panniculitis in patient undergoing treatment for dermatomyositis with methotrexate / N.B. Feki [et al.] // *The Pan African medical journal.* — 2016. — Vol. 23. — P. 149.
116. *Ferrari, T.C.* An unusual presentation of mesenteric panniculitis / T.C. Ferrari [et al.] // *Clinics (Sao Paulo, Brazil).* — 2008. — Vol. 63. — № 6. — P. 843–844.

117. *Ferrel, C.* Cutaneous manifestations of scleroderma and scleroderma-like disorders: a comprehensive review / C. Ferrel [et al.] // *Clinical reviews in allergy and immunology*. — 2017. — Vol. 53. — № 3. — P. 306–336.
118. *Fiehn, C.* A rare cause of severe panniculitis / C. Fiehn // *Zeitschrift für Rheumatologie*. — 2017. — Vol. 76. — № 2. — P. 166–169.
119. *Fietta, P.* Autoinflammatory disease: the hereditary periodic fever syndromes *Acta Biol* / P. Fietta // *Ateneo Parmense*. — 2004. — Vol. 75. — P. 92–99.
120. *Fishman, D.* The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis / D. Fishman [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. — 1998. — Vol. 102. — № 7. — P. 1369–1376.
121. *Flores-Terry, M.A.* Eosinophilic panniculitis associated with low complement and a paraproteinaemia / M.A. Flores-Terry [et al.] // *Semergen*. — 2017. — Vol. 44. — № 1. — P. 68–70.
122. *Fraga, J.* Lupus erythematosus panniculitis / J. Fraga, A. García-Díez // *Dermatologic clinics*. — 2008. — Vol. 26. — № 4. — P. 453–463.
123. *Fragoulis, G.E.* Panniculitis: an unusual presenting manifestation of rheumatoid arthritis / G.E. Fragoulis [et al.] // *Clinical and experimental rheumatology*. — 2016. — Vol. 34. — № 1. — P. 126–128.
124. *Francès, C.* Low blood concentration of hydroxychloroquine in patients with refractory cutaneous lupus erythematosus: a french multicenter prospective study / C. Francès [et al.] // *Archives of dermatology*. — 2012. — Vol. 148. — № 4. — P. 479–484.
125. *Friedman, A.C.* Computed tomography of abdominal fatty masses / A.C. Friedman [et al.] // *Radiology*. — 1981. — Vol. 139. — № 2. — P. 415–442.
126. *Ghali, F.E.* Panniculitis in juvenile dermatomyositis / F.E. Ghali [et al.] // *Pediatric Dermatology*. — 1999. — Vol. 16. — № 4. — P. 270–272.

127. *Ginsburg, P.M.* A pilot study of thalidomide for patients with symptomatic mesenteric panniculitis / P.M. Ginsburg, E.D. Ehrenpreis // *Alimentary pharmacology and therapeutics*. — 2002. — Vol. 16. — № 12. — P. 2115–2122.
128. *Gladman, D.* Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 / D. Gladman, D. Ibanez, M. Urowitz // *The journal of rheumatology*. — 2002. — Vol. 29. — P. 288–291.
129. *Gladman, D.D.* The Systemic lupus erythematosus collaborating clinics. American College of Rheumatology index for systemic lupus erythematosus international comparison / D.D. Gladman [et al.] // *The journal of rheumatology*. — 2000. — Vol. 27. — P. 373–376.
130. *Gögebakan, Ö.* Is mesenteric panniculitis truly a paraneoplastic phenomenon? A matched pair analysis / Ö. Gögebakan [et al.] // *European journal of radiology*. — 2013. — Vol. 82. — № 11. — P. 1853–1859.
131. *Golisch, K.B.* Compression stockings as an effective treatment for erythema nodosum: Case series / K.B. Golisch, S.P. Gottesman, R.J. Segal // *International journal of women's dermatology*. — 2017. — Vol. 3. — № 4. — P. 231–233.
132. *Gómez Rodríguez, N.* Refractory idiopathic liquefying panniculitis / N. Gómez Rodríguez [et al.] // *Anales de medicina interna*. — 1995. — Vol. 12. — № 3. — P. 133–135.
133. *Gonzalez, C.L.* T-cell lymphoma involving subcutaneous tissue. A clinicopathologic entity commonly associated with hemophagocytic syndrome / C.L. Gonzalez [et al.] // *The American journal of surgical pathology*. — 1991. — Vol. 15. — № 1. — P. 17–27.
134. *Govender, P.* The Diagnosis of Sarcoidosis / P. Govender, J.S. Berman // *Clinics in chest medicine*. — 2015. — Vol. 36. — № 4. — P. 585–602.
135. *Guettrot-Imbert, G.* Mesenteric panniculitis / G. Guettrot-Imbert [et al.] // *Clinics in chest medicine*. — 2012. — Vol. 33. — № 11. — P. 621–627.

136. *Hager, J.* A polymorphism in the 5' untranslated region of the human ob gene is associated with low leptin levels / J. Hager [et al.] // *International journal of obesity*. — 1998. — Vol. 22. — № 3. — P. 200–205.
137. *Hansen, C.B.* Connective tissue panniculitis: lupus panniculitis, dermatomyositis, morphea/scleroderma / C.B. Hansen, J.P. Callen // *Dermatologic therapy*. — 2010. — Vol. 23. — № 4. — P. 341–349.
138. *Hasegawa, A.* Panniculitis as the initial manifestation of dermatomyositis with anti-MDA5 antibody / A. Hasegawa [et al.] // *Clinical and experimental dermatology*. — 2017. — Vol. 42. — № 5. — P. 551–553.
139. *Hasegawa, H.* Systemic lupus erythematosus with cytophagic histiocytic panniculitis successfully treated with high-dose glucocorticoids and cyclosporine A / H. Hasegawa [et al.] // *Lupus*. — 2013. — Vol. 22. — № 3. — P. 316–319.
140. *Hinata, M.* Successful treatment of steroidresistant Weber–Christian disease with biliary ductopenia using cyclosporin A / M. Hinata [et al.] // *Rheumatology*. — 2005. — Vol. 44. — № 6. — P. 821–823.
141. *Hochberg, M.C.* The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis / M.C. Hochberg [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1992. — Vol. 35. — № 5. — P. 498–502.
142. *Hochberg, M.C.* *Rheumatology: 2 vol. set* / M.C. Hochberg [et al.]. — 7th ed. — N.Y.: Elsevier, 2019. — 2048 p.
143. *Ishikawa, O.* Membranocystic changes in the panniculitis of dermatomyositis / O. Ishikawa [et al.] // *British Journal of Dermatology*. — 1996. — Vol. 134. — № 4. — P. 773–776.
144. *Issa, I.* Mesenteric panniculitis: various presentations and treatment regimens / I. Issa, H. Baydoun // *World journal of gastroenterology*. — 2009. — Vol. 15. — № 30. — P. 3827–3830.
145. *Iwasaki, T.* Successful treatment of a patient with febrile, lobular panniculitis (Weber — Christian disease) with oral cyclosporin A: implications for pathogenesis and

therapy / T. Iwasaki [et al.] // *Internal medicine*. — 1999. — Vol. 38. — № 7. — P. 612–614.

146. *Janis, J.F.* Histopathology of the skin in dermatomyositis. A histopathologic study of 55 cases / J.F. Janis, R.K. Winkelmann // *Archives of dermatology*. — 1968. — Vol. 97. — № 6. — P. 640–650.

147. *Jiang, Q.W.* An analysis of clinical characteristics of twelve cases of mesenteric panniculitis / Q.W. Jiang [et al.] // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. — 2017. — Vol. 56. — № 2. — P. 112–115.

148. *Jinnin, M.* Sclerosing panniculitis is associated with pulmonary hypertension in systemic sclerosis / M. Jinnin [et al.] // *British Journal of Dermatology*. — 2005. — Vol. 153. — № 3. — P. 579–583.

149. *Juczynska, K.* Lupus erythematosus panniculitis resistant to standard treatment, complicated with macrophage activation syndrome / K. Juczynska [et al.] // *Postępy dermatologii i alergologii*. — 2017. — Vol. 34. — № 3. — P. 281–283.

150. *Judson, M.A.* Advances in the diagnosis and treatment of sarcoidosis / M.A. Judson // *Faculty of 1000 prime reports*. — 2014. — Vol. 6. — P. 89.

151. *Kirch, W.* Therapy of Weber-Christian disease / W. Kirch, U. Dührsen, E.E. Ohnhaus // *Deutsche medizinische Wochenschrift*. — 1985. — Vol. 110. — № 46. — P. 1780–1782.

152. *Kisacik, B.* Multiclinical experiences in erythema nodosum: rheumatology clinics versus dermatology and infection diseases clinics / B. Kisacik, A.M. Onat, Y. Pehlivan // *Rheumatology International*. — 2013. — Vol. 33. — № 2. — P. 315–318.

153. *Kurtzman, D.J.* Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) dermatomyositis: a concise review with an emphasis on distinctive clinical features / D.J. Kurtzman, R.A. Vleugels // *Journal of the American Academy of Dermatology*. — 2018. — Vol. 78. — № 4. — P. 776–785.

154. *Kutlubay, Z.* Histopathological and clinical evaluation of papulopustular lesions in Behçet's disease / Z. Kutlubay, C.M. Mat, Ö. Aydın // *Clinical and experimental rheumatology*. — 2015. — Vol. 33. — № 6. — Suppl 94. — P. 101–106.

155. *Lamprecht, P.* Small vessel vasculitis and relapsing panniculitis periodic syndrome (TRAPS) in tumour necrosis factor receptor associated / P. Lamprecht [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2004. — Vol. 63. — № 11. — P. 1518–1520.

156. *Laperuta, P.* Idiopathic pleural panniculitis with recurrent pleural effusion not associated with Weber-Christian disease / P. Laperuta [et al.] // *Open medicine (Warsaw, Poland)*. — 2016. — Vol. 11. — № 1. — P. 394–398.

157. *Lawrence, R.C.* Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II / R.C. Lawrence [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2008. — Vol. 58. — № 1. — P. 26–35.

158. *Le Corguillé, M.* Weber Christian syndrome due to pancreaticomesenteric fistula secondary to acute alcoholic pancreatitis: treatment with pancreatic sphincterotomy alone / M. Le Corguillé [et al.] // *Gastroentérologie clinique et biologique*. — 2003. — Vol. 27. — № 6–7. — P. 660–662.

159. *Lee, H.* Adalimumab-induced lupus panniculitis / H. Lee, D.S. Kim, K.Y. Chung // *Lupus*. — 2014. — Vol. 23. — № 13. — P. 1443–1444.

160. *Lee, L.A.* Skin and rheumatic diseases / L.A. Lee, W.P. Werth // *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology* / Eds G.S. Firestein [et al.]. — 10th ed. — Philadelphia: Elsevier, 2017. — P. 625–644.

161. *Leung, Y.Y.* Disseminated cutaneous infection with *Mycobacterium chelonae* mimicking panniculitis in a patient with dermatomyositis / Y.Y. Leung [et al.] // *Hong Kong medical journal*. — 2005. — Vol. 11. — № 6. — P. 515–519.

162. *Liang, M.H.* Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus / M.H. Liang [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1989. — Vol. 32. — № 9. — P. 1107–1118.

163. *Llamas-Velasco, M.* Panniculitis with crystals induced by etanercept subcutaneous injection / M. Llamas-Velasco, L. Requena // *Journal of cutaneous pathology*. — 2015. — Vol. 42. — № 6. — P. 413–415.

164. *Mahafza, W.S.* Diagnosis of mesenteric panniculitis in the multi-detector computed tomography era. Association with malignancy and surgical history /

W.S. Mahafza [et al.] // Saudi medical journal. — 2017. — Vol. 38. — № 10. — P. 1013–1018.

165. *Maldonado Cid, P.* High-frequency ultrasound features in a case of gouty panniculitis / P. Maldonado Cid [et al.] // Dermatology online journal. — 2017. — Vol. 23. — № 6. — P. 13030–13034.

166. *Mantzoros, C.* The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence / C. Mantzoros // Annals of internal medicine. — 1999. — Vol. 130. — № 8. — P. 671–680.

167. *Markus, J.R.* Ice age: a case of cold panniculitis / J.R. Markus [et al.] // Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition. — 2011. — Vol. 96. — № 3. — P. 200.

168. *Martin, D.* An unusual location of gouty panniculitis: A case report / D. Martin [et al.] // Medicine (Baltimore). — 2017. — Vol. 96. — № 16. — P. 6733.

169. *Matt, C. Cave.* Obesity, inflammation, and the potential application of pharmaconutrition / C. Cave Matt [et al.] // Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. — 2008. — Vol. 23. — № 1. — P. 16–34.

170. *Maurelli, M.* Incidence and ten-year follow-up of primary cutaneous lymphomas: a single-centre cohort study / M. Maurelli [et al.] // European journal of dermatology: EJD. — 2018. — Vol. 28. — № 1. — P. 44–49.

171. *Maver, A.* Polymorphisms in genes coding for mediators in the interleukin cascade and their effect on susceptibility to sarcoidosis in the Slovenian population / A. Maver [et al.] // International Journal of Molecular Medicine. — 2007. — Vol. 20. — № 3. — P. 385–390.

172. *Mavrikakis, J.* Orbital lobular panniculitis in Weber-Christian disease: sustained response to anti-TNF treatment and review of the literature / J. Mavrikakis [et al.] // Survey of ophthalmology. — 2010. — Vol. 55. — № 6. — P. 584–589.

173. *McDougal, K.E.* Variation in the lymphotoxin-alfa/tumor necrosis factor locus modifies risk of erythema nodosum in sarcoidosis / K.E. McDougal [et al.] // *The Journal of investigative dermatology*. — 2009. — Vol. 129. — № 8. — P. 1921–1926.
174. *Mella Laborde, M.* Mesenteric panniculitis as the initial manifestation of a B cell lymphoma / M. Mella Laborde [et al.] // *Acta gastroenterologica Latinoamericana*. — 2015. — Vol. 45. — № 2. — P. 137–139.
175. *Mert, A.* Erythema nodosum: an evaluation of 100 cases / A. Mert [et al.] // *Clinical and experimental rheumatology*. — 2007. — Vol. 25. — № 4. — P. 563–570.
176. *Metha, R.* Sclerosing mesenteric panniculitis in a young patient: common cause of diagnostic dilemma and treatment refractoriness / R. Metha [et al.] // *Acta gastroenterologica Belgica*. — 2016. — Vol. 79. — № 2. — P. 254–256.
177. *Miller, S.A.* A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells / S.A. Miller, D.D. Dykes, H.F. Polesky // *Nucleic acids research*. — 1988. — Vol. 16. — № 3. — P. 12–15.
178. *Minshall, E.M.* Cytokine mRNA gene expression in active and nonactive pulmonary sarcoidosis / E.M. Minshall [et al.] // *The European respiratory journal*. — 1997. — Vol. 10. — № 9. — P. 2034–2039.
179. *Miranda-Bautista, J.* Weber-Christian disease with ileocolonic involvement successfully treated with infliximab / J. Miranda-Bautista [et al.] // *World journal of gastroenterology*. — 2015. — Vol. 21. — № 17. — P. 5417–5420.
180. *Moraes, A.J.P.* Panniculitis in childhood and adolescence / A.J.P. Moraes [et al.] // *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society*. — 2006. — Vol. 48. — № 1. — P. 48–53.
181. *Morgan, A.J.* Cutaneous polyarteritis nodosa: a comprehensive review / A.J. Morgan, R.A. Schwartz // *International journal of dermatology*. — 2010. — Vol. 49. — № 7. — P. 750–756.
182. *Moulonguet, I.* Lipoatrophic panniculitis in adults: treatment with hydroxychloroquine / I. Moulonguet [et al.] // *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. — 2011. — Vol. 138. — № 10. — P. 681–685.

183. *Nakane, S.* A case of cytophagic histiocytic panniculitis: successful treatment of recurrent attacks with steroid pulse therapy and oral cyclosporin A / S. Nakane [et al.] // *Clinical rheumatology*. — 1997. — Vol. 16. — № 4. — P. 417–421.
184. *Nekhlyudov, L.* Erythema nodosum associated with antiphospholipid antibodies: a report of three cases / L. Nekhlyudov [et al.] // *Lupus*. — 2000. — Vol. 9. — № 8. — P. 641–645.
185. *Ng, P.P.* Lupus erythematosus panniculitis: a clinicopathologic study / P.P. Ng, S.H. Tan, T. Tan // *International journal of dermatology*. — 2002. — Vol. 41. — № 8. — P. 488–490.
186. *Nicholson, J.A.* Mesenteric panniculitis in merseyside: a case series and a review of the literature / J.A. Nicholson [et al.] // *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. — 2010. — Vol. 92. — № 6. — P. 31–34.
187. *Nossent, J.C.* Course and prognostic value of systemic lupus erythematosus disease activity index in black Caribbean patients / J.C. Nossent // *Seminars in arthritis and rheumatism*. — 1993. — Vol. 23. — № 1. — P. 16–21.
188. *Nowinski, T.* Ocular involvement in lupus erythematosus profundus (panniculitis) / T. Nowinski [et al.] // *Ophthalmology*. — 1982. — Vol. 89. — № 10. — P. 1149–1154.
189. *Odgen, W.W.* Panniculitis of the mesentery / W.W. Odgen, D.M. Bradburn, J.D. Rives // *Annals of surgery*. — 1960. — Vol. 151. — P. 659–668.
190. *Ortega, F.J.* Inflammation in adipose tissue and fatty acid anabolism: when enough is enough! / F.J. Ortega, J.M. Fernández-Real // *Hormone and metabolic research*. — 2013. — Vol. 45. — № 13. — P. 1009–1019.
191. *Oschlies, I.* Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma in children: a detailed clinicopathological description of 11 multifocal cases with a high frequency of haemophagocytic syndrome / I. Oschlies [et al.] // *The British journal of dermatology*. — 2015. — Vol. 172. — № 3. — P. 793–797.

192. *Ostrov, B.E.* Successful treatment of severe cytophagic histiocytic panniculitis with cyclosporine A / B.E. Ostrov [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. — 1996. — Vol. 25. — № 6. — P. 404–413.

193. *Otero, E.* Mesenteritic panniculitis: detection by abdominal ultrasonography / E. Otero [et al.] // *Revista española de enfermedades digestivas*. — 2003. — Vol. 95. — № 5. — P. 333–342.

194. *Panush, R.S.* Weber-Christian disease. Analysis of 15 cases and review of the literature / R.S. Panush [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. — 1985. — Vol. 64. — № 3. — P. 181–191.

195. *Papagrigroraki, A.* Erythema nodosum: etiological factors and relapses in a retrospective cohort study / A. Papagrigroraki [et al.] // *European journal of dermatology*. — 2010. — Vol. 20. — № 6. — P. 773–777.

196. *Park, H.S.* Lupus erythematosus panniculitis: clinicopathological, immunophenotypic, and molecular studies / H.S. Park [et al.] // *The American Journal of dermatopathology*. — 2010. — Vol. 32. — № 1. — P. 24–30.

197. *Park, K.S.* Polymorphisms in the leptin receptor (LEPR)-putative association with obesity and T2DM / K.S. Park [et al.] // *Journal of human genetics*. — 2006. — Vol. 51. — № 2. — P. 85–91.

198. *Park, M.Y.* Refractory sclerosing panniculitis successfully treated with cyclosporine / M.Y. Park [et al.] // *The Journal of dermatology*. — 2016. — Vol. 43. — № 11. — P. 1374–1376.

199. *Park, S.B.* Nodular vasculitis that developed during etanercept (enbrel) treatment in a patient with psoriasis / S.B. Park [et al.] // *Annals of dermatology*. — 2015. — Vol. 27. — № 5. — P. 605–607.

200. *Patel, N.* General case of the day. Mesenteric panniculitis with extensive inflammatory involvement of the peritoneum and intraperitoneal structures / N. Patel, S.F. Saleeb, S.K. Teplick // *Radiographics*. — 1999. — Vol. 19. — № 4. — P. 1083–1085.

201. *Perruccio, A.V.* The relative impact of 13 chronic conditions across three different outcomes / A.V. Perruccio, J.D. Power, E.M. Badley // *Journal of epidemiology and community health*. — 2007. — Vol. 61. — № 12. — P. 1056–1061.
202. *Perusse, L.* The human obesity gene map: The 2004 update / L. Perusse [et al.] // *Obesity research*. — 2005. — Vol. 13. — № 3. — P. 381–490.
203. *Peters, M.S.* Lupus erythematosus panniculitis / M.S. Peters, W.P. Su // *The Medical clinics of North America*. — 1989. — Vol. 73. — № 5. — P. 1113–1126.
204. *Pettersson, T.* Sarcoid and erythema nodosum arthropathies / T. Pettersson // *Best practice & research. Clinical rheumatology*. — 2000. — Vol. 14. — № 3. — P. 461–476.
205. *Picco, P.* Clinical and biological characteristics of immunopathological disease-related erythema nodosum in children / P. Picco [et al.] // *Scandinavian journal of rheumatology*. — 1999. — Vol. 28. — № 1. — P. 27–32.
206. *Piessen, G.* Mesenteric panniculitis / G. Piessen, C. Mariette, J.P. Triboulet // *Annales de chirurgie*. — 2006. — Vol. 131. — № 2. — P. 85–90.
207. *Platsidaki, E.* Pfeifer-Weber-Christian disease during pregnancy successfully treated with corticosteroids / E. Platsidaki [et al.] // *Indian journal of dermatology*. — 2016. — Vol. 61. — № 5. — P. 581.
208. *Polivka, L.* Lipofilling: a new therapeutic option for the treatment of lupus panniculitis-induced atrophy / L. Polivka [et al.] // *Case reports in dermatology*. — 2016. — Vol. 8. — № 3. — P. 323–326.
209. *Pongratz1, G.* A patient with Pfeifer-Weber-Christian disease-successful therapy with cyclosporin A: case report / G. Pongratz1 [et al.] // *BMC musculoskeletal disorders*. — 2010. — Vol. 11. — P. 18.
210. *Prevoo, M.L.* Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis / M.L. Prevoo [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1995. — Vol. 38. — № 1. — P. 44–48.

211. *Prieto-Torres, L.* Lupus panniculitis refractory to multiple therapies treated successfully with rituximab: A case report and literature review / L. Prieto-Torres [et al.] // *The Australasian journal of dermatology*. — 2018. — Vol. 59. — № 2. — P. 159–160.
212. *Rashtak, S.* Skin involvement in systemic autoimmune diseases / S. Rashtak, M.R. Pittelkow // *Current directions in autoimmunity*. — 2008. — Vol. 10. — P. 344–358.
213. *Rebsamen, U.* CME: Erythema nodosum / U. Rebsamen, E. Guenova, F. Vallelian // *Praxis*. — 2017. — Vol. 106. — № 18. — P. 973–979.
214. *Reimann, H.A.* Periodic disease A probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia / H.A. Reimann // *Journal of the American Medical Association*. — 1948. — Vol. 136. — № 4. — P. 239–244.
215. *Remondino, G.I.* A reversible bilateral renal artery stenosis in association with antiphospholipid syndrome / G.I. Remondino [et al.] // *Lupus*. — 2000. — Vol. 9. — № 1. — P. 65–67.
216. *Requena, L.* Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis / L. Requena, E.S. Yus // *Journal of the American Academy of Dermatology*. — 2001. — Vol. 45. — № 2. — P. 163–183.
217. *Requena, L.* Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis / L. Requena, E. S. Yus // *Journal of the American Academy of Dermatology*. — 2001. — Vol. 45. — № 3. — P. 325–361.
218. *Reyes, M.* Obesity is associated with acute inflammation in a sample of adolescents / M. Reyes [et al.] // *Pediatric diabetes*. — 2015. — Vol. 16. — № 2. — P. 109–116.
219. *Rezgui, A.* Amyloidosis, sarcoidosis and systemic lupus erythematosus / A. Rezgui [et al.] // *The Pan African medical journal*. — 2016. — Vol. 24. — P. 23.
220. *Robinson, A.B.* Clinical features, pathogenesis and treatment of juvenile and adult dermatomyositis / A.B. Robinson, A.M. Reed // *Nature reviews. Rheumatology*. — 2011. — Vol. 7. — № 11. — P. 664–675.

221. *Rosa Neto, N.S.* Chronic lymphomonocytic meningoencephalitis, oligoarthritis and erythema nodosum: report of Baggio-Yoshinari syndrome of long and relapsing evolution / N.S Rosa Neto, G. Gauditano, N.H Yoshinari // *Revista brasileira de reumatologia*. — 2014. — Vol. 54. — № 2. — P. 148–151.

222. *Sahin, A.* An overlooked potentially treatable disorder: idiopathic mesenteric panniculitis / A. Sahin [et al.] // *Medical principles and practice: international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*. — 2017. — Vol. 26. — № 6. — P. 567–572.

223. *Salman, A.* Panniculitis in juvenile dermatomyositis: Report of a case and review of the published work / A. Salman [et al.] // *The Journal of dermatology*. — 2016. — Vol. 43. — № 8. — P. 951–953.

224. *Sampert, C.* Sclerosing mesenteritis in a child with celiac disease / C. Sampert [et al.] // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. — 2011. — Vol. 53. — № 6. — P. 688–690.

225. *Santos, M.J.* Metabolic syndrome, Inflammation and atherosclerosis — the role of adipokines in health and in systemic inflammatory rheumatic diseases / M.J. Santos, J.E. Fonseca // *Acta reumatológica portuguesa*. — 2009. — Vol. 34. — № 4. — P. 590–598.

226. *Santos-Briz, A.* Dermatomyositis panniculitis: a clinicopathological and immunohistochemical study of 18 cases / A. Santos-Briz [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. — 2018. — Vol. 32. — № 8.

227. *Segura, S.* Anatomy and histology of normal subcutaneous fat, necrosis of adipocytes, and classification of the panniculitides / S. Segura, L. Requena // *Dermatologic clinics*. — 2008. — Vol. 26. — № 4. — P. 419–424.

228. *Seoudi, N.* The seroprevalence and salivary shedding of herpesviruses in Behçet's syndrome and recurrent aphthous stomatitis / N. Seoudi [et al.] // *Journal of oral microbiology*. — 2015. — Vol. 7. — P. 27156.

229. *Shah, A.N.* Mesenteric lipodystrophy presenting as an acute abdomen / A.N. Shah, C.H. You // *Southern medical journal*. — 1982. — Vol. 75. — № 8. — P. 1025–1026.
230. *Shen, L.Y.* Lipoatrophic panniculitis: case report and review of the literature / L.Y. Shen [et al.] // *Archives of dermatology*. — 2010. — Vol. 146. — № 8. — P. 877–881.
231. *Shioya, N.* Multiple transverse colonic perforations associated with slow-release nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids: a case report / N. Shioya [et al.] // *Case reports in critical care*. — 2011. — Article ID 824639. — 4 p.
232. *Shwin, K.W.* Dermatologic manifestations of monogenic autoinflammatory diseases / K.W. Shwin, C.R. Lee, R. Goldbach-Mansky // *Dermatologic clinics*. — 2017. — Vol. 35. — № 1. — P. 21–38.
233. *Smith, R.S.* The macrophage theory of depression / R.S. Smith // *Medical hypotheses*. — 1991. — Vol. 35. — № 4. — P. 298–306.
234. *Smolen, J.S.* A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice / J.S. Smolen [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2003. — Vol. 42. — № 2. — P. 244–257.
235. *Smolen, J.S.* Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force / J.S. Smolen [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2010. — Vol. 69. — № 4. — P. 631–637.
236. *Snoussi, K.* Leptin and leptin receptor polymorphisms are associated with increased risk and poor prognosis of breast carcinoma / K. Snoussi [et al.] // *BMC Cancer*. — 2006. — Vol. 6. — P. 38.
237. *Solans, R.* Panniculitis: a cutaneous manifestation of dermatomyositis / R. Solans [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. — 2002. — Vol. 46. — Suppl 5.— P. 148–150.
238. *Springer, T.A.* Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm / T.A. Springer // *Cell*. — 1994. — Vol. 76. — № 2. — P. 301–314.

239. *Steinbrocker, O.* Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis / O. Steinbrocker, C.H. Traeger, R.C. Batterman // *Journal of the American Medical Association*. — 1949. — Vol. 140. — № 8. — P. 659–662.

240. *Stiefelhagen, P.* Even in fever, joint pain and erythema: Borrelia antibodies do not prove Lyme disease / P. Stiefelhagen // *MMW Fortschritte der Medizin*. — 2006. — Vol. 148. — № 11. — P. 14.

241. *Storan, E.R.* Alpha-1-antitrypsin deficiency-related panniculitis: two cases with diverse clinical courses / E.R. Storan [et al.] // *Clinical and experimental dermatology*. — 2017. — Vol. 42. — № 5. — P. 520–522.

242. *Suarez Acosta, C.E.* Mesenteric panniculitis: A controversial entity. Many unanswered questions / C.E. Suarez Acosta, E. Romero Fernandez, E. Calvo Manuel // *European journal of internal medicine*. — 2015. — Vol. 26. — № 10. — P. 67–68.

243. *Sunderkötter, C.H.* Nomenclature of cutaneous vasculitis: dermatologic addendum to the 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides / C.H. Sunderkötter [et al.] // *Arthritis & rheumatology*. — 2018. — Vol. 70. — № 2. — P. 171–184.

244. *Taverna, J.A.* Case reporte: nodular vasculitis responsive to Mycophenolate Mofetil / J.A. Taverna [et al.] // *Journal of drugs in dermatology*. — 2006. — Vol. 5. — № 10. — P. 992–993.

245. *Ter Poorten, M.C.* Panniculitis / M.C. Ter Poorten, B.H. Thiers // *Dermatologic clinics*. — 2002. — Vol. 20. — № 3. — P. 421–433.

246. *Thayalasekaran, S.* Thrombophlebitis migrans in a man with pancreatic adenocarcinoma: a case report / S. Thayalasekaran, H. Liddicoat, E. Wood // *Cases journal*. — 2009. — № 2. — P. 6610.

247. *Tran, T.A.* Neutrophilic lobular (pustular) panniculitis associated with rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature / T.A. Tran, M. DuPree, J.A. Carlson // *The American Journal of dermatopathology*. — 1999. — Vol. 21. — № 3. — P. 247–252.

248. *Ugurlu, N.* The natural course and factors affecting severity of Behçet's disease: a single-center cohort of 368 patients / N. Ugurlu, S. Bozkurt, A. Bacanlı // *Rheumatology international*. — 2015. — Vol. 35. — № 12. — P. 2103–2107.

249. *Usuki, K.* Successful treatment of Weber–Christian disease by cyclosporin A / K. Usuki [et al.] // *The American journal of medicine*. — 1988. — Vol. 85. — № 2. — P. 276–278.

250. *Valentini, G.* Assessment of disease activity / G. Valentini, A.J. Silman, D. Veale // *Clinical and experimental rheumatology*. — 2003. — Vol. 21. — № 3. — Suppl 29. — P. 39–41.

251. *Van der Vleuten, G.M.* The Gln223Arg polymorphism in the leptin receptor is associated with familial combined hyperlipidemia / G.M. Van der Vleuten [et al.] // *International journal of obesity*. — 2006. — Vol. 30. — № 6. — P. 892–898.

252. *Velter, C.* Cutaneous panniculitis / C. Velter, D. Lipsker // *La Revue de médecine interne*. — 2016. — Vol. 37. — № 11. — P. 743–750.

253. *Verschueren, K.* Development of sarcoidosis in etanercept-treated rheumatoid arthritis patients / K. Verschueren [et al.] // *Clinical rheumatology*. — 2007. — Vol. 26. — № 11. — P. 1969–1971.

254. *Vettoreto, N.* Occasional finding of mesenteric lipodystrophy during laparoscopy: a difficult diagnosis / N. Vettoreto [et al.] // *World journal of gastroenterology*. — 2007. — Vol. 13. — № 40. — P. 5394–5396.

255. *Wang, L.* Gouty panniculitis with ulcerations in a patient with multiple organ dysfunctions / L. Wang [et al.] // *Case reports in rheumatology*. — 2014. — Article ID 320940. — 4 p.

256. *Wang, Y.* Systemic lupus erythematosus and panniculitis presenting as multiple ulcers: one case report / Y. Wang [et al.] // *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. — 2015. — Vol. 47. — № 2. — P. 352–354.

257. *Wang, Y.* Weber-Christian disease present with lung nodules dramatically improved with corticosteroid therapy: one case report and literature review / Y. Wang

[et al.] // International journal of rheumatic diseases. — 2018. — Vol. 21. — № 2. — P. 573–578.

258. *Wee, E.* Treatment of nodular vasculitis with colchicine / E. Wee, R.I. Kelly // The Australasian journal of dermatology. — 2017. — Vol. 58. — № 3. — P. 79–82.

259. *Weingartner, J.S.* Lupus erythematosus panniculitis in children: report of three cases and review of previously reported cases / J.S. Weingartner [et al.] // Pediatric dermatology. — 2012. — Vol. 29. — № 2. — P. 169–176.

260. *White, J.W.* Weber-Christian panniculitis: a review of 30 cases with this diagnosis / J.W. White, R.K. Winkelmann // Journal of the American Academy of Dermatology. — 1998. — Vol. 39. — № 1. — P. 56–62.

261. *Wick, M.R.* Panniculitis: a summary / M.R. Wick // Seminars in diagnostic pathology. — 2017. — Vol. 34. — № 3. — P. 261–272.

262. *Wilkes, A.* Mesenteric panniculitis: a paraneoplastic phenomenon? / A. Wilkes [et al.] // Diseases of the colon and rectum. — 2012. — Vol. 55. — № 7. — P. 806–809.

263. *Willemze, R.* Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases / R. Willemze [et al.] // Blood. — 2008. — Vol. 111. — № 2. — P. 838–845.

264. *Winkelmann, R.K.* Panniculitis in connective tissue disease / R.K. Winkelmann // Archives of dermatology. — 1983. — Vol. 119. — № 4. — P. 336–344.

265. *Wozniacka, A.* The dynamism of cutaneous lupus erythematosus: mild discoid lupus erythematosus evolving into SLE with SCLE and treatment-resistant lupus panniculitis / A. Wozniacka [et al.] // Journal of clinical rheumatology. — 2007. — Vol. 26. — № 7. — P. 1176–1179.

266. *Wu, E.Y.* Lenalidomide for refractory cutaneous manifestations of pediatric systemic lupus erythematosus / E.Y. Wu [et al.] // Lupus. — 2017. — Vol. 26. — № 6. — P. 646–649.

267. *Yamamoto, T.* Erythema nodosum associated with Sjögren's syndrome / T. Yamamoto [et al.] // *British journal of rheumatology*. — 1997. — Vol. 36. — № 6. — P. 707–708.

268. *Zakeri, K.* Erythema induratum of Bazin presenting as peripheral neuropathy / K. Zakeri [et al.] // *Cutis*. — 2015. — Vol. 96. — № 3. — P. 1–4.

269. *Zhang, R.* Lupus erythematosus panniculitis in a 10-year-old female child with severe systemic lupus erythematosus: A case report / R. Zhang [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. — 2018. — Vol. 97. — № 3. — P. 9571.

270. *Zhang, Y.Y.* Genetic variability at the leptin receptor (LEPR) locus is a determinant of plasma fibrinogen and C-reactive protein levels / Y.Y. Zhang [et al.] // *Atherosclerosis*. — 2007. — Vol. 191. — № 1. — P. 121–127.

271. *Zissin, R.* Mesenteric panniculitis in oncologic patients: PET-CT findings / R. Zissin [et al.] // *The British journal of radiology*. — 2006. — Vol. 79. — № 937. — P. 37–43.