

Панникулит, обусловленный дефицитом α_1 -антитрипсина

Олисова О.Ю.¹, Грабовская О.В.¹, Теплюк Н.П.¹, Белоусова Т.А.¹, Джавахишвили И.С.¹, Варшавский В.А.²

¹Кафедра кожных и венерических болезней (зав.– проф. О.Ю. Олисова) лечебного факультета; ²Кафедра патологической анатомии им. А.И. Струкова (зав. – проф. В.С. Пауков) ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Даны сведения о панникулите, о его различных формах. Особый акцент сделан на форме панникулита, обусловленного дефицитом α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ), трудностях диагностики и лечения. Для диагностики недостаточности α_1 -АТ необходимо: клинично-лабораторное обследование (общий анализ крови, биохимическое исследование, ультразвуковое исследование, эзофагогастроуденоскопия и др.), определение концентрации α_1 -АТ в крови, молекулярно-генетическое исследование: обнаружение PiZZ генотипа (мутация Glu 342 Lys в гомозиготном состоянии). Приведены результаты собственных наблюдений об эффективности применения системных глюкокортикостероидов в лечении панникулита, обусловленного дефицитом α_1 -АТ.

Ключевые слова: панникулит; дефицит α_1 -антитрипсина; молекулярно-генетическое исследование; системные глюкокортикостероиды.

PANNICULITIS CAUSED BY α_1 -ANTITRYPSIN DEFICIENCY

Olisova O.Yu., Grabovskaya O.V., Teplyuk N.P., Belousova T.A., Dzhavakhishvili I.S., Varshavsky V.A.

I.M. Setchenov First Moscow Medical University, 119991, Moscow, Russia

Presents data on panniculitis and its different forms with special emphasis on panniculitis caused by α_1 -antitrypsin (α_1 -AT) deficiency, difficulties in the diagnosis and treatment of this condition. The diagnosis of α_1 -AT deficiency is based on clinical laboratory studies (common analysis of blood, biochemical study, ultrasonic study, esophagogastroduodenoscopy, etc.), measurement of blood α_1 -AT concentration, and molecular genetic studies – detection of PiZZ genotype (Glu342Lys mutation in homozygotic state). The results of authors' observations are presented: effective systemic glucocorticosteroid therapy of panniculitis caused by α_1 -AT deficiency.

Key words: panniculitis; α_1 -AT deficiency; molecular genetic study; systemic glucocorticosteroids.

Панникулиты – группа гетерогенных воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением подкожной жировой клетчатки.

Термин "панникулит" впервые предложил J. Salin в 1911 г. Однако несколько ранее, в 1892 г., V. Pfeifer впервые описал "синдром очаговой дистрофии" подкожной жировой клетчатки с локализацией узлов на щеках, молочных железах, верхних и нижних конечностях, сопровождающихся прогрессирующей слабостью. В 1894 г. M. Rotmann наблюдал аналогичные изменения на нижних конечностях и груди без поражения внутренних органов [1]. Позднее для обозначения подобных образований G. Henschen и А.И. Абрикосов предложили термин "олеогранулема" и А.И. Абрикосов разработал классификацию олеогранулем, которая почти пол-

ностью совпадает с классификациями панникулита, появившимися позже [2].

Следует отметить, что единая общепринятая классификация панникулита на сегодняшний день отсутствует. Рядом авторов предложено группировать панникулит в зависимости от этиологии и гистоморфологической картины. В частности, выделяют септальные и лобулярные панникулиты. При септальных – воспалительные изменения преимущественно локализируются в соединительнотканых перегородках (септах) между жировыми дольками. Лобулярные характеризуются в основном поражением самих жировых долек. Согласно другой классификации оба типа панникулита могут протекать с васкулитом и без такового [3–5].

В классификации панникулита выделяют первичную, или спонтанную, форму заболевания – панникулит Вебера–Крисчена (панникулит не нагнаивающийся лихорадящий рецидивный, панникулит идиопатический) и вторичную. К вторичному панникулиту относят:

- иммунологический – нередко наблюдается на фоне системных васкулитов; у детей может быть

Сведения об авторах:

Олисова Ольга Юрьевна, доктор мед. наук, профессор (olisovaolga@mail.ru); Грабовская Ольга Валентиновна, кандидат мед. наук, врач высшей категории (olgadoctor@mail.ru); Теплюк Наталья Павловна, доктор мед. наук, профессор (Teplyukn@gmail.com); Джавахишвили Ирина Северьяновна, ординатор (irusa-irusa@yandex.ru), Белоусова Татьяна Алексеевна, кандидат мед. наук, доцент, врач высшей категории; Варшавский Владимир Анатольевич, доктор мед. наук, профессор.

Corresponding author:

Olisova Olga, MD, PhD, D.Sc, prof. (olisovaolga@mail.ru).

вариантом течения узловой эритемы (синдром Ротманна–Макаи);

- волчаночный (люпус-панникулит) – развивается при глубокой форме системной красной волчанки, характеризуется сочетанием симптомов панникулита с кожными проявлениями, типичными для дискоидной волчанки;
- ферментативный – связан с воздействием панкреатических ферментов, уровень которых в крови повышается при панкреатите;
- пролиферативно-клеточный – возникает при лейкемии, лимфоме, гистиоцитозе и др.;
- холодовой – локальная форма панникулита, развивающаяся в ответ на сильное холодное воздействие, проявляется плотными розовыми узлами, которые проходят в течение 2–3 нед.;
- стероидный – может возникать у детей в течение 1–2 нед после окончания общего лечения кортикостероидами, характеризуется самопроизвольным излечением и не требует терапии;
- искусственный – связан с введением некоторых медикаментозных препаратов;
- кристаллический – развивается при подагре и почечной недостаточности в связи с отложением в подкожной клетчатке уратов и кальцификатов, а также при отложении кристаллов после инъекций пентазоцина или менеридина;
- панникулит эозинофильный – проявление неспецифической реакции при ряде кожных и системных заболеваний (узловая эритема, васкулиты кожи, укусы насекомых, эозинофильный целлюлит, системная лимфома, инъекционная липофагическая гранулема);
- панникулит с дефицитом комплемента, панникулит липоатрофический (панникулит соединительнотканый, панникулит аутоиммунный);
- панникулит, связанный с дефицитом α_1 -анти трипсина (α_1 -АТ – ингибитора α -протеазы), – наследственное заболевание, сопровождающееся системными проявлениями: васкулитами, геморрагиями, панкреатитом, гепатитом, нефритом [6].

Панникулит, связанный с дефицитом α_1 -АТ, может быть первым признаком заболевания. α_1 -АТ является ингибитором сериновых протеаз и в основном подавляет активность трипсина, химотрипсина, плазмина, панкреатической эластазы, коллагеназы, фактора VIII и калликреина. Следовательно, дефицит α_1 -АТ может быть связан с нарушением коагуляции крови и фибринолизом, аномалиями в фагоцитарном механизме иммунного ответа, нарушением активации зимогенов и высвобождением пептидных гормонов. Дефицит α_1 -АТ в равной мере наблюдается у лиц обоего пола, а также детей, хотя некроз подкожной жировой клетчатки вследствие дефицита α_1 -АТ возникает преимущественно у взрослых. α_1 -АТ – белок (гликопротеин), синтезируемый в печени, показатель воспалительных заболеваний, печени, поджелудочной железы и легких. Дефицит α_1 -АТ происходит в результате мутации гена, кодирующего этот фермент, и приводит к развитию системного поражения внутренних органов в виде хронической эмфиземы

легких, гепатита, цирроза, холестаза, васкулита, ангиоотека, панкреатита и мембранозно-пролиферативного нефрита.

Панникулит, обусловленный дефицитом α_1 -АТ, являющегося ингибитором α -протеазы, чаще возникает у больных, гомозиготных по дефектному аллелю ZZ. В настоящее время идентифицировано более 90 мутантных аллелей гена α_1 -АТ, классифицированных в несколько категорий (F – быстрая, M – средняя, S – медленная, Z – очень медленная). У каждого человека специфический фенотип α_1 -АТ определяется по двум аллелям. Самым распространенным аллелем, который ассоциируется с нормальными уровнями α_1 -АТ, является аллель M, а другие – S и Z обычно ассоциируются с низкими сывороточными уровнями фермента. Таким образом, у гетерозиготных пациентов с фенотипами MS или MZ обычно отмечается умеренный дефицит α_1 -АТ, а клинические проявления отсутствуют либо минимальны. Иногда у лиц с фенотипами MS или MZ сывороточные уровни α_1 -АТ в норме, но наблюдаются клинические проявления панникулита. У большинства больных панникулитом, вызванным дефицитом α_1 -АТ, отмечается фенотип ZZ с очень низким сывороточным уровнем α_1 -АТ. У гомозиготных близнецов с фенотипом ZZ болезнь развивается в любом возрасте и проявляется системными поражениями внутренних органов, однако панникулит при этой форме дефицита α_1 -АТ наблюдается редко. Из этого следует, что ассоциированный с дефицитом α_1 -АТ панникулит является, вероятно, мультифакторным заболеванием и определенную роль при данном заболевании наряду с дефицитом α_1 -АТ играют и другие факторы [7].

Клинические проявления панникулита, ассоциированного с дефицитом α_1 -АТ, представляют собой узлы, расположенные преимущественно в нижней части живота, на ягодицах и в проксимальных отделах конечностей. Дистальные участки нижних конечностей поражаются реже, чем при других формах панникулита. При описываемой форме панникулита часто наблюдается изоморфная реакция (феномен Кебнера), а узлы нередко развиваются на участках предшествовавшей травмы или после хирургических вмешательств. Изъязвление узлов является ключевым признаком панникулита, вызванного дефицитом α_1 -АТ. При вскрытии узлов выделяется маслянистое вещество, которое представляет собой некротически измененные адипоциты [8].

При гистологическом исследовании узлов является преимущественно лобулярный панникулит с тяжелым некрозом жировых долек, плотным воспалительным инфильтратом, состоящим преимущественно из нейтрофилов. Дополнительными гистопатологическими признаками данного вида панникулита, отличающими его от других форм, является инфильтрация нейтрофилами между пучками коллагена в глубоком ретикулярном слое дермы и крупные очаги нормальной жировой ткани наряду с некротически измененными адипоцитами. Некротически измененные жировые дольки имеют вид

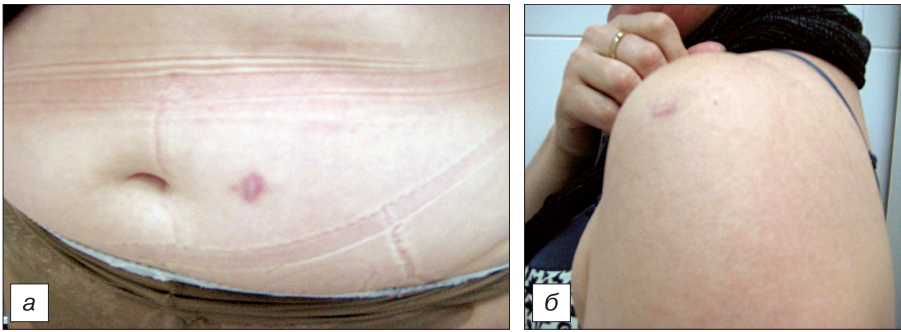


Рис. 1. Больная В. Панникулит, обусловленный дефицитом α_1 -антитрипсина до лечения системными глюкокортикостероидами. Узлы на коже передней поверхности живота (а), предплечий (б).

"плавающих" в окружении нейтрофилов. На поздней стадии болезни нейтрофилы и некротически измененные адипоциты наблюдаются реже, а жировые дольки замещаются лимфоцитами, пенстыми гистиоцитами и фиброзом различной выраженности.

Эффективным лекарственным препаратом при этой форме панникулита, вызванного дефицитом α_1 -АТ, является дапсон. У гомозиготных пациентов с тяжелыми формами заболевания, которые проявляются также эмфиземой и печеночной недостаточностью, единственной терапевтической возможностью является еженедельная инфузия концентрированного ингибитора α_1 -АТ (60 мг/кг) или пересадка печени [9, 10]. В настоящее время исследуется возможность синтеза α_1 -АТ методами генной инженерии [11, 12].

Приводим собственное наблюдение.

Больная В., 51 год, обратилась в лечебно-диагностическое отделение клиники кожных и венерических болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с жалобами на болезненные узлы на коже предплечий и передней поверхности живота.

Из анамнеза жизни: мать, сестра умерли от рака желудка. Сопутствующая патология: хронический гастрит, миома матки, полип желчного пузыря. Аллергологический анамнез не отягощен.

Из анамнеза заболевания известно, что в декабре 2010 г. впервые без видимых причин появились еди-



Рис. 2. Рубцовые дефекты, образовавшиеся на месте бывших высыпаний после их вскрытия хирургическим путем.

ничные узлы в области плеч. В течение полугода процесс распространился на кожу бедер, ягодиц, область молочной железы. Больная неоднократно находилась на стационарном лечении в хирургическом отделении с диагнозами: фиброзно-кистозная болезнь; острый гнойный мастит; инфицированные атеромы лопаточной области и плеча; абсцесс ягодичной области; абсцесс послеоперационного рубца; гранулирующая послеоперационная рана ягодичной области. Проводили лечение: вскрытие и дренирование узлов, курсы системных

антибиотиков (цефабол, гентамицин), местно: дезинфицирующие средства, антибактериальные средства с временным положительным эффектом (наблюдалось появление новых узлов). При бактериологическом исследовании раневого отделяемого микрофлора не выявлялась.

Больная была направлена в клинику кожных и венерических болезней им. В.А.Рахманова для уточнения диагноза и подбора терапии. На момент осмотра у больной отмечались единичные болезненные узлы на коже предплечий, передней поверхности живота синюшно-розовой окраски, до 1 см в диаметре, плотноэластической консистенции (рис. 1). Кожа над ними гиперемированная, отечная, с синюшным оттенком. На коже нижних и верхних конечностей, туловища – рубцы, образовавшиеся после вскрытия предыдущих элементов (рис. 2). В клинике установлен предварительный диагноз панникулита Ротманна–Макаи.

Больной была проведена глубокая биопсия узла. Гистологически отмечалась преимущественно нейтрофильная инфильтрация подкожной жировой клетчатки, некротически измененные адипоциты (рис. 3). Заключение: морфологическая картина характерна для панникулита при дефиците α_1 -АТ.

Учитывая результаты диагностической биопсии, больной проводили исследование крови на обнаружение фермента α_1 -АТ, которое и выявило дефицит данного фермента – 0,71 г/л (норма 0,9–2 г/л).

При УЗИ брюшной полости, предпринятом для исключения системности заболевания, наблюдались признаки диффузных изменений паренхимы поджелудоч-

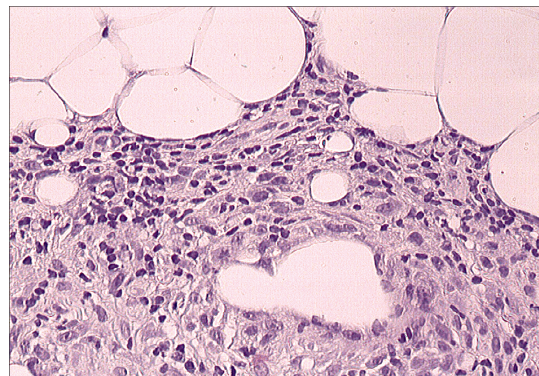


Рис. 3. Биопсия узла. Нейтрофильная инфильтрация подкожной жировой клетчатки, некротически измененные адипоциты. Окраска гематоксилином. Ув. 400.

ной железы, хронического бескаменного холецистита, полип желчного пузыря.

Помимо этого, пациентка была направлена в Медико-генетический научный центр РАМН для молекулярно-генетического исследования. В гене α_1 -AT была обнаружена частая мутация E342K (Z-аллель в гетерозиготном состоянии). По результатам молекулярно-генетического исследования удалось выявить наличие у пациентки генотипа высокого риска онкопатологии.

На основании проведенных обследований диагностирован панникулит, обусловленный дефицитом α_1 -АТ.

Назначено лечение системными глюкокортикостероидами: преднизолон 0,005 г по 10 таблеток в сутки, с последующим снижением дозы до полной отмены в сочетании с азатиоприном 50 мг по 3 раза в сутки на фоне корригирующей терапии. Местно – крем кутивейт. Лечение больная переносила хорошо, без побочных явлений. На фоне проводимой терапии отмечался полный регресс высыпаний, свежих высыпаний не наблюдалось. Полная ремиссия продолжалась в течение 4 мес, после самостоятельной отмены преднизолона (20 мг по 4 таблетки в сутки) появились новые высыпания.

Таким образом, наше наблюдение подтверждает факт развития панникулита при дефиците α_1 -АТ. Данная форма панникулита чаще встречается у взрослых больных, в ряде случаев носит системный характер (поражение гепатобилиарной системы у нашей больной), отличается упорным течением и торпидностью к проводимой терапии. У наблюдавшейся нами больной имелись генетическая предрасположенность к дерматозу, верифицированная молекулярно-генетическими исследованиями, и генотип высокого риска онкопатологии. Положительный результат лечения может быть достигнут при назначении средних доз кортикостероидов в сочетании с азатиоприном.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вербенко Е.В. Спонтанный панникулит. В кн.: Скрипкин Ю.К., ред. *Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей*. М.: Медицина; 1995; т.2: 399–410.
2. Абрикосов А.И. *О так называемых "олеогранулемах"*. М.; 1927.
3. Requena L., Yus E.S. Panniculitis. Pt I. Mostly septal panniculitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001; 45(2): 163–83.
4. Requena L., Yus E.S. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001; 45(3): 325–61.
5. Poorten M.C., Thiers B.H. Panniculitis. *Dermatol. Clin.* 2002; 20(3): 421–33.
6. Иванов О.Л. *Панникулиты. Кожные и венерические болезни. Справочник*. М.: Медицина; 2007: 182–4.
7. Вольф К., Лоуэлл А., Кац С.И., Джилквест Б., Паллер Э.С., Леффель Д.Дж. Панникулиты. В кн.: Кубанова А.А., Иванов О.Л., Львов А.Н., ред. *Дерматология*

Фитцпатрика в клинической практике. М.: БИНОМ; 2012; т. 1: 632–4.

8. Vasireddy S., Long S.D., Sacheti B., Mayforth R.D. MRI and US findings of subcutaneous fat necrosis of the newborn. *Pediatr. Radiol.* 2009; 39(1): 73–6. doi: 10.1007/s00247-008-1019-2.
9. Fretzin F., Arias A.M. Sclerema neonatorum and subcutaneous fat necrosis of the newborn. *Pediatr. Dermatol.* 1987; 4(2):112–22.
10. Jaffe N., Hann H.W., Vawter G.F. Post-steroid panniculitis in acute leukaemia. *N. Engl. J. Med.* 1971; 284(7): 366–7.
11. Roenigk H.H., Haserick J.R., Arundell F.D. Post-steroid panniculitis. Report of a case and review of literature. *Arch. Dermatol.* 1964; 90: 387–91.
12. Silverman R.A., Newman A.J., LeVine M.J., Kaplan B. Poststeroid panniculitis: a case report. *Pediatr. Dermatol.* 1988; 5(2): 92–3.

Поступила 17.02.14

REFERENCES

1. Verbenko E.V. *Spontaneous panniculitis (Spontannyj pannikulit)*. In: Skripkin Yu.K., ed. *Skin and venereal diseases. The manual for doctors. (Kozhnye i venericheskie bolezni: Rukovodstvo dlja vrachej)*. Moscow: Meditsina; 1995; vol.2: 399–410. (in Russian)
2. Abrisosov A.I. About so-called Oleogramulema (O tak nazyvaemykh "oleogranulemakh"). Moscow; 1927. (in Russian)
3. Requena L., Yus E.S. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001; 45(2): 163–83.
4. Requena L., Yus E.S. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001; 45(3): 325–61.
5. Poorten M.C., Thiers B.H. Panniculitis. *Dermatol. Clin.* 2002; 20(3): 421–33.
6. Ivanov O.L., ed. *Panniculitis (Pannikulyty). Skin and venereal diseases. Directory (Kozhnye i venericheskie bolezni. Spravochnik)*. Moscow: Meditsina; 2007: 182–4. (in Russian)
7. Wolff K., Goldsmith L.A., Lowell A., Katz S.I., Gilchrist B.A., Paller A.S., Leffel D.J. Panniculitis. In: Kubanova A.A., Ivanov O.L., Lvov A.N., eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (Dermatologiya Fitzpatrika v klinicheskoy praktike)*. Moscow: BINOM; 2012; vol.1: 632–4. (in Russian)
9. Fretzin F., Arias A.M. Sclerema neonatorum and subcutaneous fat necrosis of the newborn. *Pediatr. Dermatol.* 1987; 4(2):112–22.
10. Jaffe N., Hann H.W., Vawter G.F. Post-steroid panniculitis in acute leukaemia. *N. Engl. J. Med.* 1971; 284(7): 366–7.
11. Roenigk H.H., Haserick J.R., Arundell F.D. Post-steroid panniculitis. Report of a case and review of literature. *Arch. Dermatol.* 1964; 90: 387–91.
12. Silverman R.A., Newman A.J., LeVine M.J., Kaplan B. Post-steroid panniculitis: a case report. *Pediatr. Dermatol.* 1988; 5(2): 92–3.

Received 17.02.14