

## СИНДРОМ ЛЕФГРЕНА: ОЦЕНКА ИСХОДОВ

**Н. Савушкина,**

**О. Егорова,** кандидат медицинских наук,

**С. Глухова,** кандидат математических наук,

**С. Раденска-Лоповок,** доктор медицинских наук, профессор,

**Б. Белов,** доктор медицинских наук

НИИ ревматологии им В.А. Насоновой, Москва

**E-mail:** savushkinanm@mail.ru

*Изучены особенности клинической картины и исходы узловой эритемы у пациентов с синдромом Лефгрена.*

**Ключевые слова:** ревматология, септальный панникулит, узловая эритема, саркоидоз, синдром Лефгрена, диагностика, клиника, исходы, рецидив узловой эритемы.

Саркоидоз (Ср) – системное гранулематозное заболевание неизвестной этиологии [1]. Рентгенологические особенности Ср легких хорошо известны, но помимо этого существует множество внелегочных проявлений с вовлечением в патологический процесс разных органов и систем [2]. Несмотря на то, что Ср является мультисистемным заболеванием, кожа представляет собой 2-й по частоте поражения (25–30%) орган-мишень [3]. Нужно отметить, что диагноз Ср верифицируется не только на основании данных томографии, но и в совокупности с клиническими проявлениями и патогистологически верифицированными неказеифицирующимися эпителиоидноклеточными гранулемами [4]. Поэтому при подозрении на Ср следует получить образцы биопсии для подтверждения данного или выявления других возможных диагнозов, таких как злокачественные гранулематозные болезни, туберкулез, гистоплазмоз, грибковые инфекции. Единственная клиническая ситуация, когда диагноз Ср может быть поставлен без биопсии – это синдром Лефгрена (СЛ), при котором существует характерная клиническая тетрада: артралгии, лихорадка, внутригрудная лимфаденопатия и узловая эритема (УЭ) [5]. Впервые синдром описан в конце 50-х годов прошлого века Свенем Лефгренем как форма острого Ср с указанной характерной симптоматикой [6]. СЛ как вариант течения Ср ассоциируется с хорошим прогнозом [5].

Кожные проявления саркоидоза классифицируются как специфические, когда при биопсии выявляют неказеифицирующиеся эпителиоидноклеточные гранулемы и неспецифические (как правило) УЭ. Последняя отличается по гистологической картине и представляет собой септальный панникулит [7]. Оба типа поражения могут сосуществовать у одного пациента [8]. Определение характера кожного поражения имеет важное значение для диагноза, решения вопроса о тактике лечения и для прогноза заболевания.

Отечественные клиницисты нередко рано начинают лечение системными глюкокортикоидами (ГК), однако эксперты кохрейновского сообщества отмечают отсутствие отдаленного положительного эффекта этих пре-

паратов [9]. В единственном международном документе по саркоидозу Statement on sarcoidosis [10] отмечено, что «отношение к лечению этого заболевания пока не вполне определено».

Несмотря на многочисленные сообщения об отдельных случаях эффективности терапии при СЛ, данных, посвященных когортным анализам и оценке исходов, пока опубликовано мало.

В нашем исследовании участвовали 66 больных (8 мужчин и 58 женщин) с клиническими и рентгенологическими признаками СЛ. Все наблюдались в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2009–2015 гг. (27 пациентов – в течение 1 года и 39 – в течение 3–6 лет). Средний их возраст составил  $41,9 \pm 12,3$  года. Продолжительность заболевания варьировала от 1 нед до 18 лет и в 83% случаев составляла <3 мес (см. таблицу).

Помимо общеклинического обследования, всем пациентам проводили иммунологические, серологические исследования (хламидии и микоплазмы 2 классов, уреоплазмы, вирусы герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, гепатит В/С, иерсинии, ВИЧ и т.д.), пробу Манту, диаскин-тест, при необходимости – квантифероновый тест, а также компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (ОГК). Патоморфологическое исследование биоптатов из области узлов требовалось только в случае возникновения трудностей с верификацией диагноза (у 5 больных).

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

Во всех случаях УЭ располагалась на голенях по передней поверхности и несколько реже – на латеральной, медиальной и задней поверхностях (см. таблицу). Менее чем в 50% случаев встречались поражения в области бедер и верхних конечностей. В 92% случаев высыпания были симметричными, узлы – умеренно болезненные при пальпации, размером от 2,2 до 8,8 см. Среднее количество узлов составило  $14 \pm 10$ ; тенденция узлов к слиянию в конгломераты отмечалась менее чем в 50% случаев. Медиана СОЭ исходно составляла  $27,0 [17,0; 39,0]$  мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) –  $13,25 [7,5; 26,0]$  мг/л. При КТ ОГК I стадия (прикорневая лимфаденопатия) выявлена у 29 больных, II стадия (поражение легких в виде очагов уплотнения в отдельных сегментах и (или) фиброзно-интерстициальных изменений по типу матового стекла) – у 37.

После установления диагноза все больные получали терапию в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями [11]: ГК (47%), цитостатики (метотрексат или циклофосфан – 21%), гидроксихлорохин (64%), нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП (97%).

За весь период наблюдения рецидив УЭ отмечен у 16 (24%) больных. Медиана отрезка времени до развития рецидива составила  $7,5 [3,0; 12,0]$  мес. У 2 пациентов рецидив произошел через 2 года после инициации терапии. В момент рецидива 8 обследованных терапию не получали. Причинами рецидива стали: ОРВИ/переохлаждение (у 10), отмена терапии (у 3), резкое снижение дозы ГК (нарушение предписанной врачом схемы лечения – у 1), недостаточный эффект от проводимой терапии (у 2). Риск рецидива был выше у пациентов в возрасте старше 40 лет (отношение

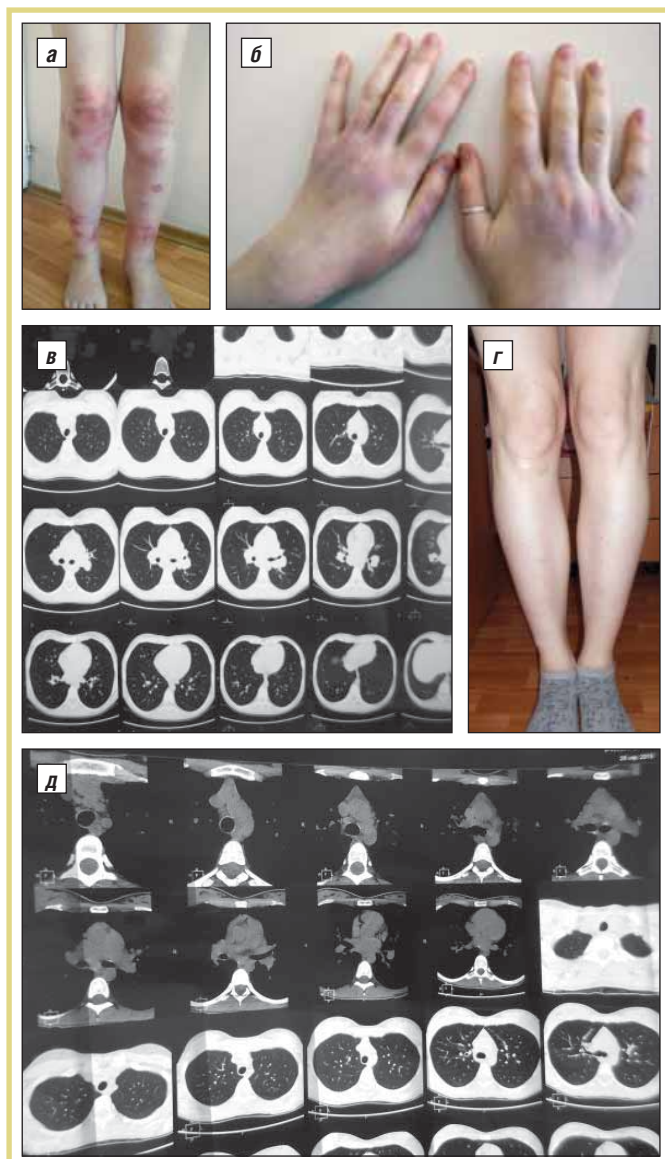
шансов – ОШ – 3,81; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,1–13,5;  $p=0,03$ ), с длительностью УЭ до инициации терапии >3 мес (ОШ – 8,94; 95% ДИ – 2,2–37,0;  $p=0,0008$ ) и диаметром уплотнений >5 см (ОШ – 3,65; 95% ДИ – 1,1–11,8;  $p=0,03$ ).

#### Характеристика пациентов с СЛ

Показатель	Значение
Возраст, годы (M±SD)	41,9±12,3
Пол, мужчины/женщины, n (%)	8 (12) / 58 (88)
Продолжительность заболевания в целом	от 1 нед до 18 лет
Длительность данного рецидива, n (%):	
до 3 мес (включительно)	55 (83)
>3 мес	11 (17)
Дебют заболевания, n (%):	
весна	24 (36)
осень	15 (23)
зима	14 (21)
лето	13 (20)
Симметричность поражения, n (%):	
есть	61 (92)
нет	5 (8)
Боль при пальпации (по ВАШ), мм (M±SD)	48±23
Диаметр узлов, см (M±SD)	5,5±3,3
Количество узлов (M±SD)	14±10
Пораженные поверхности голеней, n (%):	
передние	63 (95)
латеральные	58 (88)
медиальные	57 (86)
задние	43 (65)
Локализация УЭ, n (%):	
голень	66 (100)
бедро	21 (32)
плечи	17 (26)
Склонность УЭ к слиянию, n (%):	
есть	28 (42)
нет	38 (58)
Симптом «цветения синяка», n (%):	
есть	6 (9)
нет	60 (91)
Температура тела, n (%):	
повышена	49 (74)
без повышения	17 (26)
Боли в суставах, n (%):	
голеностопных	62 (94)
коленных	27 (41)
мелких суставах кистей и (или) стоп	10 (15)/20 (30)
лучезапястных	8 (15,7)
плечевых	6 (11,7)
локтевых	6 (11,7)
Ускорение СОЭ, n (%):	
есть	43 (65)
нет	23 (35)
Уровень СРБ, n (%):	
повышен	53 (80)
без увеличения	13 (20)
Стадия по данным КТ ОГК, n (%):	
I	29 (44)
II	37 (56)

После проведения курса терапии у больных отмечено достоверное снижение уровня СОЭ и СРБ ( $p < 0,001$ ). Медиана уровня СОЭ составляла 10,5 [6,0; 15,0] мм/ч, СРБ – 2,2 [0,9; 4,0] мг/л.

При оценке результатов КТ ОГК в динамике через 1 год – 6 лет выявлена значимая положительная динамика, заключающаяся в снижении стадии процесса ( $p < 0,001$ ); II стадия определялась у 9 человек, I стадия – у 45, 0 стадия – у 10. В 2 случаях КТ ОГК в динамике не выполнена в связи с беременностью пациенток. Рентгенологическая ремиссия (РР) (0 рентгенологическая стадия по КТ) наступила у 2 (25%) мужчин и 8 (14%) женщин. При этом соотношение мужчин и женщин, достигших полной ремиссии, составляло 1:4. Ни в одном случае пациенты с пальпаторной болезненностью узлов по ВАШ  $> 50$  мм в дебюте не достигли РР ( $p = 0,035$ );



Динамика изменений кожи и в легких по данным КТ в результате лечения ЦТ в комбинации с пульс-терапией: а–в – до начала лечения – вторичная УЭ стадия I–II, саркоидоз II стадии по КТ; г, д – в динамике через 1 год от начала терапии – УЭ отсутствует, саркоидоз I стадии по КТ

II стадия по КТ чаще выявлялась в динамике у пациентов с началом СЛ в возрасте старше 40 лет (ОШ – 8,92; 95% ДИ – 1,04–76,2;  $p = 0,02$ ), снижением уровня гемоглобина (ОШ – 5,63; 95% ДИ – 1,3–24,8;  $p = 0,01$ ) и лимфоцитов в периферической крови (ОШ – 5; 95% ДИ – 1,15–21,8;  $p = 0,02$ ).

За весь период наблюдения не зафиксировано ни одного летального исхода. Подобные результаты получены и в ретроспективном исследовании, проведенном в Mayo Clinic в 2015 г. [12], что говорит об отсутствии отличий в показателях смертности при Ср и в общей популяции.

В целом назначенная терапия оказалась достаточно эффективной (см. рисунок). В динамике через 1 год – 6 лет отмечены значимое снижение лабораторных показателей активности процесса (СОЭ и СРБ), а также положительная рентгенологическая динамика по данным КТ ОГК ( $p < 0,001$ ). Неблагоприятных реакций не было, что свидетельствует о хорошей переносимости проводимой терапии.

Рецидивы в течение 1 года – 6 лет отмечены в 24% случаев, чаще при сроке наблюдения 1 год (медиана 7,5 мес); только у 2 пациентов рецидив УЭ произошел через 2 года от момента установления диагноза и начала терапии. Сходные данные получены В. Теjera Segura и соавт. [13]. У обследованных нами больных риск рецидива увеличивался при дебюте заболевания в возрасте  $> 40$  лет, длительности УЭ на момент инициации терапии  $> 3$  мес и диаметре уплотнений  $> 5$  см. Подобные результаты отмечены и в других исследованиях [14, 15]. В нашей работе дебют СЛ после 40 лет, снижение уровня гемоглобина и лимфоцитов в периферической крови были факторами риска отсутствия положительной рентгенологической динамики (сохранение II стадии по КТ ОГК). И.Ю. Визель и соавт. [16] расценили уменьшение количества лимфоцитов в периферической крови как неблагоприятный фактор, обуславливающий рецидивирующее течение заболевания.

Таким образом, проведенное нами исследование позволяет заключить, что СЛ является благоприятным вариантом Ср с тенденцией к рецидивирующему течению с малой частотой. Вероятность рецидива увеличивается при дебюте заболевания в возрасте старше 40 лет, инициации терапии через  $\geq 3$  мес с момента возникновения УЭ, а также диаметре уплотнений  $> 5$  см в дебюте, поэтому необходимо обращаться к врачу при появлении первых симптомов, особенно это касается пациентов средней и старшей возрастных групп. Высокая болезненность элементов УЭ в дебюте заболевания может служить прогностически неблагоприятным фактором (отсутствие РР). Дебют основного заболевания после 40 лет, а также снижение уровня гемоглобина и лимфоцитов в периферической крови – факторы, позволяющие прогнозировать отсутствие в дальнейшем положительной рентгенологической динамики, что требует назначения активной терапии пациентам данной группы уже при первом обращении к специалисту.

## Литература

1. Lazarus A. Sarcoidosis: epidemiology, etiology, pathogenesis, and genetics // Dis. Mon. – 2009; 55: 649–60.
2. Hanno R., Callen J. Sarcoidosis: a disorder with prominent cutaneous features and their interrelationship with systemic disease // Med. Clin. North. Am. – 1980; 64: 847–66.
3. Mana J., Marcoval J. Skin manifestations of sarcoidosis // Presse Med. – 2012; 41: 355–74.
4. Parrish S., Turner J. Diagnosis of sarcoidosis // Dis. Mon. – 2009; 55: 693–703.

5. Mana J., Gomez-Vaquero C., Montero A. et al. Löfgren's syndrome revisited: a study of 186 patients // *Am. J. Med.* – 1999; 107: 240–5.
6. Löfgren S., Lundback H. The bilateral hilar lymphoma syndrome. A study of the relation to age and sex in 212 cases // *Acta Med. Scand.* – 1952; 142: 259–64.
7. Mana J., Marcoval J. Erythema nodosum // *Clin. Dermatol.* – 2007; 25: 288–94.
8. Mañá J., Marcoval J., Graells J. et al. Cutaneous involvement in sarcoidosis. Relationship to systemic disease // *Arch. Dermatol.* – 1997; 133: 882–8.
9. Paramothayan N., Jones P. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2000; 2: CD001114.
10. Hunninghake G., Costabel U., Ando M. et al. ATS/ ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/ World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 1999; 16 (2): 149–73.
11. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Баранова О.П. и др. Диагностика и лечение саркоидоза (Федеральные согласительные клинические рекомендации) / Минздрав России. Российское респираторное общество, 2014; с. 36–9.
12. Ungprasert P., Carmona E., Utz J. et al. Epidemiology of Sarcoidosis 1946-2013: A Population-Based Study // *Mayo Clin. Proc.* – 2016; 91 (2): 183–8.
13. Tejera Segura B., Holgado S., Mateo L. et al. Löfgren syndrome: A study of 80 cases // *Medicina Clinica.* – 2014; 143 (4): 166–9.
14. Mana J., Salazar A., Manresa F. Clinical factors predicting persistence of activity in sarcoidosis: a multivariate analysis of 193 cases // *Respiration.* – 1994; 61 (4): 219–25.
15. Takada K., Ina Y., Noda M. et al. The clinical course and prognosis of patients with severe, moderate or mild sarcoidosis // *J. Clin. Epidemiol.* – 1993; 46 (4): 359–66.
16. Визель И.Ю., Шмелев Е.И., Баранова О.П. и др. Мультицентровой ретроспективный анализ состояния больных саркоидозом с 10-летним интервалом наблюдения // *Клиническая медицина.* – 2014; 92 (6): 28–34.

## **LÖFGREN'S SYNDROME: ASSESSMENT OF OUTCOMES**

**N. Savushkina**; **O. Egorova**, Candidate of Medical Sciences; **S. Glukhova**, Candidate of Medical Sciences; Professor **S. Radenska-Lopovok**, MD; **B. Belov**, MD  
*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow*

*The clinical features and outcomes of erythema nodosum were studied in patients with Löfgren's syndrome.*

**Key words:** rheumatology, septal panniculitis, erythema nodosum, sarcoidosis, Löfgren's syndrome, diagnosis, clinical presentations, outcomes, recurrent erythema nodosum.