

Ю.А. Манищенко¹
 Н.Б. Некрасова²
 О.А. Вертий²
 В.В. Корниенко²

¹ГО «Луганский
 государственный
 медицинский университет»

²Луганская городская
 клиническая
 многопрофильная
 больница № 1

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

В статье проанализированы клинические, лабораторные, инструментальные, морфологические методы исследования пациентов с подопрежением на системную склеродермию (ССД). Приведены результаты клинического наблюдения быстро прогрессирующего течения ССД у 37-летнего мужчины. Представлен анамнез, клиническая картина заболевания, результаты лабораторных, инструментальных и гистологических исследований. Показаны возможные трудности в диагностике ССД при отсутствии специфических маркеров заболевания. Сделаны выводы и даны рекомендации по ведению пациентов со сходной клинической картиной.

Ключевые слова: системная склеродермия, диагностика, клиническая картина.

ВВЕДЕНИЕ

Системная склеродермия (ССД) — тяжелое системное заболевание соединительной ткани, характеризующееся генерализованными дегенеративно-дистрофическими изменениями соединительной ткани со своеобразным поражением кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов и вазоспастическими нарушениями типа синдрома Рейно. Это заболевание распространено во всем мире. Средняя заболеваемость составляет 12–14 случаев на 1 млн населения. Заболевают обычно лица в возрасте 30–40 лет, женщины болеют в 4–8 раз чаще мужчин 3:1 (Передерий В.Г., Ткач С.М., 2009).

Этиология ССД до конца не выяснена. Развитие заболевания, возможно, обусловлено генетической предрасположенностью в сочетании с воздействием неблагоприятных экзо- и эндогенных факторов. Неоднократно пытались связать возникновение ССД с различными провоцирующими факторами, такими как инфекция, химические агенты, стресс, нейроэндокринные сдвиги, травма, вибрация, охлаждение и др.

В патогенезе заболевания основное значение имеет нарушение метаболизма коллагена I и III типа и других компонентов соединительной ткани вследствие нарушения функции фибробластов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Вазоконстрикторные стимулы (холод, эмоции, тромбоксан А₂, серотонин) вызывают дальнейшее сужение сосудов и формирование феномена Рейно в коже и внутренних органах. При поражении сосудов почек стимуляция ренин-ангиотензиновой системы приводит к порочному кругу вазоконстрикции. Активированные тромбоциты высвобождают факторы, повышающие проницаемость сосудов, и факторы-прокоагулянты. Фиброз тканей считают результатом стимуляции фибробластов в условиях интерстициального отека. Клинически различают диффузную, ограниченную (бляшечную) и перекрестные (склеродермия + дерматомиозит) формы заболевания (Гусева Н.Г., 1993; 2002; Коробейникова Э.А. и соавт., 2004).

Для ССД характерны общие симптомы заболевания. Главный диагностический критерий ССД — характерное поражение кожи. Кожные изменения наблюдаются преимущественно на лице и руках. Лицо становится маскообразным и амимичным с узкой ротовой щелью, вокруг которой располагаются глубокие морщины в виде кисета. Пальцы рук покрыты плотной блестящей кожей, что в сочетании с выраженной деформацией и тугоподвижностью создает картину склеродактилии. Иногда в подкожной клетчатке и периартикулярных тканях выявляются отложения кальция, а кожа в этих участках подвергается растрескиванию с последующим истощением кальцифицирующего материала. Нередко первым симптомом является феномен Рейно. Суставно-мышечный синдром проявляется артралгией в крупных суставах или полиартритом. Поражение мышц проявляется картиной фиброзирующего миозита или мышечной слабостью. Среди висцеральных проявлений ССД на первом месте стоит поражение пищеварительного тракта. Чаще в процесс вовлекаются пищевод и кишечник. Клинически поражение пищевода проявляется дисфагией, срыгиванием, иногда рвотой. Поражение легких характеризуется развитием пневмосклероза, преимущественно в нижних отделах и субплевральных областях. Вовлечение в патологический процесс сердца при ССД часто клинически не выражено, однако характерно поражение миокарда — в виде первичного некоронарогенного кардиосклероза. Прогрессирование процесса в миокарде приводит к развитию сердечной недостаточности. При этом отсутствуют периферические отеки вследствие уплотнения кожи и подкожной клетчатки. Почечный синдром проявляется хронически протекающим нефритом и реже — острой склеродермической нефропатией («истинная склеродермическая почка»). Острая склеродермическая нефропатия характеризуется быстро нарастающими изменениями в моче, прогрессирующей почечной недостаточностью с развитием злокачественной гипертензии, отсутствием эффекта от лечения. Поражение почек по типу хронического не-

фрита протікає більш доброякісно, від латентної форми до вираженої в формі стійкого мочевого синдрому, функціональних порушень, набрятків, артеріальної гіпертензії (Гусєва Н.Г., 2002; Болотна Л.А. і соавт., 2004; Передєрий В.П., Ткач С.М., 2009).

На попередньому етапі діагностики особливе значення має триада первісних ознак захворювання: синдром Рейно, характерні ураження шкіри, сугубовий синдром. В подальшому в процесі залучаються численні органи і тканини. В залежності від клініко-лабораторних показувачів виділяють три ступені активності.

Лабораторні дані зазвичай неспецифічні і мають відносну діагностичну цінність, як правило, відображають ступінь активності запального процесу і глибину клініко-лабораторних порушень. В клінічному аналізі крові може відзначатися цитопенія аутоімунного походження. Число лейкоцитів нормальне, можлива помірна нормохромна анемія, збільшена швидкість осідання еритроцитів. Порушення білкового складу крові характеризуються гіпоальбумінемією, гіпергаммаглобулінемією. Специфічними для ССД є анти-Scl-70 (специфічність 81–98%, чутливість — 28–70% для різних наборів), антицентромерні антитіла (положительний результат у 60–90% хворих) і антинуклеарні антитіла (положительний результат у 40–90% пацієнтів) (Guildner H.H. et al., 1994).

Существенную помощь в диагностике заболевания оказывает морфологическое исследование биоптатов кожи, синовиальной оболочки и мышц, выявляющее фиброзную трансформацию тканей, патологию сосудов и другие изменения, однако решающей в установлении диагноза остается клиническая симптоматика болезни (Гусєва Н.Г., 2002).

Проблема діагностики ССД — багатогранна і складна. Вона включає знання і врахування клініко-патогенетических особливостей перебігу захворювання на сучасному етапі, анамнестических відомостей про захворювання, використання діагностических критерієв ранньої і дифференціальної діагностики. Діагноз ССД ґрунтується на поєднанні клініческих симптоматических комплексів, комбінації діагностических ознак, отриманих в результаті клініческого, інструментального, імунологического і морфологического досліджень.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

В качестве примера труднодиагностируемой ССД приводим клинический случай. Больной К., 1975 г. рождения (37 лет), поступил в ревматологическое отделение Луганской городской клинической многопрофильной больницы № 1 04.01.2012 г. с жалобами на боль в правом плечевом суставе, высыпания по типу «мраморности» на бедрах, туловище, онемение, зябкость, изменение цвета кожи при воздействии холодных нагрузок, уплотнение кожи туловища, верхних конечностей, кистей, ощущение стянутости кожи в области лица.

Пациент болен с сентября 2009 г. Заболевание началось с появления высыпаний по типу папул в области лба, ушей, шеи. Дерматологом был установлен диагноз «болезнь Дивержи» (заболевание кожи, развивающееся в результате нарушения ороговения и проявляющееся множественными мелкими фолликулярными ороговевающими папулами, одна из форм кератозов). Зимой 2009 г. появились высыпания на коже по типу мраморности. Уплотнение кожи с лета 2010 г. постепенно распространялось с верхних конечностей с переходами на лицо, уши, шею, грудную клетку, кисти, живот. В течение 2 последних лет наблюдался и лечился в Областном кожно-венерологическом диспансере с незначительным улучшением. В связи с сомнениями относительно правильности диагноза и для определения тактики лечения больной госпитализирован в городское ревматологическое отделение.

При поступлении общее состояние средней степени тяжести. Кожные покровы с участками гиперпигментации с ливедо. Кожа бедер, туловища, спины уплотнена больше, чем передняя брюшная стенка. На пальцах рук выявлен акроцианоз. Кожные покровы над суставами не изменены, объем движений сохранен, при активных движениях ощущается болезненность в правом плечевом суставе. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, пульс 72 уд./мин, АД 110/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена. Мочеиспускание свободное, безболезненное, симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон.

На основании жалоб пациента, данных анамнеза заболевания, результатов объективного исследования на предварительном этапе диагностики можно выделить ряд синдромов: синдром поражения кожи (отек, индурация, гиперпигментация, ретикулярное ливедо), синдром сосудистых нарушений (Рейно), сугубовий синдром и, с учетом диагностических критерієв ССД (Американська ревматологическа асоціація, 1980) — проявление синдрома Рейно за 1 рік до появи змін шкіри; ураження шкіри туловища і кінцівок (дифузне ущільнення шкіри в області кистей, грудної клітки, спини, живота); гіперпигментация шкіри; наявність сугубового синдрому — можна встановити попередній діагноз: склеродермія, швидкопрогресуюче перебіг, з ураженням: шкіри (щільний набряток, індурація, гіперпигментация, ретикулярное ливедо); сугубов (артралгія правого плечевого сугубов); судів (синдром Рейно).

Для підтвердження діагнозу хворому проведені стандартні лабораторні дослідження і специфічні імунологіческі тести, інструментальні дослідження, а також гістологическе дослідження біоптата кожного лоскута.

Общий анализ крови: эритроциты — $5,1 \cdot 10^{12}/л$, Нв — 145 г/л, цветной показатель — 28,4, лейкоциты — $13,5 \cdot 10^9/л$ (эозинофилы — 4%, палочкоядерные — 6%, сегментоядерные — 73%, лимфоциты — 12%, моноциты — 5%), СОЭ — 2 мм/ч.

Биохимическое исследование крови: ревматоидный фактор — отрицательный; гаптоглобин — 14,1 мм/л; серомукоид — 5 мм/л; общий белок — 69 г/л, белковые фракции: α — 39 г/л, β — 13 г/л, γ — 17 г/л; АлАТ — 0,58 мм/л; тимоловая проба — 3 ед.; K^+ — 3,4 мм/л, Na^+ — 139 мм/л, Ca^{2+} — 2,5 мм/л; мочевины — 5,7 мм/л, креатинин — 98 мм/л. Иммуно-ферментное исследование крови: ANA — профиль — отрицательный; с-ANCA — цитоплазматические нейтрофильные антитела (Anti-PR3 IgG): Anti-MPO — отрицательные, Anti-PR3 — положительные; р-ANCA перинуклеарные нейтрофильные антитела (Anti-MPO IgG), GBM — отрицательные, анти-Scl-70 — отрицательные. Анализ крови на криоглобулины — отрицательный. Анализы мочи — норма.

Данные ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, рентгенографии органов грудной клетки — в пределах нормы. Ревмография верхних конечностей: повышение сосудистого тонуса D и S в конечностном участке предплечья и кисть, затруднение венозного оттока.

На рентгенограмме правого плечевого сустава отмечается сужение суставных щелей, заключение: деформирующий остеоартроз I степени. На рентгенограмме кистей отмечается деформация суставных поверхностей с мелкими экзостозами по краям дистальных фаланг, заключение: деформирующий остеоартроз I степени.

Гистологическое исследование участка кожи: эпидермис местами истончен, базальный слой пигментирован, в дерме — умеренно выраженный гиалиноз коллагеновых волокон. Количество капилляров, сальных желез и волосяных фолликулов уменьшено, капилляры запустевшие, с уплотненной базальной мембраной. Вокруг капилляров единичные лимфоциты, макрофаги и эозинофильные лейкоциты.

Таким образом, результаты дополнительных методов исследования позволили диагностировать степень активности воспалительного процесса (уровень СОЭ и лейкоцитов в клиническом анализе крови указывает на активность процесса I степени), данные ревмографии инструментально подтвердили наличие синдрома Рейно, результаты гистологического исследования кожного лоскута подтвердили наличие ССД, а данные рентгенографии плечевого сустава — остеоартроза I степени, при отсутствии специфических маркеров склеродермии. Следовательно, специфические поражения кожи, подтвержденные гистологически, наличие (в соответствии с классификацией) клинических проявлений, даже при отсутствии специфических маркеров ССД, позволяют определить сущность патологического процесса и установить клинический диагноз: ССД, быстро прогрессирующее течение, активность I, генерализованная форма; с поражением: кожи, диффузная склеродермия (плотный отек, индурация, гиперпигментация, ретикулярное ливедо); суставов (олигоартрит правого плечевого сустава); сосудов (синдром Рейно). Осложнение: нарушение функции суставов I.

В соответствии с протоколами лечения больному был назначен курс терапии: антифиброзная терапия (пеницилламин), противовоспалительная терапия (мелоксикам), сосудистая терапия (пентоксифиллин), ферментные препараты (гиалуронидаза). Учитывая низкую активность процесса, отсутствие системных проявлений, глюкокортикостероиды в настоящее время не показаны. После проведенной терапии пациент выписывается с незначительным улучшением. Сохраняются ощущение стянутости, уплотнения кожи в области кистей, грудной клетки, туловища, спины; зябкость рук и онемение при воздействии холодных нагрузок; уменьшилась выраженность боли в правом плечевом суставе. Рекомендовано продолжать начатое лечение в амбулаторных условиях: пеницилламин 125 мг/сут, с последующей титрацией дозы по схеме, под контролем клинического анализа крови и печеночных проб, пентоксифиллин 600 мг (1 мес), клопидогрель 75 мг (1 таблетка на ночь). Повторный осмотр городского ревматолога — через 1 мес.

Таким образом, данное наблюдение иллюстрирует трудности диагностики ССД быстро прогрессирующего течения у мужчины.

ВЫВОДЫ

1. ССД отличается разнообразием проявлений в связи с вовлечением в патологический процесс многочисленных органов и тканей, и на ранней стадии своего развития может иметь сходную клиническую картину с различными ревматологическими заболеваниями, что требует от врача знания симптоматики болезни, умения тщательно собрать анамнез и детально обследовать пациента, используя современные методы.

2. Лабораторные данные, результаты инструментальных и гистологических исследований имеют относительную диагностическую ценность, как правило, отражая степень активности воспалительного процесса, глубину иммунных и структурных нарушений. Из современных иммунологических тестов наиболее специфичные и чувствительные для ССД являются: анти-Scl-70, антицентромерные и антинуклеарные антитела.

3. Описанный клинический случай расширяет представление об особенностях течения ССД у мужчины молодого возраста с быстрым прогрессированием патологического процесса и демонстрирует трудности диагностики заболевания на начальных этапах его развития при отрицательных результатах наиболее чувствительных и специфических методов исследования.

4. Диагностика ССД в случае отсутствия специфических иммунологических маркеров заболевания должна базироваться на начальных проявлениях заболевания в виде феномена Рейно в сочетании с одним из основных диагностических критериев — поражения кожи — с учетом системности поражения органов и динамики от проводимого лечения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ
ЛИТЕРАТУРЫ

- Болотная Л.А., Шахова Ф.Б., Сербина И.М.** (2004) Новое в патогенезе и терапии ограниченной склеродермии. Вест. дерматологии и венерологии, 2: 31–34.
- Гусева Н.Г.** (1993) Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. Медицина, Москва, 115 с.
- Гусева Н.Г.** (2002) Системная склеродермия: клиника, диагностика, лечение. Рос. журн. кож. и вен. болезней, 4: 5–15.
- Коробейникова Э.А., Мартынова Л.М., Анисимова А.В.** (2004) Клинические аспекты ограниченной склеродермии. Рос. журн. кож. и вен. болезней, 3: 27–29.
- Передерий В.Г., Ткач С.М.** (2009) Основы внутренней медицины: Учебник. Киев, 784 с.
- Guldner H.H., Szosteckі С., Vosberg H.P. et al.** (1994) Scl 70 autoantibodies from scleroderma patients recognize a 95 kDa protein identified as DNA topoisomerase I. Chromosoma, 2: 132–138.

ТРУДНОЩІ ДІАГНОСТИКИ
СИСТЕМНОЇ СКЛЕРОДЕРМІЇ

**Ю.О. Манищенкова, Н.Б. Некрасова,
О.О. Вертій, В.В. Корнієнко**

Резюме. У статті проаналізовано клінічні, лабораторні, інструментальні, морфологічні методи дослідження пацієнтів із підозрою на системну склеродермію (ССД). Наведено результати клінічного спостереження швидкопрогресуючого перебігу ССД у 37-літнього чоловіка. Наведено анамнез, клінічну картину захворювання, результати лабораторних, інструментальних та гістологічних досліджень. Показані можливі труднощі в діагностиці ССД за відсутності специфічних імунологічних маркерів захворюван-

ня. Зроблено висновки та надано рекомендації щодо пацієнтів із подібною клінічною картиною.

Ключові слова: системна склеродермія, діагностика, клінічна картина.

DIAGNOSTIC DIFFICULTIES
OF SYSTEMIC SCLEROSIS

**Yu.A. Manischenkova, N.B. Nekrasova,
O.O. Vertiy, V.V. Kornienko**

Summary. In article clinical, laboratory, tool, morphological methods of patients examination with suspicion on a system sclerosis (SSc) are analysed. Results of clinical supervision of rapid progressing current SSc in 37-year old man are presented. In article the clinical picture of disease, results of laboratory, instrumental and histologic researches are provided. Possible difficulties in SSc diagnostic procedure in case of disease specific markers absence are shown. Conclusions are created and recommendations about management of patients with a similar clinical picture are provided.

Key words: system scleroderma, diagnostics, a clinical picture.

Адрес для переписки:

Манищенкова Юлія Александровна
91045, Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска, 1 Г
ГУ «Луганский государственный
медицинский университет»,
кафедра внутренней медицины

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Витамин D может помочь пациентам
с сердечной недостаточностью

Подготовлено Ю.С. Котикович

Исследователи из Медицинского центра Университета Гронингена (University Medical Center Groningen), Нидерланды, в рандомизированном исследовании доказали, что применение витамина D снижает активность ренина в плазме крови. Активность этого фермента определяет результат развития сердечной недостаточности. Исследователи считают, что витамин D способен влиять на транскрипцию ренина путем активации специфического рецептора. Об этом они сообщили на сессии Конгресса, прошедшего в Белграде, Сербия, посвященном проблемам сердечной недостаточности (Heart Failure Congress).

Ренин — фермент, который вырабатывается юкстагломерулярным аппаратом почек и является составной частью ренин-ангиотензиновой системы, принимающей участие в водно-солевом обмене, поддержании нормального артериального давления и регуляции кровообращения.

В исследовании принял участие 101 пациент с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. Все участники принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы ангиотензиновых рецепторов с блокаторами

β-адренорецепторов. К тому же участники основной группы принимали ежедневно по 2000 МЕ колекальциферола в течение 6 нед.

Уровень витамина D составил в основной группе в среднем 48 и 80 нмоль/л, а в группе контроля — 47 и 44 нмоль/л в начале и в конце исследования соответственно ($p < 0,001$). Активность ренина в плазме крови в основной группе составила 6,5 нмоль/л/ч в начале исследования и 5,2 нмоль/л/ч — через 6 нед. В то же время в группе контроля активность энзима в начале составляла 4,9 нмоль/л/ч, а в конце — 7,3 нмоль/л/ч ($p = 0,002$). В основной группе концентрация ренина в плазме крови снизилась с 65 до 55 нг/л, а в контрольной — повысилась с 56 до 72 нг/л ($p = 0,02$).

На протяжении исследования ни у участников опытной, ни контрольной группы не изменились показатели тропонина Т и альдостерона, что расценивалось учеными как показатель безопасности проводимого лечения.

Исследователи считают, что объем выборки в исследовании был недостаточным для окончательных выводов, однако оно может стать первым шагом в изучении влияния витамина D на состояние здоровья пациентов с сердечной недостаточностью.

Phend C. (2012) Vitamin D May Help in HF. MedPage Today, May 22 (www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/HFC/32840).