

А. В. БУРЛУЦКАЯ, Н. В. САВЕЛЬЕВА, А. В. СТАТОВА

СЛУЧАЙ ДЕБЮТА СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ У ПАЦИЕНТКИ 10 ЛЕТ

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063.*

АННОТАЦИЯ

Цель. Показать разнообразие и тяжесть клинической симптоматики, большой спектр диагностического поиска, а также сложности в терапии у пациентки 10 лет с системными проявлениями ювенильной склеродермии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ анамнестических сведений, течения заболевания, лабораторных и инструментальных данных, а также проводимой терапии пациентки 10 лет с ювенильной системной склеродермией.

Результаты. У пациентки были выявлены множественные типичные склеродермические очаги неправильной формы, с разной стадией поражения (отек, индурация и атрофия). Поражение суставов отмечалось в виде псевдоартрита межфаланговых суставов кистей с формированием склеродактилии и правого голеностопного сустава. В результате проведения компьютерной томографии органов грудной клетки выявлены признаки интерстициального заболевания легких по типу фиброзирующего альвеолита. После верификации диагноза пациентке назначена базисная терапия: метилпреднизолон и циклофосфан.

Заключение. Представлен клинический случай дебюта ювенильной системной склеродермии с быстро прогрессирующим, распространенным поражением кожи, вовлечением опорно-двигательного аппарата и развитием фиброзирующего альвеолита. Благодаря интенсивной и длительной патогенетической терапии (глюкокортикоиды, циклофосфамид) удалось стабилизировать состояние пациентки, остановить прогрессирование интерстициального поражения легких.

Ключевые слова: ювенильная склеродермия, фиброзирующий альвеолит, циклофосфамид

Для цитирования: Бурлуцкая А.В., Савельева Н.В. Статова А.В. Случай дебюта системной склеродермии у пациентки 10 лет. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(3): 162-166. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-3-162-166

For citation: Burlutskaya A.V., Savelyeva N.V. Statova A.V. The case of the debut of systemic scleroderma in a patient aged 10. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(3): 162-166. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-3-162-166

A. V. BURLUTSKAYA, N. V. SAVELYEVA, A. V. STATOVA

THE CASE OF THE DEBUT OF SYSTEMIC SCLERODERMA IN A PATIENT AGED 10

*Federal State Budgetary Educational Institution for Higher Education "Kuban State Medical University"
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063.*

ABSTRACT

Aim. To show the diversity and severity of clinical symptoms, a large range of diagnostic search, as well as difficulties in therapy in a 10-year-old patient with systemic manifestations of juvenile scleroderma.

Materials and methods. A retrospective analysis of the anamnestic data, the course of the disease, laboratory and instrumental data, as well as the ongoing therapy of a 10-year-old patient with juvenile systemic scleroderma was carried out.

Results. The patient was diagnosed with multiple typical sclerodermic foci of irregular shape, with different stages of lesion (edema, induration and atrophy). Joint damage was noted in the form of pseudoarthritis interphalangeal joints of hands with the formation of sclerodactily and right ankle joint. As a result of computed tomography of chest, signs of interstitial lung disease by the type of fibrous alveolitis have been revealed. After verification of the diagnosis, the patient was prescribed basic therapy: methylprednisolone and cyclophosphane.

Conclusion. A clinical case of the debut of juvenile systemic scleroderma with rapidly progressive, widespread skin lesions, involvement of the musculoskeletal system and the development of fibrous alveolitis is presented. Due to intensive and long-term pathogenetic therapy (glucocorticoids, cyclophosphamide), the patient's condition was stabilized and the progression of interstitial lung disease was stopped.

Keywords: juvenile scleroderma, fibrosis alveolitis, cyclophosphamide

Введение

Ювенильная системная склеродермия (ЮССД) – хроническое аутоиммунное заболевание с дебютом болезни до 16-летнего возраста, которое проявляется прогрессирующим фиброзно-склеротическим поражением кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (легких, сердца, почек, пищеварительного тракта) и распространенными вазоспастическими нарушениями (синдром Рейно), в основе которых лежит поражение соединительной ткани с преобладанием фиброза и сосудов по типу облитерирующего эндартериита [1].

Впервые симптомы склеродермии указывает в своих трудах Гиппократ еще в 400 году до н.э. Он описывал людей «с натянутой, сухой и плотной кожей без выделения пота». В 1753 году итальянский врач из Неаполя К. Курцио представил наблюдение девочки по имени Патрия Гальера, которая страдала напряженностью вокруг рта с плотной холодной кожей на шее и других участках тела, а в 1842 году английский врач В.Д. Чаун впервые описал ребенка с клиническими висцеральными симптомами этого заболевания [2].

ЮССД достаточно редкое заболевание. Известно, что склеродермия с системными проявлениями встречается в 5-10 раз реже ограниченной формы (когда имеет место поражение только кожи) [3]. Заболеваемость ограниченной системной склеродермии у детей, по данным разных авторов, колеблется от 1 случая на 100 тыс. до 4,7-20 на 100 тыс. населения [4, 5]. Согласно исследованиям, проведенным в странах северной Европы, заболеваемость ЮССД составляет от 0,05 на 100 тыс. населения до 0,27 на 100 тыс. населения [6, 7]. Ювенильная склеродермия чаще дебютирует в дошкольном и младшем школьном возрасте и одинаково часто у мальчиков и девочек. А вот среди старших детей преобладают девочки (3:1) [8, 9].

Этиология заболевания изучена недостаточно. Обсуждается роль вирусных факторов, генетической предрасположенности к болезни, а также участие иммунных и нейроэндокринных факторов. Главными звеньями в патогенезе системной склеродермии являются процессы усиленного коллагенообразования и фиброобразования, нарушение микроциркуляции в результате воспалительных изменений и спазма мелких артерий, артериол и капилляров, нарушения гуморального иммунитета с выработкой аутоантител к компонентам соединительной ткани – ламинину, коллагену IV типа, компонентам клеточного ядра.

Для диагностики ЮССД используют основные и дополнительные диагностические критерии (Гусева Н.Г., 1997) [1].

Достоверный диагноз ЮССД – это возраст пациента до 16 лет и сочетание 3 любых основных признаков или 1 из основных признаков + 3 и более дополнительных (табл. 1).

Несмотря на характерный кожный синдром у пациента, поставить диагноз ювенильной склеродермии не всегда удается своевременно. Диагностика с системным проявлением заболевания достаточно длительная и включает в себя большой спектр лабораторных и инструментальных методов обследования, а также необходимо привлечение узких специалистов (офтальмолог, невролог, нефролог, хирург и др.).

Своевременная диагностика ЮССД это вовремя начатая длительная противовоспалительная и иммуносупрессивная терапия, которая повышает продолжительность ремиссии заболевания и улучшает качество жизни пациента.

Цель исследования: показать разнообразие и тяжесть клинической симптоматики, большой спектр диагностического поиска, а также сложности в терапии у пациентки 10 лет с системными проявлениями ювенильной склеродермии.

Таблица 1 / Table 1

Основные и дополнительные диагностические признаки склеродермии

Main and additional diagnostic signs of scleroderma

Основные признаки	Дополнительные признаки
<ul style="list-style-type: none">- Склеродермическое поражение кожи- Синдром Рейно, дигитальные язвочки/рубчики- Суставно-мышечный синдром (с контрактурой)- Остеолиз- Кальциноз- Базальный пневмофиброз- Крупноочаговый кардиосклероз- Склеродермическое поражение пищеварительного тракта- Острая склеродермическая нефропатия- Наличие специфических антинуклеарных антител (анти-Scl-70 и антицентромерные антитела)- Капилляроскопические признаки	<ul style="list-style-type: none">- Гиперпигментация кожи- Телеангиэктазии- Трофические нарушения- Полиартралгии- Полимиалгии, полимиозит- Полисерозит (чаще адгезивный)- Хроническая нефропатия



Рис. 1. Поражение кожи правого бедра. В центре в стадии фиброза, с признаками атрофии, блеска. По периферии фаза эритемы, отека.

Fig. 1. The skin lesion of the right hip. In the center, it is at the stage of fibrosis, with signs of atrophy, shine. On the periphery – the phase of erythema, edema.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ анамнестических сведений, течения заболевания, лабораторных и инструментальных данных, а также проводимой терапии пациентки 2005 года рождения с ЮССД, которая наблюдается с ноября 2015 г. в отделении ревматологии Детской краевой клинической больницы (ДККБ) г. Краснодар.

Результаты и обсуждение

Пациентка Б., 2005 г.р. впервые госпитализирована в ДККБ в возрасте 10 лет в ноябре 2015 г. с жалобами на плотные, сухие и истонченные очаги на коже, рубцовые изменения на пальцах кистей, боли и нарушение функции в межфаланговых суставах кистей и правом голеностопном суставе, длительный сухой кашель.

Анамнез заболевания. Кожный синдром впервые появился в 2014 году, по этому поводу наблюдалась у дерматолога с диагнозом – атопический дерматит. Получала местную терапию и антигистаминные препараты. На этом фоне кожный синдром прогрессировал, появлялись язвочки с последующим рубцеванием в области межфаланговых суставов кистей. Присоединился суставной синдром в виде боли и ограничение движения в межфаланговых суставах кистей и правом голеностопном суставе. Периодически беспокоил сухой кашель без видимых признаков острого респираторного заболевания (повышения температуры тела, катаральных явлений).

Анамнез жизни. Родилась от первой беременности, протекавшей без патологии. Роды срочные, самостоятельные. Рост при рождении 53 см, масса – 3 кг. Росла и развивалась соответственно возрасту. Из перенесенных заболеваний – ветряная оспа, острые респираторные заболевания 2-3 раза в год. Прививки по календарю. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственность по ревматологическим заболеваниям не отягощена, со стороны матери заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ИБС),



Рис. 2. Периартикулярное поражение правого голеностопного сустава за счет фиброзно-склеротического поражения кожи.

Fig. 2. Periarticular lesion of the right ankle due to fibro-sclerotic lesions of skin.

со стороны отца – онкологические заболевания.

Данные объективного осмотра при первичном обращении в ДККБ. Физическое развитие: выше среднего, дисгармоничное за счет дефицита массы тела – 18% (рост 145 см, масса 29,7 кг). Девочка астенического телосложения, пониженного питания.

Кожный синдром представлен типичными склеродермическими очагами неправильной формы, с разной стадией поражения (отек, индурация и атрофия). Очаги локализовались на туловище (преимущественно спине), на правой нижней конечности – наружная поверхность бедра, в области нижней трети голени, голеностопного сустава и тыла стопы. Кожа в этих очагах плотная, спаянная с подлежащими тканями, неподвижная, тестовидной консистенции, бело-желтой окраски или гиперпигментированная, блестящая (рис. 1).

Кожа тыльной поверхности кистей истончена, натянутая, блестящая. В области межфаланговых суставов кистей рубцовые изменения кожи. Истончение губ («рыбий рот»). На нижней трети правой голени кожа истонченная, по типу пергаментной бумаги, с характерным блеском, в области костных выступов правого голеностопного сустава – атрофирована и склерозирована с периартикулярными тканями сустава, изъязвляется, с крупным пластинчатым шелушением. Кисти и стопы холодные на ощупь.

Поражение суставов отмечалось в виде псевдоартрита (обусловленного фиброзно-склеротическими изменениями периартикулярных тканей) межфаланговых суставов кистей с формированием склеродактилии и правого голеностопного сустава (рис. 2).

Со стороны дыхательной системы: ЧД – 21/мин, при перкуссии над легкими ясный легочной звук, при аускультации легких – дыхание жесткое над всеми полями, локальной симптоматики не отмечено. Сердечно-сосудистая система: АД – 100/50 мм рт. ст., ЧСС – 88/мин, границы сердца в пределах возрастной нормы, при аускультации тоны сердца громкие и ритмичные.

Со стороны желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы патологии не выявлено.

Данные лабораторных и инструментальных методов обследования (ноябрь 2015 года). В общем анализе крови: анемия легкой степени, лейкоцитоз, эозинофилия (эритроциты – $4,15 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин – 118 г/л, тромбоциты – $242 \cdot 10^9/л$, лейкоциты – $12,4 \cdot 10^9/л$, нейтрофилы – 53,7%, эозинофилы – 15,8%, лимфоциты – 22%, моноциты – 8,5%, СОЭ – 12 мм/ч). В последующие госпитализации (2016-2017 гг.) количество эозинофилов в анализе крови в пределах 0-4,5%.

Биохимические показатели крови и коагулограмма – в пределах нормы.

Общий анализ мочи – без патологии.

Выявлены методом иммуноблотинга *анти-нуклеарные антитела к антигену PM-Scl*. Результат – сильноположительный (+++). Это высокоспецифичные антитела, характерные для системной склеродермии и полимиозита, и являются плохим прогностическим признаком относительно развития легочного фиброза.

Капилляроскопия. Форма капилляров – узкие, умеренно и резко извитые со слабо дифференцированными и недифференцированными артериальными и венозными отделами. Множественные дихотомии. Субкапиллярная сеть не прослеживается. Ток крови замедлен. Цвет капилляров от бледно-розового до насыщенного розового. Выраженные явления дистонии капилляров пальцев кистей.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. Легкие в полном объеме, определяется снижение воздушности обоих легких по типу «матового стекла», более выражено в периферических отделах, с формированием субкортикальных ретикулярных изменений, в виде утолщения междолькового и внутридолькового интерстиция мелкоячеистой структуры с формированием обширных зон сотового легкого преимущественно в сегментах s3, s6, s10 обоих легких. Прходимость стволых бронхов не нарушена. Синусы свободны. Увеличенных лимфатических узлов в средостении не выявлено. Заключение – КТ признаки интерстициального заболевания легких (по типу фиброзирующего альвеолита с трансформацией в сотовое легкое).

Спирометрия. Оценивались такие показатели как жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) и отношение ОФВ1/ФЖЕЛ (индекса Тиффно). В первую госпитализацию отмечалось незначительное пропорциональное снижение ОФВ1 и ФЖЕЛ (76 и 77% от должных величин соответственно), а индекс Тиффно оставался в пределах нормы – 87%, что характерно для рестриктивных нарушений вентиляции.

ЭХО-КГ – при проведении ЭХО-КГ данных за увеличение полостей, клапанную патологию и де-

фекты перегородок не выявлено. Сократительная способность миокарда не изменена. Систолическое давление в ЛА = 18 мм рт.ст.

ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости, почек и мочевого пузыря, ЭФГДС – патологических изменений не выявлено.

Таким образом, пациентке был выставлен **основной диагноз: Ювенильная системная склеродермия (склеродермическое поражение кожи, гиперпигментация, склеродактилия, псевдоартрит, интерстициальная болезнь легких – фиброзирующий альвеолит, синдром Рейно), хроническое течение, генерализованная стадия, активность I степени.**

На этапе верификации диагноза в круг дифференциального диагноза были включены нозологии, сопровождающиеся склероподобными поражениями кожи – диффузный эозинофильный фасциит, псевдосклеродермия и такие редкие болезни как **синдром Ротмунда-Томсона**. Но для данных заболеваний не характерно поражение кистей и стоп, отсутствуют феномен Рейно и поражения внутренних органов. **Синдром Ротмунда-Томсона** – это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, для которого характерна прогрессирующая катаракта с первых лет жизни, карликовость, а поражения кожи в виде пойкилодермии лица и конечностей проявляются с первых месяцев жизни.

Лечение. Лечение ЮССД это длительный процесс с использованием медикаментозных и немедикаментозных средств. Основным в лечении ЮССД является патогенетическая терапия (или базисная), которая воздействует на главные звенья развития болезни – выработку аутоантител к компонентам соединительной ткани и усиленное коллагенообразование и фиброзообразование. Такими свойствами обладают глюкокортикоиды (преднизолон, метилпреднизолон, метипред), цитостатики (метотрексат – МТ, циклофосфамид – ЦФ), антифиброзный препарат – пеницилламин.

Сразу при верификации диагноза была назначена следующая терапия: метипред – 250 мг в/в капельно 1 раз в сутки №3, далее метипред – 16 мг/сут per os, ЦФ – 300 мг в/в капельно 1 раз в месяц. Для нормализации микроциркуляции и других сосудистых расстройств пациентка получала амлодипин, актовегин, пентоксифиллин. На пораженные участки кожи назначена местная терапия (гепариновая, троксевазиновая мази), физиопроцедуры. Для профилактики гипокальциемии и остеопороза (вследствие глюкокортикоидной терапии) – препараты кальция и витамина Д3.

Через 2,5 месяца (в январе 2016 г.) на фоне данной терапии в состоянии пациентки отмечена положительная динамика. Перестали появляться новые склеродермические очаги на коже, купировался малопродуктивный кашель, исчез болевой синдром в межфаланговых суставах кистей и правом голеностопном суставах. Кроме того, на КТ органов грудной клетки значительно уменьшились

признаки интерстициального поражения (остались изменения только в сегментах s3 и s6 обоих легких в виде разнокалиберных эмфизематозных участков). В связи с этим, в лечении начато снижение дозы метипреда per os, и переведена на схему введения ЦФ 1 раз в 3 месяца.

В дальнейшем (в течение всего 2016 года) пациентка каждые три месяца госпитализируется в отделение ревматологии ДККБ для оценки состояния, контрольного обследования и введения ЦФ, с марта 2016 года получает метипред per os 8 мг/сут. Состояние отмечается как стабильное: кожный синдром не прогрессирует, увеличивается амплитуда движения в межфаланговых суставах кистей, признаки гуморальной активности в анализах крови отсутствуют (СОЭ 2-8 мм/час, СРБ отрицательный), КТ органов грудной клетки (июнь 2016 г.) с положительной динамикой: снижение воздушности обоих легких по типу «матового стекла» не выявляется, в периферических отделах s2 и s6 сегментов обоих легких определяется нарушение архитектоники легочного рисунка в виде зон повышенной воздушности на фоне ячеистой структуры паренхимы.

С января 2017 года (через 14 месяцев от начала терапии) получает ЦФ 1 раз в 6 месяцев, метипред per os в прежней дозе 8 мг/сут. На протяжении всего 2017 года состояние пациентки сохраняется стабильным. Признаки дыхательной недостаточности отсутствовали: ЧД 18/мин, при проведении спирометрии (июль 2017 года) ФЖЕЛ и ОФВ1 – в пределах нормы (84% и 86% соответственно). На КТ органов грудной клетки прогрессирования поражения легких не выявлено – патологические изменения отмечались только локально в периферических отделах S2 и S6 сегментов обоих легких в виде повышения воздушности по типу центрлобулярной эмфиземы.

С июля 2017 года начато медленное снижение дозы метипреда per os. Пациентка остается под наблюдением ревматолога ДККБ.

Заключение

Таким образом, мы представили клинический случай дебюта ЮССД с быстро прогрессирующим, распространенным поражением кожи, вовлечением опорно-двигательного аппарата и развитием фиброзирующего альвеолита. Благодаря интенсивной и длительной патогенетической терапии (глюкокортикоиды, циклофосфамид) удалось стабилизировать состояние пациентки, остановить прогрессирование интерстициального поражения легких (исходом которого является фиброз лег-

ких – а это одна из причин смертности при данном заболевании). В дальнейшем обязательно необходимо наблюдение у ревматолога ДККБ (госпитализация в стационар не менее 2-х раз в год) для контроля и коррекции терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Баранов А.А., Алексеева Е.И., редакторы. Клинические рекомендации для педиатров. Детская ревматология. Ревматические болезни у детей. Москва: Союз педиатров России; 2016. 144 с. [Baranov A.A., Alekseeva E.I., editors. Clinical recommendations for pediatricians. Children rheumatology. Pediatric rheumatologic disorders. Moscow: Union of pediatricians of Russia; 2016. 144 p. (In Russ.)].
2. Микукстс В.Я., Синяченко О.В., Чернышова О.Е. Ювенильная системная склеродермия и экология (обзор литературы и собственные исследования). *Здоровье ребенка*. 2015; 12(1): 63-67. DOI: 10.22141/2224-0551.12.1.2017.95028. [Mikuksts V.Ya., Syniachenko O.V., Chernyshova O.A. Juvenile systemic scleroderma and ecology (literature review and author's research). *Child's Health*. 2015; 12(1): 63-67. (In Russ., English abstract). DOI: 10.22141/2224-0551.12.1.2017.95028].
3. Осминина М.К., Геппе Н.А. Вопросы классификации, клиническая картина и базисная терапия ювенильной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2015; 53(2): 214-219. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-214-219. [Osmnina M.K., Geppe N.A. Classification, clinical picture, and therapy of juvenile scleroderma. *Rheumatology Science and Practice*. 2015; 53(2): 214-219. (In Russ., English abstract). DOI: 10.14412/1995-4484-2015-214-219].
4. Atzeni F., Bardoni A., Cutolo M. Localized and systemic forms of scleroderma in adults and children. *Clin Exper Rheumatol*. 2006; 24(1 Suppl 40): 36-45.
5. Foeldvari I. *Juvenile systemic sclerosis*. In: Varga J., Denton C.P., Wigley F.M., editors. *Scleroderma: from pathogenesis to comprehensive management*. New York: Springer Science+Business Media, LLC; 2012. 93 p.
6. Pelkonen P.M., Jalanco H.J., Lantto R.K. Incidence of systemic connective tissue disease in children: a nationwide prospective study in Finland. *J Rheumatol*. 1994; 21(11): 2143-2146.
7. Herrick A.L., Ennis H., Bhushan M. Incidence of childhood linear scleroderma and systemic sclerosis in the UK and Irelands. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62(2): 213-218. DOI: 10.1002/acr.20070.
8. Martini G., Foelvari I., Russo R. Systemic sclerosis in childhood: clinical and immunologic features of 153 patients. *Arthritis Rheum*. 2006; 54(12): 3971-3978. DOI: 10.1002/art.22207.
9. Zulian F., Athreya B., Laxer R. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *J Rheumatol*. 2006; 45(5): 614-620. DOI: 10.1093/rheumatology/kei251.

Поступила / Received 30.03.2018

Принята в печать / Accepted 27.04.2018

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Савельева Наталья Владимировна; +7 (928) 263-29-23; e-mail: nvk.kem@mail.ru; Россия, 350089, г. Краснодар, ул. Яблоновская д. 7.

Corresponding author: Natalia V. Savelyeva; +7 (928) 263-29-23; e-mail: nvk.kem@mail.ru; 7, Yablonovskaya str., Krasnodar, Russia, 350053.