

УДК: 616-018.2:616.12-002.77

В.І. ТКАЧЕНКО, д. мед. н.; О.А. ГАЙОВА, Д.П. КЕКУХ

/Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ/

Змішане захворювання сполучної тканини в практиці сімейного лікаря

Резюме

У даній статті описано клінічний випадок змішаного захворювання сполучної тканини у практиці сімейного лікаря. Представлено огляд літератури щодо етіології, патогенезу, клініки, діагностичних критеріїв та принципів лікування, прогнозу для життя при змішаному захворюванні сполучної тканини в практиці сімейного лікаря.

Ключові слова: змішане захворювання сполучної тканини, принципи лікування, клінічний випадок, загальна практика – сімейна медицина

Змішане захворювання сполучної тканини (ЗЗСТ, mixed connective tissue disease – MCTD) – це клініко-імунологічний синдром, що проявляється поєднанням окремих ознак таких ревматичних захворювань, як системний червоний вовчак (СЧВ), поліміозит/дерматоміозит (ПМ/ДМ), системна склеродермія (ССД) з наявністю високих титрів антитіл до ядерного рибонуклеопроїду (анти-РНП). Вперше ЗЗСТ було описано Шарпом (Sharp) та співавторами в 1972 році, тому ще його називають синдром Шарпа [1, 2].

Складність діагностики даного захворювання в практиці сімейного лікаря полягає в тому, що ЗЗСТ зустрічається у 2 людей на 100 тисяч. Лікар може пропрацювати все життя і не зустрітися з даною патологією, а якщо і зустрінеться – не відразу зрозуміє, з чим має справу. Зазвичай діагностика захворювання затягується в середньому на 3,6 року від появи перших симптомів, оскільки ЗЗСТ має повільно прогресуючий характер [4].

ЗЗСТ найчастіше уражає жінок репродуктивного віку. Відношення жінок, що хворіють, до чоловіків становить від 9:1 до 16:1 [3].

Етіологія

Причина даного захворювання лишається невідомою і дотепер. Проте цілком можливо, що поєднання генетичних, гормональних та екологічних факторів може спровокувати виникнення даного захворювання. Т-клітини, які ймовірно відіграють основну роль в патогенезі ЗЗСТ, реагують з поліпептидами snRNP, U1-A та U1-70K, а також їх асоційованою U1-РНК. Зв'язуючись з U1-70K, Т-клітини здатні продукувати Th1- (IL-12, IFN- β), Th2- (IL-10) та Th17- (IL-17A, IL-17F) цитокіни, що викликають запальні реакції. На ранній стадії анти-RNP зазвичай виявляються аутоантитіла до білків U1-70K та Sm-B/B, потім з'являються аутоантитіла до U1-A та U1-C, і зрештою – спрямовані на Sm-D. Наявність антитіл до апоптозу U1-70K характеризується шкірними проявами, характерними для СЧВ, антитіла до окисно-модифікованих U1-70K пов'язані з синдромом Рейно. При тривалій ремісії у пацієнтів із

ЗЗСТ можливе зникнення антитіл проти U1-RNP [6, 11]. За результатами досліджень, проведених в Норвегії, HLA B * 08 та DRB1 * 04: 01 були ідентифіковані як основні алелі ризику розвитку ЗЗСТ. Було також виявлено зв'язок між HLA-DRB1 * 03: 01 і фіброзом легень при ЗЗСТ [6, 10].

Клінічна картина

Клінічна картина змішаного захворювання сполучної тканини різноманітна. Під час обстеження можна виявити такі симптомокомплекси: артрит, артралгія (95% випадків), синдром Рейно (85%), гіпотонія стравоходу (67%), ураження легень (67%), набряк кистей (66%), міозит, міастенія (63%), лейкопенія (53%), склеродермія (33%), серозит (27%), ураження центральної нервової системи – ЦНС (10%), синдром Шегрена (7%).

Діагностика

Поставити діагноз допоможуть діагностичні критерії, запропоновані у 1987 році D. Alarcon-Segovia і співавторами та підтверджені J.M. Amigues і співавторами у 1996 році.

I. Серологічні критерії:

- високі титри анти-U1-рибонуклеопроїдних антитіл;
- титр гемаглютинації (1:1600).

II. Клінічні критерії:

- набряк кистей;
- синовіїт;
- міозит (підтверджений даними біопсії або лабораторних досліджень);
- синдром Рейно;
- склеродактилія.

За наявності 3 або більше із 5 перелічених вище клінічних критеріїв та обов'язковою наявністю серологічних критеріїв можна встановити діагноз ЗЗСТ [2, 3].

Загальноклінічні лабораторні та інструментальні дані, характерні для ЗЗСТ:

- загальний аналіз крові (ЗАК): помірна гіпохромна анемія, лейкопенія, прискорена швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ);
- загальний аналіз сечі (ЗАС): гематурія, протеїнурія, циліндурурія;
- біохімічний аналіз крові: гіпергамма-глобулінемія, поява ревматоїдного фактора (РФ);
- Rg-графія органів грудної порожнини (ОГП): інфільтрація легеневої тканини, гідроторакс;
- ехо-КГ: ексудативний перикардит, патологія клапанів;
- функціональні легеневі тести: легенева гіпертензія [5, 7–9].

Лікування

Головна мета лікаря при лікуванні хворих на ЗЗСТ – контроль симптомів та функціонального стану уражених органів, виявлення ускладнень на ранніх стадіях розвитку. Серед медикаментів найбільш ефективними є глюкокортикоїди. Їх доза та тривалість застосування залежать від активності захворювання. У випадку недостатньої ефективності глюкокортикоїдів – застосовують цитостатики або протималярійні препарати. Для симптоматичної терапії також застосовують нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП), інгібітори протонної помпи, блокатори кальцієвих каналів, антиагреганти та інші. На сьогоднішній день проводиться ряд досліджень з приводу встановлення точної причини захворювання та пошуку нових методів лікування ЗЗСТ. Одне з таких досліджень проводиться в США – «Безпека та ефективність жирових клітин, отриманих з жирової тканини, при реактивному ревматоїдному артриті, системному червоному вовчаку чи синдромі Шарпа».

Діагностика та лікування ЗЗСТ здійснюється спільно сімейним лікарем та ревматологом. Проте постійний нагляд і спостереження пацієнта в подальшому здійснює саме сімейний лікар. Сімейний лікар повинен обстежувати пацієнта зі стабільною формою захворювання кожні 2–4 місяці, проводити контроль загального аналізу крові та біохімічних показників крові. Пацієнтів з активною формою захворювання слід обстежувати кожні 3–5 тижні. У випадку появи ускладнень слід направити пацієнта до ревматолога або у стаціонар для проведення дообстеження та лікування.

Найбільш частою причиною смерті при ЗЗСТ стає легенева гіпертензія (ЛГ), рідше – інфекційні захворювання та захворювання серця. За останні роки збільшилась кількість пацієнтів з тяжкою ЛГ, проте своєчасне виявлення та адекватна терапія сповільнюють прогресування ЛГ і сприяють кращому прогнозу для життя [7–9].

Клінічний випадок

Представляємо клінічний випадок ЗЗСТ у практиці сімейного лікаря.

Хвора З., 1970 року народження, в грудні 2011 року звернулася до сімейного лікаря зі скаргами на підвищення температури тіла до 39,0–40,0°C, виражений сухий кашель. Після проведення Rg ОГК було встановлено діагноз: НГ, двостороння нижньодольова пневмонія. Хвору було госпіталізовано до пульмонологічного

відділення за місцем проживання та проведено антибіотикотерапію, на яку у пацієнтки виникла алергічна реакція у вигляді шкірного висипу за типом кропив'янки, тому антибіотики довелося постійно змінювати. Після двотижневого лікування температура тіла нормалізувалась, але на контрольному Rg-знімку ОГП позитивної динаміки не відзначалося. Хвора була направлена на консультацію до Київської обласної клінічної лікарні (КОКЛ).

Враховуючи анамнез захворювання, наявність папульозних висипань на шкірі, відсутність позитивної рентгенологічної динаміки з боку легень на фоні антибіотикотерапії та високу ШОЕ (48 мм/год), наявність кандидозу при огляді ротової порожнини, – запідозрили специфічний процес у легенях (туберкульоз, саркоїдоз), дебют змішаного захворювання сполучної тканини. Було рекомендовано консультацію в Інституті фізичної та пульмонології імені Ф.Г. Яновського.

Консультаційний висновок Інституту фізичної та пульмонології імені Ф.Г. Яновського: саркоїдоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів І ст., активна фаза. Кандидоз ротової порожнини. Алергічний дерматит. Рекомендовано: від спеціального лікування саркоїдозу доцільно утриматись у зв'язку з обмеженням ураженням та наявністю супутньої патології. Рентгенографія ОГК через 3 місяці з повторною консультацією.

У грудні 2012 року хвора була госпіталізована до ревматологічного відділення КОКЛ зі скаргами на виражену загальну слабкість, біль у колінних та дрібних суглобах кистей, біль та слабкість у проксимальних м'язах верхніх та нижніх кінцівок, періодичне підвищення температури тіла у нічний час до 38,0–39,0°C двічі на місяць по декілька днів, яка самостійно під ранок знижувалася. Періодичні висипи на шкірі у вигляді кропив'янки, випадіння волосся, схуднення за останні 6 місяців на 30 кг.

В ході обстеження було виявлено:

Загальноклінічний аналіз крові: Hb – 84 г/л; лейкоцити $2,6 \times 10^9$ /л; ШОЕ – 56 мм/год.

Аналіз крові на ревмопроби: С-реактивний білок (СРБ) – 46,3 мг/л (норма до 5), ревматоїдний фактор (РФ) – 7,0 од/л (у межах норми), антистрептолізин-О – 67,5 од./л (у межах норми).

Аналіз крові пакету «Системні захворювання» – антинуклеарні антитіла позитивні, IgG до RNP – 6,9 (норма до 1), інші антитіла негативні.

Аналіз крові на товсту краплю (малярія) – негативний.

Аналіз крові на ВІЛ-інфекцію – негативний.

ЕКГ – нормальне положення електричної осі серця, синусова тахікардія, частота серцевих скорочень (ЧСС) 100–107 за хвилину, помірні дифузні зміни міокарда.

Комп'ютерна томографія (КТ) ОГП – легені без вогнищевих змін. Пневмофіброз. Рентгенологічні дані на користь хронічного бронхіту. КТ-ознаки лімфаденопатії, даних за саркоїдоз Бека не виявлено.

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП) – жировий гепатоз, хронічний панкреатит, спленомегалія.

Враховуючи скарги хворої, дані анамнезу захворювання, результати лабораторних та інструментальних методів дослідження, було встановлено діагноз: Змішане захворювання сполучної тканини, активна фаза, активність III ст., з ураженням шкіри (дерматит), ретикулоендотеліальної системи (лімфаденопатія, спле-

номегалія, рецидивуюча лихоманка), суглобів (артралгії, неерозивний артрит), м'язів (міалгія), легенів (пневмофіброз) з позитивними анти-РНП-антитілами, антинуклеарними антитілами. Вторинна анемія. Артеріальна гіпертензія I ст. Хронічний холецистит, стеатогепатоз, хронічний панкреатит. Призначено лікування: метипреднізолон 8 мг на добу, гідроксихлорохін 1 табл. на ніч; еналаприл 5–10 мг на добу; препарати заліза – 3 місяці.

На фоні призначеної терапії стан хворої покращився. В плановому порядку пацієнтка госпіталізувалася 1 раз на рік, проводилася корекція дози препаратів залежно від стану та активності процесу. Оскільки загальний стан пацієнтки був відносно задовільним, у 2016 році вона самостійно різко припинила приймати метилпреднізолон, чим спровокувала синдром відміни. Це, в свою чергу, призвело до загострення основного захворювання. Об'єктивно – агальний стан був тяжким. Шкіра та видима слизова оболонка – блідо-рожевого кольору. Шкіра пальців верхніх кінцівок дещо синюшного кольору. Лімфатичні вузли не збільшені. Тони серця ритмічні, звучні. Пульс – 130 за хвилину, АТ – 120/90 мм рт.ст. Дихання жорстке з дрібнопухирчастими хрипами в нижніх відділах легень з обох сторін. Частота дихання – 22 за хвилину. Язик вологий, обкладений білим нальотом. Живіт м'який при пальпації, чутливий у правому підребер'ї. Печінка виступає на 4,0 см з-під реберної дуги, чутлива, селезінка збільшена. Випорожнення без особливостей. Сечовипускання – до 250–300 мл за добу. Наявні виражені набряки нижніх кінцівок. При пальпації виявлено болючість проксимальних м'язів верхніх та нижніх кінцівок, а також болючість колінних суглобів.

Дані загальноклінічного аналізу крові: Hb – 123 г/л; ер. – $5,17 \times 10^{12}/л$; лейкоц. – $7,3 \times 10^9/л$; тромбоцити $240 \times 10^9/л$; ШОЕ – 35 мм/г.

Дані біохімічного аналізу крові: загальний білок – 70,4 г/л; креатинін – 91,67 мкмоль/л; сечовина – 6,26 ммоль/л; АЛАТ – 84,91 Од/л; АСАТ – 130,7 Од/л; С-реактивний білок – 52,2.

ЕКГ: відхилення електричної осі вправо, синусова тахікардія – 120 за хвилину. Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса (що могло означати наявність тромбоемболії легеневої артерії – ТЕЛА). Тому негайно було проведено:

Ехо-КГ: збільшення лівого передсердя, правого шлуночка (правий шлуночок тисне на лівий). Виражена легенева гіпертензія. Діастолічна дисфункція за рестриктивним типом. ТК трикуспідальна недостатність II ст., мітральна недостатність I ст. Гідроперикард (1,6 см циркулярно). Фракція викиду (ФВ) – 69%;

КТ ОГП з контрастом: даних за ТЕЛА не виявлено. КТ-ознаки артеріальної легеневої гіпертензії. Дифузний інтерстиціальний процес у легенях з ознаками фіброзу – з урахуванням анамнезу клініки – звичайна інтерстиціальна пневмонія? Нерізко виражена медіастинальна лімфаденопатія вказаних груп лімфатичних вузлів. Гідроперикард. Мінімальні ознаки правостороннього гідротораксу; УЗД вен нижніх кінцівок: УЗ-ознак тромбозу вен нижніх кінцівок на момент огляду не виявлено. Ультразвукові ознаки клапанної недостатності підшкірних вен обох нижніх кінцівок, лімфатичного набряку обох гомілок.

Діагноз ТЕЛА не підтвердився.

Сформульовано діагноз таким чином: Змішане захворювання сполучної тканини, активна фаза, активність 2–3-ї ст., з ураженням шкіри (дерматит), ретикулоендотеліальної системи (лімфаденопатія, гепатоспленомегалія, рецидивуюча лихоманка), суглобів

(артралгія, неерозивний артрит), м'язів (міалгія), легенів (інтерстиціальна пневмонія, пневмофіброз, легенева гіпертензія, плеврит, правосторонній гідроторакс, легенева недостатність II ст.), серця (кардіоміопатія, трикуспідальна недостатність, пролапс мітрального клапана з регургітацією, мітральна недостатність, ексудативний перикардит, синусова тахікардія, серцева недостатність – СН ІІА–ІІБ), полісерозит (перикардит, плеврит, правосторонній гідроторакс), з позитивними анти-РНП-антитілами, антинуклеарними антитілами. Артеріальна гіпертензія II ст., ступінь 1, ризик 3. Ішемічна хвороба серця: атеросклеротичний кардіосклероз, синусова тахікардія, СН ІІА–ІІБ. Хронічний холецистит, хронічний панкреатит.

Хворій проведена пульс-терапія глюкокортикоїдами та медикаментозна корекція виявлених порушень. На фоні проведеного лікування стан хворої покращився, зменшилася слабкість, задишка, біль у м'язах та суглобах, рідшим став кашель, зник біль у правому підребер'ї, залишилися незначні набряки нижніх кінцівок, що підтверджено покращанням результатів лабораторно-інструментальних досліджень (загальноклінічний аналіз крові: Hb – 132 г/л; ер. – $5,42 \times 10^{12}/л$; лейкоц. – $8,5 \times 10^9/л$; тромб. – $312 \times 10^9/л$; ШОЕ – 23 мм/г; біохімічний аналіз крові: АЛАТ – 60,66 Од/л; АСАТ – 51,0 Од/л; С-реактивний білок – 33,1; ехо-КГ на фоні проведеного лікування: незначне збільшення розмірів лівого шлуночка (ЛШ), збільшення правого передсердя (ПП) та правого шлуночка (ПШ), помірна гіпертензія в легеневій артерії (ЛА), діастолічна дисфункція мітрального клапана (МК), ексудативний перикардит (1,15 см), систолічна функція МК збережена. З покращенням хвора виписана з відділення з рекомендацією проведення подальшого базисного лікування. На жаль, прогноз для хворої є несприятливим у зв'язку з наростанням легеневої недостатності.

Отже, синдром Шарпа – це рідкісне захворювання сполучної тканини, яке швидко прогресує з розвитком тяжкого інтоксикаційного, міопатичного, суглобового, шкірного, легеневого, серцевого синдромів. Характерною особливістю є висока ефективність глюкокортикоїдної терапії. Тому своєчасне виявлення і вчасне призначення етіопатогенетичного лікування, регулярний прийом препаратів сприяє більш сприятливому прогнозу для життя людини [2, 3, 9]. Сімейний лікар повинен бути обізнаний щодо можливості розвитку ЗЗСТ та його ускладнень, слідкувати за періодичним обстеженням та ретельним прийомом препаратів хворим, проводити роз'яснювальні бесіди щодо правильного застосування глюкокортикоїдів.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Sharp G.C., Irvin W.S., Tan E.M. et al. Mixed Connective tissue disease – an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA) // *Am. J. Med.* – 1972. – Vol. 52 (2). – P. 148–159.
2. Національний підручник з ревматології / За ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. – К.: Моріон, 2013. – 672 с.
3. Шуба Н.М. Смешанное заболевание соединительной ткани (синдром Шарпа) // *Український ревматологічний журнал.* – 2000. – №1. – С. 29–32.
4. Ungprasert P., Crowson C.S., Chowdhary V.R., Ernste F.S. et al. Epidemiology of Mixed Connective Tissue Disease 1985 – 2014: A population Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Mar 4.
5. Vanables P.J. Mixed connective tissue disease // *Lupus.* – 2006. – Vol. 15. – P. 132–137. – Режим доступу:

6. Hoffman R.W., Maldonado M.E. Immune pathogenesis of mixed connective tissue disease: a short analytical review // *Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 128. – P. 8–17.
7. Bodolay E., Szekanecz Z., Devenyi K., Galuska L. et al. Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD) // *Rheumatology (Oxford)*. – 2005. – Vol. 44. – P. 656–661.
8. Wigley F.M., Lima J.A., Mayes M., McLain D. et al. The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary health care level of community – based rheumatologists (the UNCOVER study) // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52. – P. 2125–2132.
9. Насонова В.А. Бунчук Н.В. Ревматические болезни. – М.: Медицина, 1997. – 520 с.
10. Siri Tenneboe Flam, Ragnar Gunnarsson, Torhild Garen, Norwegian MCTD Study Group, Benedicte Alexandra Lie, Oyvind Malberg. The HLA profiles of mixed connective tissue disease differ distinctly from the profiles of clinically related connective tissue diseases // *Rheumatology (Oxford)*. – 2015. – Vol. 54 (3). – P. 528–535.
11. Agnieszka Paradowska-Gorycka. U1-RNP and TLR receptors in the pathogenesis of mixed connective tissue disease. Part I. The U1-RNP complex and its biological significance in the pathogenesis of mixed connective tissue disease // *Reumatologia*. – 2015. – Vol. 53 (2). – P. 94–100.

Резюме

Смешанное заболевание соединительной ткани в практике семейного врача

В.И. Ткаченко, О.А. Гаева, Д.П. Кекух

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

В данной статье описан клинический случай смешанного заболевания соединительной ткани в практике семейного врача. Представлен обзор литературы относительно этиологии, патогенеза, клиники, диагностических критериев и принципов лечения, прогноза для жизни при смешанном заболевании соединительной ткани в практике семейного врача.

Ключевые слова: смешанное заболевание соединительной ткани, принципы лечения, клинический случай, общая практика – семейная медицина

Summary

Mixed connective tissue disease in the practice of a family doctor

V.I. Tkachenko, O.A. Gaiova, D.P. Kekukh

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

This article describes the clinical case of a mixed connective tissue disease in family doctor's practice. A review of literature on etiology, pathogenesis, clinics, diagnostic criteria and treatment principles, as well as a prognosis for life in mixed connective tissue disease in the practice of a family doctor are presented.

Key words: mixed connective tissue disease, principles of treatment, clinical case, general practice - family medicine