



Е.А. Гармиш, к.м.н., А.В. Романовский, В.Г. Левченко, отдел некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины; И.Н. Тютюнник, диагностический центр «Медэкс», г. Киев

Эозинофильный фасциит

Эозинофильный фасциит (ЭФ) – заболевание относительно молодое и достаточно редкое. Существование новой нозологической формы ведет свой отсчет с 1974 года, когда Shulman впервые описал два случая развития у мужчин склеродермоподобного уплотнения кожи конечностей, которое сопровождалось эозинофилией и гипергаммаглобулинемией. При гистологическом исследовании было выявлено отчетливое утолщение фасций между подкожно-жировой клетчаткой и мышцами, а также их интенсивная инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками. Особенностью описанных случаев было преимущественное поражение кожи в области предплечий и кистей, отсутствие висцеральных поражений и синдрома Рейно, а также хороший эффект при назначении глюкокортикоидов. В последующий год было опубликовано более 20 подобных случаев, что позволило предположить наличие новой нозологической формы среди ревматических болезней. На основании общности гистологических изменений подкожной фасции во всех описанных клинических случаях в 1975 г. Rodnan предложил термин «эозинофильный фасциит».

До настоящего времени нет четких данных относительно распространенности и заболеваемости. С 1974 г. в литературе описаны отдельные клинические случаи или немногочисленные групповые наблюдения, в целом около 250 случаев. Заболеваемость ЭФ преобладает у европеоидной расы. Описаны случаи ЭФ у афроамериканцев, африканцев и представителей азиатского региона. ЭФ чаще встречается у женщин. Возраст начала заболевания варьирует от 1 до 88 лет. Однако пик заболеваемости приходится на третью-шестую декады жизни. По данным M. Antic и L. Bischoff, описавших серию наблюдений из 11 и 12 случаев, средний возраст начала заболевания составил соответственно 54,4 и 49,8 лет.

Этиология ЭФ неизвестна. Большое количество факторов рассматривалось в качестве этиологических с различной степенью доказательности. Чрезмерная физическая нагрузка и предшествующая травма в качестве триггеров описаны у 30-50% пациентов. Отмечена связь с приемом различных лекарственных препаратов, включая симвастатин, аторвастатин, фенитоин, препараты железа для парентерального применения, а также с проведением лучевой терапии. Данные некоторых исследований свидетельствуют о развитии ЭФ на фоне приема L-триптофана. Не исключается возможное влияние бактериальной инфекции. Немногочисленные наблюдения демонстрируют наличие антител к боррелиям и микоплазме, а также наличие спирохет при микроскопии у больных ЭФ.

Существуют многочисленные наблюдения развития ЭФ, ассоциированного с различными гематологическими заболеваниями, включая апластическую и гемолитическую анемию, тромбоцитопению, миелолифолиферативные и миелодиспластические заболевания, лимфому, лейкомию, моноклональную гаммапатию и множественную миелому. Описаны единичные случаи развития ЭФ на фоне заболеваний щитовидной железы, опухолей солидных органов и первичного билиарного цирроза печени, что свидетельствует о роли клеточной дисрегуляции и процессов аутоиммунитета в патофизиологии заболевания.

Основной патологический процесс при ЭФ является воспалительная клеточная инфильтрация фасций с развитием в последующем дегрануляции эозинофилов, что приводит к активации фибробластов. In vitro фибробласты пораженной фасции отличаются гиперпродукцией коллагена и белков экстрацеллюлярного матрикса в ответ на экспрессию трансформирующего фактора роста β и других фиброгенных цитокинов. Viillard с коллегами в 2001 г. у пациентов с ЭФ продемонстрировали гиперпродукцию мононуклеарами периферической крови интерлейкина-5

(ИЛ-5) и интерферона- γ (ИФГ). ИЛ-5 известен как основной активатор хемотаксиса, роста и дифференцировки эозинофилов. ИФГ активирует клеточные макрофаги и Т-клетки. Было показано, что повышенные уровни ИЛ-5 и ИФГ нормализуются на фоне терапии глюкокортикоидами. Исследованиями M. Jinnin (2004) установлено увеличение сывороточной концентрации супероксиддисмутазы и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) у пациентов с ЭФ. Уровень ТИМП-1 может также служить маркером активности болезни.

В клинической картине заболевания преобладают кожные проявления, интенсивность и спектр которых зависит от стадии заболевания. Острая стадия сопровождается воспалительным отеком и гиперемией кожи с последующей трансформацией в индуративный отек и фиброз на более поздних стадиях. Пораженная кожа приобретает каменистую плотность, спаивается с подлежащими тканями. В области верхних конечностей могут наблюдаться изменения кожи по типу «апельсиновой корки» или «бульжной мостовой», а также формирование линейных очагов подкожного фиброза по типу «желоба». Вследствие натяжения пораженных участков кожа на спине, животе и груди становится плотной и приобретает блеск. На более поздних стадиях появляются диффузные очаги гиперпигментации, окруженные небольшим ореолом гипопигментации. Другие кожные проявления включают уртикарную или буллезную сыпь, алопецию, витилиго, атрофический лишай и гиперпигментацию. Кожные изменения, как правило, симметричны, наиболее часто локализируются на верхних и нижних конечностях проксимальнее и дистальнее локтевых и коленных суставов соответственно. Реже изменения локализируются на коже туловища и шеи, крайне редко – в области лица и кистей: P.C. Avgerinos, C.S. Papadimitriou и другими греческими исследователями был опубликован клинический случай асимптомного ЭФ, когда заболевание было выявлено в качестве случайной находки при поступлении в стационар 70-летней женщины по поводу острого холецистита. При осмотре в отсутствие жалоб было выявлено уплотнение кожи на туловище и конечностях сопровождающееся эозинофилией в периферической крови. В последующем диагноз был подтвержден гистологически наличием уплотнения фасций и их массивной клеточной инфильтрацией.

Из внекожных проявлений у 50-70% пациентов появляются и прогрессируют ограничения активных и пассивных движений в конечностях, тугоподвижность, стойкие сгибательные контрактуры в локтевых, лучезапястных, голеностопных, коленных, плечевых суставах. В редких случаях выраженный

фиброз кожи туловища может приводить к ограничению экскурсии грудной клетки. S. Lakhanpal в 1988 г. и L. Bischoff в 2008 г. при анализе наблюдения за 52 и 12 пациентами с ЭФ сообщают о наличии воспалительного артрита в 40% случаев, развитии карпального туннельного синдрома у 16-23% пациентов. Висцеральные поражения развиваются крайне редко. В случае их наличия необходимо в первую очередь исключить другое заболевание склеродермической группы.

Эозинофилия в периферической крови наблюдается у 61-83% пациентов и является важным диагностическим признаком. Степень выраженности ее варьирует в зависимости от длительности заболевания и эффективности терапии. С несколько меньшей частотой выявляется гипергаммаглобулинемия – у 18-67% пациентов. Основным источником – поликлональная экспрессия иммуноглобулина G. По данным M. Antic (2006), увеличение СОЭ зарегистрировано в 29-70% случаев.

Дополнительные методы исследования, за исключением МРТ, как правило, не имеют диагностической ценности. Определение функции внешнего дыхания, проведение электрокардиографии и эзофагодуоденоскопии демонстрирует сомнительные или неспецифические результаты. В настоящее время МРТ является методом выбора и позволяет диагностировать утолщение фасций в пораженных областях. Метод МРТ информативен не только в диагностических целях, его применение позволяет более точно определить область для проведения биопсии и мониторировать эффективность терапии. До внедрения МРТ в широкую ревматологическую практику золотым стандартом диагностики была кожно-мышечная биопсия в пораженной области. В настоящее время биопсия продолжает оставаться ведущим методом исследования для верификации диагноза и параллельно некоторыми исследователями рассматривается вопрос об альтернативном применении метода МРТ с этой целью, в особенности при невозможности или недоступности гистологического исследования. Первое описание МР-признаков, характерных для ЭФ, было опубликовано в 1989 г. К сожалению, ввиду редкости данной патологии невозможно провести прямое сравнительное исследование диагностической значимости обоих методов. Существующие на сегодняшний день данные сводятся к публикации единичных клинических случаев в основном в радиологических журналах. Однако необходимо отметить, что во всех описанных случаях при наличии типичных МР-изменений гистологическая картина соответствовала ЭФ. По данным M. Ronneberger (2009), в двух случаях наблюдения при убедительных результатах гистологического



Е.А. Гармиш

исследования утолщение фасций и их фиброз без клеточной инфильтрации, дополнительное проведение МРТ позволили выявить диффузное накопление контрастного агента в области фасций и тем самым подтвердить диагноз.

Клинический случай

Пациентка П., 41 год, заболела остро в начале августа 2013 г. после чрезмерной физической нагрузки, когда появилась уртикарная сыпь на туловище и конечностях, которая в последующем трансформировалась в очаги депигментации. Через 10 дней появился симметричный воспалительный отек кожи и подкожно-жировой клетчатки в области предплечий, проксимальнее и дистальнее коленных суставов. Затем в течение 2 дней присоединились боли и скованность в верхних и нижних конечностях, включая ягодичные области, скованность жевательных мышц, ограничение при открывании рта, присоединилось диффузное уплотнение кожи верхних и нижних конечностей до «деревянной» плотности, что привело к ограничению объема движений в крупных суставах (тазобедренных, коленных, голеностопных, плечевых, локтевых) и затруднениям при ходьбе. Повышение температуры тела не

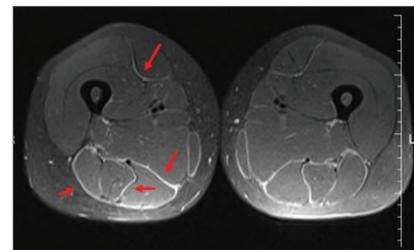


Рис. 1. Аксиальный срез в режиме подавления жира (FS). Гиперинтенсивный сигнал от фасций задней группы мышц бедра и длинной головки четырехглавой мышцы



Рис. 2. Корональная проекция. Отек и утолщение мышечных фасций

зарегістровано. По месту жительства пациентка была госпитализирована, проводилась дифференциальная диагностика между ревматоидным артритом, дерматомиозитом, системным заболеванием соединительной ткани. Был назначен дексаметазон 4 мг в/в кап. № 3, что привело к купированию вышеописанных симптомов. Глюкокортикоиды в таблетках не назначались. Через сутки после отмены дексаметазона наблюдался рецидив клинических проявлений. При поступлении в ревматологическое отделение в сентябре 2013 г. пациентка предъявляла жалобы на выраженную скованность в мышцах и крупных суставах верхних и нижних конечностей, боли в них при движениях, ограничение объема движений в суставах вследствие этого и ограничение при ходьбе, вставании со стула и подъеме по лестнице. Объективно определялось значительное симметричное уплотнение кожи в области предплечий, дистальной трети плеча, бедер, проксимальнее коленных суставов, голени. Наблюдалась тугоподвижность в височно-нижнечелюстных, плечевых, локтевых, тазобедренных, коленных, голеностопных суставах. Отмечались слабовыраженные очаги гипо- и гиперпигментации в области предплечий, в местах локализации уртикарной сыпи. Уровень эозинофилов в норме. В начале заболевания по месту жительства зафиксировано однократное увеличение эозинофилов до 6%. Глобулины – 50%. Гамма-глобулины – 20,4%. РФ, СРП негативны. КФК, МВ-КФК в норме. Незначительное повышение лактадегидрогеназы – 472 ед/л (норма 210–425). В остальном без отклонений. Проведена игольчатая электронейромиография: скорость проведения возбуждения нервами нижних конечностей в норме. Сила сокращения мышц стоп и пальцев незначительно снижена, флексоров – в пределах нормы. Спонтанная активность мышечных волокон отсутствует. Потенциалы двигательных единиц сниженной длительности с увеличением полифазных потенциалов. Заключение: признаки первично-мышечного процесса не выявлены, умеренно-выраженные изменения потенциалов двигательных единиц по миопатическому типу (миопатический синдром).

Пациентке проведено МРТ-обследование мягких тканей бедер в трех взаимно перпендикулярных проекциях в режимах PDFS (взвешенных по протонной плотности с подавлением сигнала от жировой ткани) и T1se (T1-взвешенных турбоспинэхо). На полученных МР-томограммах в режимах PDFS отчетливо визуализируется утолщение фасций задней группы мышц и прямой мышцы обоих бедер до 2–3 мм. МР-сигнал от структуры утолщенных фасций повышенной интенсивности на PDFS, что свидетельствует об отеке (рис. 1, 2). МР-сигнал от структуры мышечных волокон не изменен. На основании полученных данных установлен диагноз «диффузный эозинофильный фасциит». По МКБ-10 – М 35.4. Назначен метилпреднизолон 12 мг/сут, все симптомы купированы в течение месяца. Пациентка продолжает прием глюкокортикоидов.

В данном случае в отсутствие возможности проведения качественного гистологического исследования метод МРТ позволил подтвердить клинический диагноз ЭФ и назначить соответствующую терапию.

Е.А. Ошлянская, д.м.н., Л.И. Омельченко, д.м.н., профессор, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

К вопросу о болезньюмодифицирующей терапии ревматических заболеваний у детей

Ревматические болезни включают более ста нозологических единиц, и на них приходится 3,4–8,2% всех обращений к врачам пациентов детского возраста. Доля ревматических заболеваний в структуре соматической патологии составляет от 1,7 до 4,5% в зависимости от возрастной группы. При этом в структуре инвалидности их удельный вес несколько выше – 6,2%. Ревматические болезни объединяются общим патогенезом, в основе которого лежит аутоиммунное воспаление в структурах соединительной ткани.

В течение последних 12 лет в отделении заболеваний соединительной ткани у детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» были обследованы 287 пациентов с заключительными диагнозами ревматических болезней, среди которых у 161 ребенка был диагностирован ювенильный артрит – из них большинство составляли дети с ювенильным ревматоидным артритом – ЮРА (M08.0 и M08.2), часть детей (11 пациентов) имели окончательный диагноз ювенильной спондилоартропатии – ЮСА (M08.1). Остальные пациенты страдали различными системными заболеваниями соединительной ткани: 32 – системной красной волчанкой (СКВ) (M32), 36 – ювенильным дерматомиозитом (ЮДМ) (M33), 35 – склеродермией (M34), 7 – смешанным заболеванием соединительной ткани (M35.1), 5 – недифференцированным заболеванием соединительной ткани (M35.9). Также у 5 детей был впервые установлен диагноз острой ревматической лихорадки или хронической ревматической болезни сердца, а у 6 пациентов выявлен один из системных васкулитов (болезнь Кавасаки, болезнь Такаю, узелковый периартериит, синдром Чарга-Стросса). Выполнен анализ их катамнеза, проводимой терапии и катанестическая оценка ее эффективности. Не учитывались пациенты с другими васкулопатиями, наблюдавшимися в отделении (геморагическим васкулитом, гемохроматозами, узловой эритемой, аллергическими, изолированными кожными формами васкулитов и т.п.), как не требующие назначения средств базисной болезньюмодифицирующей терапии (ББМТ).

Трудностями дифференциальной диагностики ревматических болезней объясняется тот факт, что примерно в трети случаев отмечена трансформация диагноза в процессе наблюдения за пациентами, что часто приводило к необходимости коррекции ББМТ.

Проведенные нами в предшествующие десятилетия исследования позволили выявить определенные общие черты иммунологических изменений, присущих ревматическим заболеваниям. При этом преобладание изменений в гуморальном или клеточном звене иммунитета зависело от нозологической единицы (первое было свойственно преимущественно ЮДМ и СКВ). Для всех пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями была характерна чрезмерная экспрессия поверхностных адгезивных молекул на иммунокомпетентных клетках и неадекватность апоптоза патологических аутореактивных клонов лимфоцитов. Образование поливалентных аутоантител выявлялось при обследовании у 88% больных и было ассоциировано с В-клеточной активацией. Возможно, длительная циркуляция аутоантител объяснялась нарушением элиминации образованных с их включением иммунных комплексов за счет обнаруженных нами нарушений фагоцитарного звена иммунитета. Наблюдались у обследованных пациентов и нарушения в системе комплемента, как врожденного, так и приобретенного генеза.

Исходя из патогенеза ревматических заболеваний, очевидно, что их терапия должна включать два основных направления: подавлять избыточную активность

иммунной системы и блокировать выработку медиаторов воспаления, в первую очередь простагландинов. Поэтому чаще всего она как минимум двухкомпонентна и проводится путем комбинирования средств ББМТ и противовоспалительных препаратов (стероидных и/или нестероидных).

Средства базисной терапии применяются в ревматологии более 30 лет. Для выполнения своей терапевтической задачи они должны обладать следующими свойствами: подавлять активность и пролиферацию иммунокомпетентных клеток (иммуносупрессия); индуцировать клиническую ремиссию; вызывать стойкий клинический эффект с его сохранением после отмены препарата. Вследствие этого все средства ББМТ характеризуются медленным развитием клинически значимого эффекта (обычно в течение 1–3 мес от начала лечения).

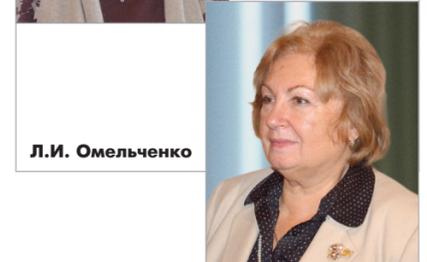
Механизм иммуотропного действия основных средств для терапии системных заболеваний соединительной ткани, зарегистрированных в Украине, различен. При этом при назначении лечения практикующий врач должен помнить и о значительном иммуносупрессивном эффекте глюкокортикоидных препаратов, которые непосредственно обуславливают угнетение хемотаксиса и адгезии всех лейкоцитов; снижение синтеза всех провоспалительных цитокинов и экспрессии сигнальных молекул; стимулируют апоптоз как Т-, так и В-лимфоцитов.

К средствам ББМТ сегодня принято относить в основном препараты, обладающие цитостатическим действием и нашедшие широкое применение в предшествующие десятилетия в онкологической практике. При этом у пациентов с ревматической патологией используются значительно меньшие дозировки цитостатических средств, которые достаточны для подавления функциональной активности иммунокомпетентных клеток. Среди них, безусловно, одно из центральных мест занимает антифолиевый цитостатический препарат – метотрексат. Так, в многочисленных клинических исследованиях доказаны и внесены в аннотацию к препарату его свойства вызывать индукцию апоптоза всех иммунокомпетентных клеток, в большей мере активированных Т-лимфоцитов и клеток моноцитарного происхождения; замедлять пролиферацию иммунокомпетентных клеток; угнетать миграцию лимфоцитов, хемотаксис и адгезию нейтрофилов, синтез аутоантител, образование лейкотриена В4; ингибировать активность провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 2, 6, 8 и фактора некроза опухоли – ФНО). Естественно, как все цитостатические препараты, метотрексат может обуславливать развитие ряда нежелательных реакций в организме ребенка. Наиболее опасными среди побочных эффектов указанного лекарственного средства являются острая почечная недостаточность и формирование пневмонита, однако гораздо чаще практические врачи имеют дело с поражением слизистых желудочно-кишечного тракта, лейкопенией и клиническими проявлениями вторичного иммунодефицита.

На отечественном фармацевтическом рынке препараты метотрексата представлены достаточно широко. В целом их препараты сопоставимы по эффективности



Е.А. Ошлянская



Л.И. Омельченко

и биодоступности, но в то же время убедительных данных о преимуществах тех или иных лекарственных средств нет.

Другой широко используемый в ревматологической практике цитостатический препарат – азатиоприн (антипуриновый цитостатический препарат) – нарушает синтез РНК и ДНК во всех иммунокомпетентных клетках со снижением их количества и функциональной активности. Среди его неблагоприятных эффектов наиболее клинически значимым считается поражение печени.

Циклофосфамид (алкилирующий цитостатический препарат) вызывает снижение абсолютного содержания Т- и В-лимфоцитов с преобладанием влияния на В-лимфоциты; угнетение бласттрансформации лимфоцитов в ответ на присутствие антигенов и синтез антител. Среди нежелательных эффектов циклофосфамида необходимо выделить миелодепрессию, поражение слизистых желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря и развитие интерстициального поражения легких.

Способы применения и дозовые режимы метотрексата, азатиоприна и циклофосфамида отличаются в зависимости от нозологической единицы, что обуславливает и различия точек приложения необходимого иммуотропного эффекта.

Появившийся в последние десятилетия циклоспорин А более селективен в отношении влияния на иммунную систему ребенка, его действие заключается в блокаде кальциневрина с нарушением транслокации фактора активации Т-лимфоцитов и угнетения начальных этапов их активации; уменьшении синтеза цитокинов (интерлейкинов 2, 3, 4, ФНО, гамма-интерферона и гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора). Используется в основном у больных ЮРА, чаще всего при ревматоидном увеите. К наиболее тяжелым побочным эффектам циклоспорина относятся нарушение функции почек и печени, развитие судорожного синдрома.

Все большую популярность приобретают сегодня и новые препараты. Среди них важное место занимает лефлуномид (антипиримидиновый цитостатический препарат, который ингибирует фермент дегидрооратдегидрогеназу). Его иммуотропное действие заключается в индукции апоптоза иммунокомпетентных клеток за счет повышения синтеза одного