

ЗАМІТКИ ІЗ ПРАКТИКИ

Дельва Ю.В., Яцишин Р.І., Сандурська Я.В., Вишиванюк В.Ю., Сухоробська М.Я.

Випадок рідкісної варіантної форми системної склеродермії (склередема Бушке)

Кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. академіка Нейка Є.М. (зав. каф. – проф. Яцишин Р.І.) ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. У статті описаний клінічний випадок склеродермії Бушке, варіантної форми системної склеродермії, яка рідко спостерігається. Наведені дані про особливості перебігу, симптоматику, діагностику, лікування та прогноз цієї патології.

Ключові слова: системна склеродермія, варіантна форма, клінічний випадок.

До системних захворювань сполучної тканини (СЗСТ) відносять групу нозологічних форм, які характеризуються системним типом запалення різноманітних органів та систем, поєднуються із розвитком аутоімунних та імунокомплексних захворювань [1, 3, 4, 11]. Серед них часто увагу привертає системна склеродермія (ССД) – СЗСТ та дрібних судин, особливістю якої є поширені фіброзно-склеротичні зміни шкіри, стромы внутрішніх органів, симптоматика облітеруючого ендартеріїту, надмірне колагенотворення та порушення функціонування фібробластів [1, 2, 13]. Хвороба має значну поліваріантність та поліморфізм: до неї включають обширну палітру різноманітних клінічних варіантів та синдромів (т.з. склеродермічну групу захворювань) із розвитком відповідних патоморфологічних змін, насамперед, фіброзу (системна, індукована та вогнищева склеродермії, псевдосклеродермія та інші клінічні форми) [1, 5, 6, 7].

Основу патогенезу ССД складають порушення імунітету, фіброзоутворення та мікроциркуляції, які взаємодіють на рівні основних клітинних та рецепторно-лігандних систем (молекули адгезії, фактори росту, інтерлейкіни та ін.). Зміни метаболізму сполучної тканини з підвищенням колагену та фіброзоутворення визначають нозологічну специфіку захворювання. Стіяка гіперактивність фібробластів, структурні та функціональні аномалії клітинних мембран та рецепції дозволяє вважати ССД системною мембранною патологією. Порушення апоптозу при цьому захворюванні, як припускають, є фактором селекції фенотипу фібробластів із підвищенням синтезом колагену, що робить ССД унікальною моделлю генералізованого фіброзу. У патогенезі та морфогенезі хвороби прослідковуються риси облітеруючої мікроангіопатії, так як для ССД характерні розлади мікроциркуляції із активацією та проліферацією ендотелію та гладком'язових клітин, редуплікацією базальних мембран, потовщенням стінки та звуженням просвіту мікросудин, вазоспазмом, гіперагрегацією формених елементів, стазом, деформацією та редукцією капілярної мережі [3, 8, 9, 10].

Для багатьох хворіб склеродермічної групи (дивись нижче) не характерні [2,5,6] синдром Рейно та ознаки уражень внутрішніх органів:

- обмежена склеродермія – вогнищеве (бляшкоподібне) або лінійне (за зразком «удара шаблею») ураження шкіри та прилеглих тканин;

- дифузний еозинофільний фасциїт – індурація тканин розпочинається із передпліч або гомілок із можливим поширенням на проксимальні відділи та тулуб, характерні зміни шкіри на кшталт «апельсинової шкірки», згинальні контрактури, еозинофілія, гімергамаглобулінемія та підвищення ШОЕ; часто прослідковується зв'язок із надмірним фізичним навантаженням та травмою;

- мультифокальний фіброз: основні локалізації – ретроперитонеальний, медіастинальний фіброз, деколи вогнища фіброзу знаходять в легенях, очниці та в щитоподібній залозі, до його малих форм відносять також контрактуру Дюпюїтрена;

- асоційована із пухлинами (паранеопластична) склеро-

дермія – характерний переважний розвиток в периартикулярних тканинах, розвиток контрактур, часто резистентні до лікування.

- псевдосклеродермія – проявляється склеродермоподібними змінами шкіри та підлеглих тканин, м'язів, стійкими контрактурами, що спостерігаються при вроджених або набутих порушеннях метаболізму: порфірія, фенілкетонурія, амілоїдоз, синдроми Вернера та Ротмунда, діабетична псевдосклеродермія, склеромікседема та ін., однак, на відмінність від справжньої склеродермії відсутній синдром Рейно, вісцеральна патологія, імунні порушення, а при біопсії тканин знаходять структурні зміни, властиві для кожної із зазначених патологій.

- синдром Вернера (прогерія дорослих, дефект гену ламіну) проявляється склероподібними змінами шкіри (особливо, кінцівок та скелетних м'язів), розвитком катаракти та гіпогенеталізму, раннього атеросклерозу, інсулярної недостатності, підвищенням ризику розвитку остеосаркоми. Спостерігається частіше у чоловіків 20 -30 років.

- синдром Ротмунда-Томпсона (атрофічна пойкилодермія): характерна пойкилодермія обличчя та кінцівок, двобічна катаракта, дистрофія волосся, нігтів та зубів, гіпогонадизм, розлади хондрального окостеніння, атеросклероз, карликовість, гіперпігментація шкіри, телеангіектазії, атрофічний дерматоз, анемія, підвищення ризику розвитку остеогенної саркоми.

- діабетична псевдосклеродермія проявляється індуративними змінами шкіри та прилеглих тканин, розвивається при тривалому та важкому інсулінозалежному діабеті, внаслідок метаболічних ендокринних порушень.

- склеромікседема характеризується ущільненням шкіри та папульозними висипаннями в ділянці голови, шиї, рук та верхніх відділів тіла, розвивається деколи при моноклональній гамопатії, поліміозиті, множинній мієломі та амілоїдозі.

- індукована склеродермія може виникати під впливом хімічних агентів, певних ліків, харчових добавок, тощо; може проявлятися шкірними, судинними, вісцеральними змінами, які цілком подібні на склеродермічні.

Наводимо випадок варіантної склеродермоподібної захворювання, яке ми спостерігали в нашій клініці.

Пацієнтка С., 49 років, (історія хвороби № 1574714), жителька Галицького району, домогосподарка, звернулася 20.08.2014 р. в ревматологічне відділення Івано-Франківської ОКЛ за направленням дерматолога через підозру на системну склеродермію. З дитинства хворіє на розповсюджений псоріаз у важкій формі, з приводу чого знаходиться під наглядом дерматологів, отримує відповідне лікування. Упродовж останнього місяця жінка чимало часу перебувала під сонячним опроміненням, з чим вона і пов'язує початок хвороби. Симптоматика захворювання розвивалася досить стрімко, впродовж 5-6 тижнів стала помічати різке ущільнення шкіри в ділянці шиї, молочних залоз, грудної клітки. Турбувало також відчуття стиснення шиї, утруднення рухів в плечових суглобах, утруднене ковтання та важкість дихання (внаслідок індурації тканин і обмеження екскурсії легень). Звернулася до дільничного терапевта і до дерматолога (на момент розвитку вказаної симптоматики псоріаз у хворої був у фазі відносної ремісії).

Нормостенічної будови тіла, адекватна. Температура тіла - 36,8°C. Виражений набряк шкіри обличчя, повік, губ; мімічні рухи утруднені. Шкіра передньої, бокової, задньої

поверхонь грудної клітки, а також шиї, молочних залоз, плечей з ознаками вираженої індурації, на дотик щільна, не береться у складку. На інших ділянках тіла шкіра також ущільнена, проте в меншій мірі, місцями на шкірі прослідковуються еритематозного типу полігональні плями, індурація тканин заважає рухам, через що вони обмежені в амплітуді. Спостерігається значне обмеження рухів шиї, плечового поясу, хребта. Ковтання вільне. На згинальній поверхні ліктів, колін, на шкірі обличчя, потилиці та волосистої частини голови обмежені ділянки трофічно-дегенеративних змін (як наслідок попередніх поріатичних висипань). Волоссяний покрив розріджений. М'язових болей не відмічає, атрофії м'язів немає, м'язова сила в м'язах шиї, рук, спини дещо знижена. Чутливість шкіри збережена, пальпація м'язів та суглобів неболюча. Аксилярні лімфовузли збільшені до 16-18 мм, при пальпації неболючі, не спаяні. Інші групи лімфовузлів не збільшені. Дихання черевного типу. Еккурсія легень обмежена до 2 см, перкуторно з обох сторін в нижніх частинах легень відмічається притуплення, аускультативно – ослаблене везикулярне дихання, частота – 20 за хвилину. Перкуторно – розширення серця вліво, ритм серця правильний – 82 за хвилину, тони серця зниженої гучності. АТ 130/85 мм рт.ст. Язик обкладений білим налетом, слиновиділення нормальне. Живіт бере участь у акті дихання, при пальпації м'який, неболючий. Печінка по краю реберної дуги, селезінка не збільшена, зона проєкції жовчного міхура не болюча. Кишківник при пальпації без особливостей. Симптом Пастернацького від'ємний з обох сторін, сечопуск вільний, набряків на нижніх кінцівках немає, пульсація артерій стоп збережена. Загальний аналіз крові: еритроцити – $5,1 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобін – 153 г/л, лейкоцити – $9,4 \cdot 10^9/л$, тромбоцити – $285 \cdot 10^9/л$, палочкоядерні – 6%, сегментоядерні – 72%, еозинофіли – 1%, лімфоцити – 10%, моноцити – 10%, ШОЕ – 8 мм/год. У загальному аналізі сечі патологічних змін не виявлено. В біохімічному аналізі крові підвищенням гострофазових проказників: С-реактивний білок (+++), серомукоїд – 0,640 од, фібриноген 7,2г/л, загальний білок – 78,2 г/л, альбуміни – 50,2%, α_1 -глобуліни – 5,0%, α_2 -глобуліни – 7,6%, β -глобуліни – 16,8%, γ -глобуліни – 20,4%. Інші біохімічні дослідження виявили наступне: цукор крові – 4,9 ммоль/л, креатинін – 105,5 мкмоль/л, сечовина – 9,8 ммоль/л, сечова кислота – 352 мкмоль/л, загальний білірубін 17,8 мкмоль/л, АлАТ – 24 од/л, АсАТ – 22 од/л; загальний холестерин 5,3 ммоль/л, β -ліпопротеїди – 6,16 г/л, тригліцериди – 0,95 ммоль/л; кальцій загальний – 2,64 ммоль/л, кальцій іонізований – 1,12 ммоль/л, сироваткове залізо – 13,9 мг/л, калій – 4,7 ммоль/л, натрій 156 ммоль/л.

ЕКГ від 26.08.2014 р.: ЧСС – 88 уд/хв, ритм синусовий, правильний, дифузні дисметаболичні зміни. ЕКС від 21.08.2014 р.: аорта 3,0 см, АК без регургітації, ЛП 4,4 см. МК: М-тип, без регургітації. ЛШ: КДР 5,0 см, КДО 105 мл, КСР 3,5 см, ФС 30%, КСО 55 мл, УО 50 мл, ФВ 47%. Перикард: норма. Висновок: знижена скоротлива здатність міокарду.

УЗД ОЧП – змін зі сторони органів черевної порожнини не зафіксовано. УЗД шиї: виражений набряк м'яких тканин шиї, збільшення шийних лімфовузлів. Контури щитоподібної залози нечіткі, виражена імбібіція. Рентгенографія ОГК: Ознаки хронічного бронхіту, наявність випоту в плевральних синусах.

Результати біопсії шкіри: ознаки склеротичних змін в шкірі із потовщенням епідермального шару, явищами деструктивних та гіперпластичних трансформацій в волокнах, накопиченням муциноподібної речовини.

Отже, на підставі аналізу скарг, анамнезу, клініки, лабораторно-інструментальних даних та після проведення диференціального діагнозу був виставлений діагноз склередеми Бушке. Вперше дане захворювання докладно описано в 1902 р. німецьким дерматологом Авраамом Бушке як потовщення шкіри, яке швидко виникло у 46-річного чоловіка,

що перехворів на грип. А.Бушке, відмітивши спорідненість цієї нової патології із групою склеродермоподібних захворювань, віддиференціював її від локальної склеродермії та системного склерозу. Склередема Бушке (склередема дорослих (scleroedema adultorum; грецьк.. «scl–ros» – твердий, щільний + «oid–ma» – припухлість) (СБ) – відносно доброякісний варіант захворювання [1, 4, 5, 6], який характеризується швидким розвитком набряку та індурації шкіри і підлеглих тканин переважно в області шиї та обличчя. Іншими назвами СБ є набрякова склеродермія, прогресуюча доброякісна підшкірна індурація, склередема дорослих [9].

Термін «склередема дорослих» невдалий, оскільки у третини хворих синдром розвивається у віці до 10 років. На цю хворобу хворіють і дорослі, і діти, в ній розрізняють 3 підгрупи: асоційовані із гострими, переважно, стрептококковими інфекціями дихальних шляхів, що розвиваються швидко і яка триває від 2 до 24 місяців; асоційована із парaproтеїном, яка розвивається повільно і триває довгі роки; а також асоційована із інсулінзалежним цукровим діабетом з непомітним початком та без наступного розрідження висипань (scleroedema diabeticorum). Частіше хворіють жінки. Хвороба може розвиватись після різноманітних інфекційних захворювань (грип, ангіна, малярія, енцефаліт), появі СБ нерідко передують інфекція верхніх дихальних шляхів [8]. У багатьох хворих на СБ може спостерігатись дисфункція нервової системи та ендокринних залоз (гіпофіз, щитоподібна залоза, наднирники, цукровий діабет, злаякісна інсулінома), ураження дієнцефальної зони, або дебюту СБ може передувати деякі ревматичні захворювання (ревматоїдний артрит, синдром Шегрена, анкілозуючий спондилоартрит). Описані сімейні випадки хвороби.

Існує думка про роль локальної стимуляції запально-фіброзних змін через взаємодію активованих лімфоцитів, тучних клітин, фібробластів та медіаторів, які вони продукують. В цьому випадку клінічна варіантність та специфічна гетерогенність процесу можуть бути обумовленими індивідуальними для кожного клінічного випадку тригерними механізмами розвитку окремих клінічних форм склеродермічної групи захворювань. СБ в різних випадках може мати різний перебіг та прогноз.

Початок хвороби в абсолютній більшості випадків раптовий. Для склередеми Бушке характерно індуративне ураження тканин шиї, обличчя, верхньої частини грудної клітки, плечового поясу із переважною локалізацією патологічного процесу в підшкірній клітковині (можливо, за рахунок тимчасового лімфостазу) та в глибоких шарах шкіри (через що атрофія шкіри не характерна). Така локалізація та характер змін дають можливість характеризувати вищезазначені прояви як «симптом матрасу». Слизові оболонки не уражаються. Рідше уражається шкіра на нижній частині живота та на нижніх кінцівках. До розвитку індурації шкіри деколи спостерігаються продромальні явища. По мірі розвитку набрякової індурації шкіри обличчя хворого стає амімічним, утруднюється відкривання рота та інші рухи шкірою обличчя, може спостерігатися макроглюсія, проте втягнення в процес стравоходу та глотки буває дуже рідко. Зазвичай китиці та стопи залишаються не ураженими, проте, в деяких випадках вони також втягуються у процес, однак пальці навіть і в цих випадках лишаються майже не зміненими. Щільність шкіри справляє враження «парафіноподібної консистенції», шкіра стає блискучою, блідою або дещо ціанотичною (зрідка – гіперемійованою), телеангіектазії не спостерігається. У хворих не спостерігається свербіння, парестезії, болів в шкірі, чутливість рецепторів шкіри. Часто можна спостерігати на шкірі трофічні зміни, пустули та ділянки еритеми, яка підвищується над рівнем шкіри. Змінена шкіра стає гладкою, воскоподібного вигляду, потовщеною та різко ущільненою, при натисненні не залишається ямки, границя уражень нечітка. Рухи в прилеглих суглобах часто утруднені. Явища вісцеритів та прояви синдрому Рей-

но при СБ відсутні, проте, часом може збільшуватись селезінка.

Лабораторні аналізи – без відхилень, тільки може збільшуватись ШОЕ та зростати титр антистрептолізину-О, в крові часто відмічається лімфоцитоз до 35-45%. При гістологічному дослідженні дерма різко потовщена та гомогенізована, епідерміс не змінений; знаходять набряк та розволокнення колагенових пучків; за рахунок надмірного накопичення основної речовини сполучної тканини, явища поширюються і на підшкірну клітковину, спостерігається фенестрація дерми. Число фіброblastів в нормі або знижене.

Для лікування склеродерми Бушке призначають кортикостероїди всередину, ін'єкції пеніциліну або сульфаніламідні препарати, лідазу в ін'єкціях [11, 12, 13, 14]. У комплекс лікування вводять також гіпербаричну оксигенацію, теплі ванни, масаж, ультрафіолетове опромінення. Найчастіше спонтанне видужання настає через кілька місяців.

Хворій була призначена терапія із включенням метилпреднізолону, аркоксії, вазоніту, ніфедипіну. Після двох тижнів лікування стан хворої дещо покращився, ступінь шкірних ущільнень дещо знизилась, рухи в суглобах верхнього плечового поясу стали вільнішими. Дози метилпреднізолону поступово знижували з 32 мг на добу до 24 мг, через 4 тижні – до 16 мг і ще через 4 тижні – до 12 мг на добу.

Хвора була оглянута амбулаторно через 4 місяці. Стан її у порівнянні з тим, що було при госпіталізації значно покращився, хоча ущільнення в ділянці шиї, плечей, грудної клітки, молочних залоз, все ще були помітними. Хвора продовжувала прийом метилпреднізолону в дозі 12 мг на добу. Свіжих псоріатичних висипань на цей час не спостерігалось.

Даний клінічний випадок розширює наші яви про гетерогіпність проявів склеродермії та різноваріантність її клінічного перебігу, описана хвора підлягає спільному спостереженню ревматолога та дерматолога (з врахуванням домінування в клінічній картині симптоматики шкірного ущільнення та супутнього псоріазу) з необхідною корекцією лікування у відповідності до динаміки перебігу захворювання.

Література

1. Баткаев Э.А. Склеродермия / Э.А. Баткаев, Ю.А. Галямова. – Учебное пособие. Российская медицинская академия последипломного образования. – М.: Медицина. – 2002. – 24 с.
2. Болотная Л.А. Новое в патогенезе и терапии ограниченной склеродермии / Болотная Л.А., Шахова Ф.Б., Сербина И.М. // Вестн. дерматол. венерол. – 2004. – № 2. – С. 31–34.
3. Бутов Ю.С. Некоторые аспекты патогенеза, клиника и терапия склеродермии / Бутов Ю.С., Тогузов Р.Т. // Рос. журн. кожн. и вен. бол. – 2002. – № 4. – С. 15–19.
4. Гусева Н.Г. Системная склеродермия: клиника, диагностика, лечение / Гусева Н.Г. // Рос. журн. кожн. и вен. бол. – 2002. – № 4. – С. 5–15.

5. Довжанский С.И. Клинико-иммунологические параллели при ограниченной и системной склеродермии / Довжанский С.И. // Рос. журн. кожн. и вен. бол. – 2002. – № 4. – С. 26–29.
6. Коробейникова Э.А. Клинические аспекты ограниченной склеродермии / Коробейникова Э.А., Мартынова Л.М., Анисимова А.В. // Рос. журн. кожн. и вен. бол. – 2004. – № 3. – С. 27–29.
7. Комплексное лечение ограниченной склеродермии / Пинегин Б.В., Тельнюк Я.И., Ильинская А.Н. [и др.] // Физиология и патология иммунной системы. – 2004. – № 11. – С. 24–26.
8. Приходько В.С. Детская кардиоревматология / Приходько В.С. – Київ: Здоров'я. – 2005. – 520 с.
9. Прохоров Е.В. Ревматология детского возраста / Прохоров Е.В., Волосовец А.П. – Донецк: Регина. – 2006. – 134 с.
10. Турияница С.Р. Случай диагностики склеродермы Бушке – редкого склеродермоподобного заболевания / Турияница С.Р., Головач И.Ю., Гранчак К.И. // Укр. Ревматол. журн. – 2011. – № 1. – С. 48–53.
11. Treatment of atrophies secondary to trilinear scleroderma en coup de sabre by autologous tissue cocktail injection / Oh C.K., Lee J., Jang B.S. [et al] // Dermatol. Surg. – 2003. – Vol. 29(10). – P. 1073–1075.
12. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma / Pope J.E., Bellamy N., Seibold J.R. [et al.] // Arthr Rheum. – 2001. – Vol. 44(6). – P. 1351–1358.
13. Steen V.D. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival / Steen V.D., Medsger T.A. // Arthritis Rheum. – 2001. – Vol. 44(12). – P. 282–283.
14. Steen V.D. Treatment of Systemic Sclerosis / Steen V.D. // Am J Clin Dermatol. – 2001. – Vol. 2(5). – P. 315–325.

Дельва Ю.В., Яцишин Р.И., Сандурская Я.В., Вышиванюк В.Ю., Сухоробская М.Я.

Случай редкостной вариантной формы системной склеродермы (склередема Бушке)

Резюме. В статье описан клинический случай склеродермии Бушке, вариантной формы системной склеродермии, которая редко встречается в клинической практике. Приведены данные про особенности течения, симптоматику, диагностику, лечение и прогноз этой патологии.

Ключевые слова: системная склеродермия, вариантная форма, клинический случай.

Yu.V. Delva, R.I. Yatsyshyn, Ya.V. Sandurska, V.Yu. Vyshvaniuk, M.Ya. Sukhorebska

The Case of Uncommon Variation Form of Systemic Sclerosis (Scleroderma Buschke)

Ye.M. Neiko Department of Internal Medicine No.1, Clinical Immunology and Allergology (Head of the department – Prof. R.I. Yatsyshyn)

Abstract. The uncommon case of systemic sclerosis (scleroderma Buschke) was observed in clinical practice and described in this article. The information about clinical features, symptoms, diagnostic approaches, treatment and prognosis of this disease is elucidated.

Keywords: systemic scleroderma, variation of condition, clinical case.

Надійшла 19.10.2015 року.

Палійчук О.В.^{1,2}, Россоха З.І.³

Значення мутації 5382 insC у гені BRCA1 у розвитку спадкових і первинно-множинних пухлин

¹ Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є.Кавецького НАН України

² КЗ “Черкаський обласний онкологічний диспансер” ЧОР

³ ДУ “Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України”

oncology@2upost.com

Резюме. Описано випадок з практики виникнення первинно-множинних пухлин – спадкового раку яєчника та раку молочної залози у пробанда. За результатами комплексного обстеження та медико-генетичного консультування захворювання пробанда асоційовано з мутацією 5382 insC у гені BRCA1, що свідчить про

роль молекулярно-генетичного обстеження у виявленні первинно-множинних злоякісних пухлин яєчника та молочної залози у носіїв мутацій в генах BRCA1/2.

Ключові слова: родовід, пробанд, спадкова схильність, мутації в генах BRCA1/2, рак яєчника, рак молочної залози.