

Ю.С. Богомолова, Г.В. Санталова

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

Поздняя диагностика системной склеродермии с сосудистыми осложнениями: клинический случай

Контактная информация:

Богомолова Юлия Сергеевна, ассистент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: +7 (996) 623-57-94, e-mail: Julikvor26@bk.ru

Статья поступила: 03.06.2024, принята к печати: 16.12.2024

Обоснование. Своевременная диагностика системной склеродермии (ССД) позволяет добиться снижения риска развития осложнений заболевания и инвалидизации пациентов. Однако установление правильного диагноза затрудняет разнообразие клинических форм и вариантов заболевания. **Описание клинического случая.** ССД у мальчика в возрасте до 5 лет расценивалась как врожденная гемиатрофия кожи, по поводу которой ребенок наблюдался у дерматолога, лечение без эффекта. После установления диагноза ССД в 5-летнем возрасте проводилась терапия метотрексатом и преднизолоном. В возрасте 10 лет появились и в дальнейшем прогрессировали подногтевые язвы и признаки остеолита дистальных фаланг пальцев. По этому поводу амбулаторно ребенку проводили лечение онихомикоза без эффекта. Ребенок госпитализирован в стационар. В течение 21 сут проводилась вазотропная терапия (пентоксифиллин, нифедипин, алпростадил) с положительным эффектом (отмечено уменьшение площади и глубины подногтевых язв). **Заключение.** Поздняя диагностика ССД стала причиной развития сосудистых нарушений, а неверная интерпретация клинических признаков этих осложнений привела к их прогрессированию. Вазотропная терапия позволила добиться положительного эффекта.

Ключевые слова: дети, склеродермия, синдром Рейно, алпростадил, клинический случай

Для цитирования: Богомолова Ю.С., Санталова Г.В. Поздняя диагностика системной склеродермии с сосудистыми осложнениями: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2024;23(6):495–502.

doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2823>

ОБОСНОВАНИЕ

Системная склеродермия (ССД) — мультисистемное аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся повреждением микрососудистого русла и избыточным отложением коллагена в коже и других органах, таких как опорно-двигательный аппарат, легкие, почки и желудочно-кишечный тракт [1]. Этиология заболевания неизвестна, вместе с тем, обсуждается патогенетическая роль генов, ассоциированных с контролем воспаления [2], а также факторов окружающей среды (кремнеземная пыль, лекарства) [3]. Последние,

активируя метилирование сайтов CpG в промоторной области гена *FLI1* (кодирует фактор, ингибирующий транскрипцию гена коллагена) в фибробластах, вызывают увеличение продукции коллагена [4]. Кроме того, обнаружена связь метилирования сайтов CpG в промоторной области гена *NOS3* (кодирует эндотелиальную синтазу азота 3-го типа), что ведет к снижению продукции оксида азота (NO) у пациентов с системным склерозом [5]. Также описана связь с развитием ССД вируса герпеса 8-го типа [6] и цитомегаловируса [7].

Julia S. Bogomolova, Galina V. Santalova

Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Late Diagnosis of Systemic Scleroderma with Vascular Events: Clinical Case

Background. Timely diagnosis of systemic scleroderma (SS) can reduce the risk of complications and disability in patients. However, correct diagnosis is complicated by the diversity of disease clinical forms and variants. **Clinical case description.** SS in a boy under 5 years old was considered as congenital skin hemiatrophy, thus he was observed by dermatologist (treatment without effect). Methotrexate and prednisolone therapy was administered at the age of 5 years after diagnosing the SS. Subungual ulcers and distal phalanges osteolysis appeared and further progressed at the age of 10 years. In this regard the child was treated for onychomycosis outpatiently, however with no effect. Later the child was hospitalized. Vasotropic therapy (pentoxifylline, nifedipine, alprostadil) was carried out for 21 days with positive effect: decrease in the area and depth of subungual ulcers. **Conclusion.** Late diagnosis of SS has led to vascular events whereas incorrect interpretation of clinical signs led to their progression. Vasotropic therapy has achieved positive effect.

Keywords: children, scleroderma, Raynaud's syndrome, alprostadil, clinical case

For citation: Bogomolova Julia S., Galina Santalova V. Late Diagnosis of Systemic Scleroderma with Vascular Events: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2024;23(6):495–502. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2823>

Трофические изменения (от небольших изъязвлений до тяжелых некрозов и гангрены пальцев) в связи с нарушением микроциркуляции развиваются у 17% больных с ССД, у половины из них — многократно [8]. При этом специфические поражения кожи и васкулопатия (синдром Рейно, язвочки и рубчики на пальцах конечностей) оказывают значимое негативное влияние на качество жизни пациентов [8]. Патогенетической основой синдрома Рейно и других сосудистых осложнений ССД (легочной артериальной гипертензии, интерстициального поражения легких) является эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся нарушением баланса между вазоконстрикцией и вазодилатацией с доминированием первой и сопровождающаяся хронической ишемией тканей [9, 10]. В частности, при синдроме Рейно происходит снижение концентрации в периферической крови вазодилатирующих медиаторов, как, например, NO [11], и, напротив, увеличение концентрации вазоконстрикторного медиатора эндотелина 1 [12]. При снижении концентрации NO усиливается агрегация тромбоцитов, а эндотелиальные клетки становятся более чувствительными к окислительному повреждению [13].

Установление правильного диагноза ССД затрудняет разнообразие клинических форм и вариантов заболевания [14]. Как следствие, от первых симптомов болезни до ее диагностики проходит в среднем 11–13 мес, а в 20% — более 2 лет [15]. В результате у 70% больных изначально выставляется неверный диагноз, чаще всего (в 44% случаев) — атопический дерматит [15].

Интервью 84 ревматологов и 40 дерматологов из разных стран (Великобритания, Франция, Германия, Италия, Испания, США) показало, что, как правило, пациенты со склеродермией обращаются за консультацией к докторам спустя год после появления клинических признаков заболевания. После возникновения дигитальных язв и одышки пациенты обращались раньше, в среднем через 3–9 мес. Позднее обращение за медицинской помощью пациенты объясняли тем, что считали жалобы несерьезными [16].

О серьезных ошибках диагностики сосудистых осложнений ССД сообщалось и в нескольких клинических наблюдениях. Так, опубликовано описание пациентки, у которой диагноз ССД был установлен лишь через 15 лет после дебюта на этапе тотальных, необратимых поражений [17]. Также описан случай ССД у девочки в возрасте 10 лет, которая первично наблюдалась у дерматолога с диагнозом «атопический дерматит» в течение одного года. Только после присоединения суставного синдрома, а также изъязвления кожи в области мелких суставов пациентке была рекомендована консультация ревматолога [18].

Лечение ССД определяется органами поражениями, что отражено в рекомендациях EULAR (The European Alliance of Associations for Rheumatology, 2017) [19]. Считается, что начало терапии ССД до развития системных поражений с использованием метотрексата или микофенолата мофетила в сочетании с сосудистой терапией предотвращает прогрессирование заболевания, а также снижает риск поражения внутренних органов [20]. И это «окно возможностей» в среднем составляет около 5 лет при лимитированной форме и 2 лет — при диффузной форме заболевания [21]. При развитии синдрома Рейно рекомендовано использовать блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и рецептора ангиотензина II, а также дезагреганты и ангиопротекторы [19]. Своевременное начало терапии синдрома Рейно, а также других сосудистых осложнений позволяет избежать трофических

осложнений в виде подногтевых язв, а также склеродермического почечного криза, развития легочной артериальной гипертензии [22].

Ниже представлено описание случая системной склеродермии с развернутой клиникой синдрома Рейно, выполненное с целью привлечь внимание участковых педиатров и ревматологов амбулаторного приема на типичные симптомы заболевания. Необходимость этого продиктована важностью ранней диагностики и, как следствие, начала лечения для снижения риска прогрессирования болезни и развития осложнений.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Мальчик, возраст 10 лет, госпитализирован в ревматологическое отделение областной больницы с жалобами на длительно незаживающие язвочки на коже дистальных фаланг 2-го и 3-го пальцев левой руки, а также 1-го пальца левой стопы. Кроме того, беспокоило ограничение движений в левом лучезапястном суставе.

Анамнез болезни

Из медицинской документации известно, что изменения кожи в виде гиперпигментации появились в возрасте 7 мес в области левого бедра. По этому поводу мать ребенка к врачам не обращалась. В течение следующих 10 мес очаги гиперпигментации появились на туловище (левая половина живота и груди) и левой половине лица. Обратились к дерматологу, поставлен диагноз «врожденная гемиатрофия кожи», по поводу которого пациент наблюдался и лечился у дерматолога до 5-летнего возраста (лечение мазями и физиотерапия).

В связи с отсутствием эффекта ребенок был направлен в детское кардиоревматологическое отделение областной больницы, где кроме гиперпигментации и атрофии подкожной клетчатки левой стопы, левой половины туловища, левой половины лица, в области передней поверхности грудной клетки, асимметрии рта, атрофии мышц ног, левой руки была выявлена контрактура левого лучезапястного сустава и 2-го пальца левой кисти.

Поставлен диагноз: «Системная склеродермия, распространенная, гемиформа в стадии атрофии и склероза с поражением кожи, суставов».

Из выписного эпикриза известно, что в результате лабораторно-инструментального обследования (общий и биохимический анализы крови, анализ мочи, суточная протеинурия, эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и надпочечников, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки) отклонений от возрастной нормы не обнаружено. В стационаре проводили лечение метотрексатом (7,5 мг 1 раз в неделю подкожно), метилпреднизолоном (4 мг по 1 табл. утром), дипиридамолом (0,25 мг 1/4 табл. 3 раза в сутки). Выписан в удовлетворительном состоянии и с рекомендациями к приему метотрексата 7,5 мг в неделю длительно, а также метилпреднизолона по 4 мг утром в течение 1 мес.

Со слов матери, на фоне терапии заболевание прогрессировало, появились новые очаги гиперпигментации с атрофией кожи в области тыльной поверхности левой стопы. Из беседы с родителями известно, что через 5 мес после постановки диагноза ССД присвоен статус «ребенок-инвалид» сроком до 18 лет. Из выписного эпикриза установлено, что через 6 мес повторно прошел стационарное лечение в областном стационаре. Выписан с рекомендациями продолжить прием метилпреднизолона в дозе 4 мг/сут длительно и введение метотрексата по 7,5 мг подкожно. Со слов матери, рекомендации

соблюдали, но положительного эффекта от лечения она не отмечала.

Из медицинской документации известно, что еще через 6 мес ребенок был обследован в федеральном медицинском исследовательском центре. Вышеуказанный диагноз был подтвержден.

Проведена денситометрия — минеральная плотность костной ткани в норме.

По данным УЗИ брюшной полости — вторичные изменения поджелудочной железы.

При КТ плечевых суставов выявлено обызвествление хрящевых структур слева.

Заключение после фиброгастродуоденоскопии: «Антральный очаговый гастрит с признаками вторичных изменений поджелудочной железы, бульбит».

УЗИ почек и ЭхоКГ — без патологии.

Лечение оставлено прежним, метотрексат назначен перорально в дозе 7,5 мг 1 раз в неделю, фолиевая кислота 1 мг ежедневно, кроме дня введения метотрексата. Выписан в удовлетворительном состоянии, без динамики по заболеванию. Рекомендован прием метотрексата 7,5 мг перорально 1 раз в неделю, фолиевая кислота 1 мг ежедневно, кроме дня введения метотрексата, метилпреднизолон 4 мг по 1 табл. утром длительно. Со слов мамы, терапию принимали регулярно.

Через год после этого ребенок был в очередной раз госпитализирован в областной стационар. Во время госпитализации доза метилпреднизолона была увеличена до 4 мг 2 раза в сутки в течение 1 мес с последующим снижением по 1/4 табл. 1 раз каждые 7 сут до 4 мг/сут; дозировка метотрексата оставлена прежней — 7,5 мг. Также пациент получал дезагрегантную терапию (дипиридамол) и физиолечение (фонофорез с гидрокортизоном и электрофорез с гиалуронидазой).

При выписке клиника заболевания без существенных изменений. Рекомендована повторная госпитализация через год. Со слов матери, в связи с пандемией COVID-19 госпитализация не состоялась, ребенок периодически наблюдался у ревматолога амбулаторно в течение 2,5 лет с последней госпитализации. Коррекция терапии не проводилась, пациент продолжал получать метотрек-

сат 7,5 мг, метилпреднизолон 4 мг утром, курсами дезагрегантную терапию (дипиридамол). После появления подногтевых язв в возрасте 10 лет обратились к ревматологу по месту жительства, было проведено лечение онихомикоза противогрибковыми средствами, без эффекта.

Анамнез жизни

Ребенок рожден от первой беременности, первых родов. Масса тела при рождении — 3603 г, длина тела — 54 см. Рос и развивался соответственно возрасту и полу. Вакцинация согласно календарю до 5 лет, далее медицинский отвод от вакцинации.

Наследственный анамнез

Ревматическая патология у родственников первой линии родства не выявлена. У бабушки по материнской линии — остеоартрит.

Физикальная диагностика

При госпитализации в возрасте 10 лет физическое развитие ребенка мезосоматическое, соответствует возрасту.

Status localis: гиперпигментация и атрофия подкожной клетчатки левой стопы, левой половины туловища, левой половины лица, в области передней поверхности грудной клетки, асимметрия рта, атрофия мышц ног, левой руки, контрактура левого лучезапястного сустава и второго пальца левой кисти, подногтевые язвочки на коже 2-го пальца левой кисти, 1-го пальца левой стопы, деформация ногтевой пластины 2-го пальца левой кисти, 1-го и 2-го пальцев левой стопы (рис. 1).

Лимфоузлы не увеличены. Частота дыхательных движений — 18/мин. Носовое дыхание сохранено. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Форма грудной клетки — цилиндрическая. Частота сердечных сокращений — 82 уд./мин, пульс ритмичный, мягкий, границы сердца не изменены, тоны сердца ясные. Органы пищеварения: язык влажный, живот правильной конфигурации, активно участвует в акте дыхания, мягкий, безболезненный, печень, селезенка не пальпируются. Стул регулярный, без пато-

Рис. 1. Кисти и левая стопа пациента с системной склеродермией, возраст 10 лет, при поступлении
Fig. 1. Hands and left foot of a patient with systemic scleroderma, 10 years old, at admission



Примечание. А — подногтевая язвочка на 2-й фаланге левой кисти, деформация дистальных и проксимальных межфаланговых суставов 2-го и 3-го пальцев левой кисти, лизис дистальной фаланги 2-го пальца; Б — кисти рук в прямой проекции; В — подногтевая язва на коже 1-го пальца левой стопы, деформация 1-го и 2-го пальцев левой стопы.
Источник: Богомолова Ю.С., Санталова Г.В., 2024.

Note. A — an ulcer on the 2nd phalanx of the left hand, deformation of the distal and proximal interphalangeal joints of 2nd and 3rd fingers of the left hand, lysis of the distal phalanx of the 2nd finger; Б — hands in direct projection; В — an ulcer on the skin of the 1st finger of the left foot, deformity of 1st and 2nd fingers of the left foot.

Source: Bogomolova J.S., Santalova G.V., 2024.

Таблица. Результаты лабораторных исследований пациента с системной склеродермией, возраст 10 лет, при поступлении в стационар

Table. Laboratory results of a patient with systemic scleroderma, 10 years old, at admission

Показатели	Результаты исследования	Референсные значения
Гемоглобин, г/л	138	120–150
Эритроциты, 10^{12} /л	4,82	4,0–5,2
Лейкоциты, 10^9 /л	4,66	4,0–5,2
Тромбоциты, 10^9 /л	282	160–380
СОЭ, мм/ч	4	2–15
АЛТ, МЕ/л	20,1	< 41
АСТ, МЕ/л	24,7	< 40
Общий билирубин, ммоль/л	8,8	3,5–21,0
Общий белок, г/л	68,5	65–80
Мочевина, ммоль/л	2,5	3,2–7,3
С-реактивный белок, мг/л	0,17	0–5
Ревматоидный фактор, Мед/мл	Не обнаружен	0-30
Ферритин, нг/мл	96,9	7–140
Антитела к ядерным антигенам, КП	0,2	< 1,0
CD3 ⁺ (Т-лимфоциты), %	62	66–76
CD3 ⁺ (Т-лимфоциты), 10^9 /л	1,24	1,40–2,00
CD20 ⁺ (В-лимфоциты), %	23	12–22
CD20 ⁺ (В-лимфоциты), 10^9 /л	0,46	0,70–1,30
CD19 ⁺ (В-лимфоциты), %	23,6	12–22
CD19 ⁺ (В-лимфоциты), 10^9 /л	0,47	0,30–0,50
CD4 ⁺ (Т-хелперы), %	44	33–41
CD4 ⁺ (Т-хелперы), 10^9 /л	0,88	1,00–1,80
CD8 ⁺ (Т-лимфоциты, ЦТК), %	19,7	27–35
CD8 ⁺ (Т-лимфоциты, ЦТК), 10^9 /л	0,39	0,60–1,90
Отношение CD4/CD8	2,3	1,1–1,4
IL-2, пг/мл	1,7	0,0–10,0
IL-6, пг/мл	5,1	0,0–10,0
IL-8, пг/мл	92,0	0,0–10,0
IL-10, пг/мл	5,5	0,0–31,0
TNF- α , пг/мл	4,1	0,0–6,0
IgG, г/л	5,37	5,2–14,1
IgA, г/л	0,65	0,50–2,22
IgM, г/л	2,67	0,52–1,90

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; КП — коэффициент позитивности; ЦТК — цитотоксические клетки; IL — интерлейкин; TNF- α — фактор некроза опухоли альфа; IgG — иммуноглобулин класса G; IgA — иммуноглобулин класса A; IgM — иммуноглобулин класса M.

Note. ESR (СОЭ) — erythrocyte sedimentation rate; ALT (АЛТ) — alanine aminotransferase; AST (АСТ) — aspartate aminotransferase; PR (КП) — positive rate; CC (ЦТК) — cytotoxic cell; IL — interleukin; TNF- α — tumour necrosis factor alpha; IgG — immunoglobulin G; IgA — immunoglobulin A; IgM — immunoglobulin M.

логических примесей, эпизоды неустойчивого стула. Мочеполовая система: мочеиспускание свободное, безболезненное. Нервно-психическое развитие: ребенок контактный, ориентирован правильно, в сознании.

Предварительный диагноз

Во время госпитализации был подтвержден ранее установленный диагноз: «Системная склеродермия, распространенная, гемиформа в стадии атрофии и склероза с поражением кожи, суставов».

Динамика и исходы

При поступлении в клиническом и биохимическом анализах крови патологии не обнаружено. Вместе с тем, отмечено снижение общего количества Т-лимфоцитов (CD3⁺), незначительное повышение доли Т-хелперов (CD4⁺) и заметное снижение доли цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺), а также увеличение соотношения CD4⁺/CD8⁺. Обращает на себя внимание 9-кратное увеличение концентрации интерлейкина (IL) 8 (см. таблицу).

КТ органов грудной клетки (выполнена на 2-е сут госпитализации): лимфаденопатия подмышечных лимфоузлов.

Рентгенография кистей и стоп (выполнена впервые, на 2-е сут госпитализации): акроостеолит дистальной фаланги 2-го пальца левой кисти. Отмечаются деструктивные изменения головок проксимальных фаланг 2-го и 3-го пальцев левой кисти. Суставные щели дистальных и проксимальных фаланг 2-го пальца сужены, наблюдаются увеличение объема мягких тканей, костные эрозии, деформация костной ткани. Визуализируется равномерное разрежение костного вещества обеих кистей (рис. 2).

С учетом выраженности сосудистых нарушений назначена следующая терапия: метотрексат 12,5 мг подкожно 1 раз в неделю, нифедипин (5 мг по 1 табл. 3 раза в сутки), пентоксифиллин (100 мг 1 табл. 3 раза в сутки), алпростадил 20 мкг утром и вечером в течение 14 сут внутривенно капельно (инфузии в течение 2–3 ч). В 1-е и 6-е сут госпитализации больному выполнена хирургическая обработка язв с 10% раствором бетадина. В результате терапии, проводимой в стационаре в течение 21 сут, площадь подногтевых язв уменьшилась, они покрылись струпом, в конце госпитализации на 2-м пальце левой кисти струп отпал (рис. 3). По другим клиническим симптомам заболевания — без изменений.

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии для амбулаторного наблюдения педиатром и ревматологом. Рекомендовано продолжить прием метотрексата по 12,5 мг 1 раз в неделю, фолиевой кислоты — по 1 мг ежедневно, кроме дня приема метотрексата, преднизолона — по 10 мг ежедневно, нифедипина 5 мг — по 1 табл. 3 раза в сутки под контролем артериального давления, пентоксифиллина 100 мг — по 1 табл. 3 раза в сутки.

Прогноз

Прогноз для жизни пациента благоприятный в связи с отсутствием поражения внутренних органов и медленно прогрессирующим течением ССД. Прогноз заболевания также благоприятный при регулярном наблюдении и своевременной коррекции терапии при необходимости.

Временная шкала

Развитие заболевания у пациента с системной склеродермией, его ключевые события представлены на рис. 4.

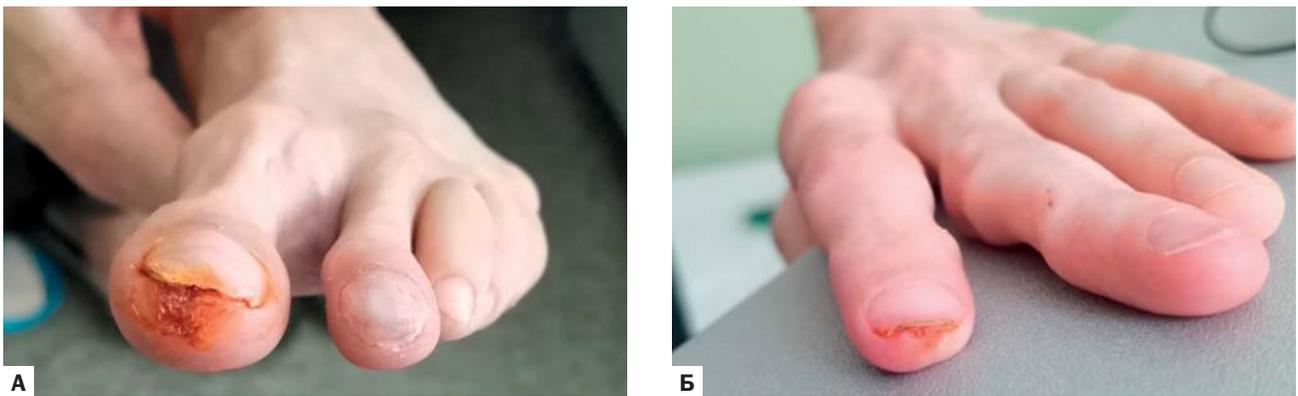
Рис. 2. Рентгенография кистей (А) и стоп (Б) в прямой проекции у пациента с системной склеродермией, возраст 10 лет
Fig. 2. X-ray of hands (A) and feet (B) in frontal view in a patient with systemic scleroderma, 10 years old



Примечание. Стрелками отмечены следующие признаки: а) акроостеолитиз ногтевой бугристости дистальной фаланги 2-го пальца левой кисти; б) деструктивные изменения головок проксимальных фаланг 2-го и 3-го пальцев левой кисти, суставные щели дистальных и проксимальных фаланг 2-го пальца сужены, увеличен объем мягких тканей; визуализируются костные эрозии, деформация костной ткани, равномерное разрежение костного вещества обеих кистей; в) деструктивные изменения дистальной фаланги 1-го пальца левой стопы.
 Источник: Богомолова Ю.С., Санталова Г.В., 2024.

Note. The arrows indicate the following signs: a) acroosteolysis of the nail tuberosity of the distal phalanx of the 2nd finger of the left hand; б) destructive changes in the heads of the proximal phalanges of 2nd and 3rd fingers of the left hand, articular slits of the distal and proximal phalanges of the 2nd finger are narrowed, the volume of soft tissues is increased; bone erosion, deformation of bone tissue, uniform discharge of bone matter are visualized of both hands; в) destructive changes in the distal phalanx of the 1st toe of the left foot.
 Source: Bogomolova J.S., Santalova G.V., 2024.

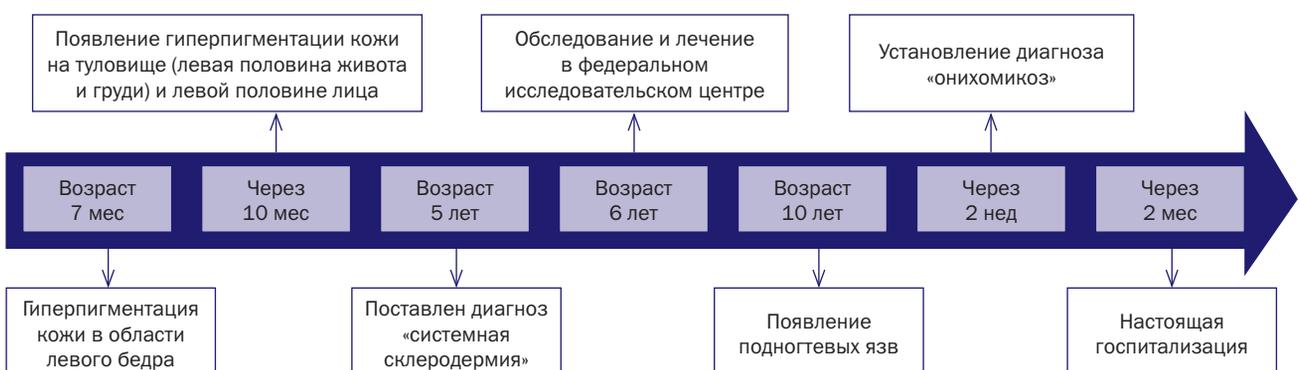
Рис. 3. Левая стопа (А) и левая кисть (Б) пациента с системной склеродермией, возраст 10 лет, после проведенного лечения в стационаре
Fig. 3. Left foot (A) and left hand (B) of a patient with systemic scleroderma, 10 years old, after hospital treatment



Примечание. На фоне терапии (21 сут) площадь и глубина подногтевых язв уменьшились.
 Источник: Богомолова Ю.С., Санталова Г.В., 2024.

Note. On the background of therapy (21 days), the area and depth of the subarticular ulcers decreased.
 Source: Bogomolova J.S., Santalova G.V., 2024.

Рис. 4. Развитие заболевания у пациента с системной склеродермией
Fig. 4. Disease progression in a patient with systemic scleroderma



ОБСУЖДЕНИЕ

Трудности диагностики

Поздняя диагностика ССД, описанная нами, обусловлена рядом факторов. Во-первых, это позднее обращение матери по поводу очагов гиперпигментации кожи, появившихся в возрасте 7 мес, что привело к задержке (на 10 мес) обращения за медицинской помощью. Во-вторых, даже после обращения к дерматологу в связи с распространением очагов гиперпигментации не проведена консультация педиатра по поводу имеющихся изменений на коже. Судить о характере течения заболевания в возрасте до 5 лет на основании имеющихся данных невозможно (нет заключений педиатра и ревматолога). Однако, на наш взгляд, дерматологом, наблюдавшим ребенка в течение 5 лет, допущена серьезная ошибка — не учтено отсутствие положительной динамики на фоне проводимой терапии по поводу поставленного им диагноза («врожденная гемиатрофия кожи»), не проведены дифференциальная диагностика, а также консультации специалистов, в частности ревматолога. По этой же причине, вероятнее всего, было пропущено поражение суставов, характерное для ССД [19]. После установления диагноза не была выполнена капилляроскопия ногтевого ложа, необходимая для оценки степени сосудистых нарушений [19]. Также ни разу до настоящей госпитализации не была выполнена показанная в случаях ССД рентгенография кистей и стоп, необходимая для оценки состояния суставов и костей на наличие деструктивных изменений фаланг, сужения суставных щелей и костных эрозий [19].

В настоящую госпитализацию был выполнен анализ клеточного звена иммунной системы, в результате чего обнаружены снижение общего количества Т-лимфоцитов (CD3⁺), незначительное повышение доли Т-хелперов (CD4⁺) и заметное снижение доли цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺), а также увеличение соотношения CD4⁺/CD8⁺, что присуще аутоиммунным заболеваниям в целом [23]. Обращает на себя внимание 9-кратное увеличение концентрации провоспалительного цитокина IL-8 (см. таблицу), что также характерно для ССД [24]. Прогностическое значение такого повышения концентрации IL-8 у больных с ССД остается неизвестным. Вместе с тем, известно о положительной корреляции между пероральной дозировкой глюкокортикостероидов и концентрацией IL-8, что характерно для нашего пациента, учитывая длительный прием метилпреднизолона [25]. В некоторых исследованиях установлено, что IL-8 ассоциирован с образованием эрозий костей [26] путем стимуляции дифференцировки и активности остеокластов [27]. В этой связи, на наш взгляд, пациенту была показана повторная денситометрия, выполненная только в федеральном центре. Однако в областном стационаре в период госпитализации пациента денситометра не было.

Недостатки терапии

После установления диагноза ССД было назначено лечение (метотрексат 7,5 мг 1 раз в неделю, метилпреднизолон 4 мг по 1 табл. утром, дипиридамол 0,25 мг 1/4 табл. 3 раза в сутки), соответствующее клиническим рекомендациям [19]. Считается, что при раннем назначении препаратов базисной терапии возможно избежать развития у больных с ССД стойких деформаций опорно-двигательного аппарата, а также обезображивающих изменений кожи [28]. Однако у нашего пациента на фоне лечения заболевание продолжило прогрессировать (появились очаги склерозирования на левой стопе), что указывает на необходимость пересмотра терапии. В частности, целесообразными в таких случаях считаются отмена метотрексата и назначение микофенолата мофе-

тила либо добавление генно-инженерных биологических препаратов (абатацепта или тоцилизумаба) [19].

Смена терапии необходима для прекращения/замедления прогрессирования кожного синдрома и сосудистых осложнений ССД, а также для снижения риска возникновения органных поражений [19, 29]. Однако в областном медицинском учреждении такие изменения лечения выполнены не были по причине отсутствия соответствующих лекарственных препаратов. Эти ограничения могли быть компенсированы в федеральном медицинском исследовательском центре, в котором, кроме того, могла быть проведена и капилляроскопия ногтевого ложа. Но ничего из этого сделано не было. Лечение оставлено прежним.

По причине прогрессирования заболевания и отсутствия в областном стационаре микофенолата мофетила нами было принято решение увеличить дозировку базисного препарата метотрексата до 12,5 мг 1 раз в неделю. Пациенту была выполнена телемедицинская консультация с федеральным исследовательским центром для последующей госпитализации с целью инициации биологической терапии.

Проблема отсутствия генно-инженерных препаратов крайне актуальна для областного стационара. В этой связи ведется активная работа для получения их и поступления в распоряжение лечащих врачей. Важность обеспечения регионального стационара этими препаратами объясняется необходимостью назначения их не только при склеродермии, но также и при другом распространенном ревматическом заболевании — ювенильном идиопатическом артрите.

Для коррекции нарушений на микроциркуляторном уровне (развитие подногтевых язв, остеолит дистальных фаланг) при последней госпитализации использовали препараты с антиагрегантным, антиадгезивным и сосудорасширяющим действием: дипиридамол, пентоксифиллин и алпростадил (синтетический аналог простагландина E1) [30].

Известно, например, что алпростадил увеличивает плотность капилляров и оказывает противовоспалительный эффект — подавляет адгезию и миграцию лейкоцитов в ишемизированные ткани [31, 32]. Согласно данным рандомизированных контролируемых исследований, инфузионные простагоиды эффективны для заживления дистальных язв [33], при вазоконстрикции (синдром Рейно), для снижения периферического кровотока и коррекции реологических свойств крови у пациентов с ССД [33].

С момента обнаружения сосудистых осложнений ССД при последней госпитализации к лечению был добавлен нифедипин, рекомендованный EULAR [19]. Метаанализ восьми рандомизированных контролируемых исследований (семь с нифедипином и одно с никардипином), в которых приняли участие 109 пациентов с ССД, показал, что дигидропиридиновые антагонисты кальция снижают у таких больных риск развития и тяжести ишемических атак при синдроме Рейно [30]. Более того, длительное применение дигидропиридиновых антагонистов кальция значительно снижает риск развития ишемических нарушений дистальных отделов конечностей у пациентов с ССД [31, 32]. Поэтому в нашем случае нифедипин был назначен для длительного приема на амбулаторном этапе лечения.

В случае развития остеопороза на фоне длительного приема глюкокортикостероидов показано назначение витамина D, препарата кальция, а также препарата из группы фосфонатов [34]. Однако, учитывая невозможность проведения денситометрии на базе нашего стационара, данные препараты назначены не были.

Кроме того, необходимо отметить, что в каждую госпитализацию, а также на амбулаторном этапе 1 раз в 3 мес пациент получал физиолечение (фонофорез с гидрокорти-

зоном и электрофорез с гиалуронидазой). Сочетание иммуносупрессивной терапии с физиолечением и лечебной физкультурой обеспечивает положительное влияние на суставной синдром, что в значительной степени предотвращает развитие контрактур [35]. Однако у нашего пациента ожидаемый эффект от физиолечения и лечебной физкультуры достигнут не был, у ребенка развились контрактуры левого лучезапястного сустава и 2-го пальца левой кисти.

Варианты развития болезни

У описанного нами ребенка отмечается медленное развитие заболевания с умеренно положительной динамикой на фоне проводимой в стационаре терапии, что может свидетельствовать о благоприятном прогнозе для жизни. Однако есть основания считать, что алпростадил, по-видимому, не имеет долгосрочного положительного эффекта, но может быть альтернативой илопросту для краткосрочного лечения, например, при тяжелой пальцевой ишемии [33]. Из этого следует, что необходимо учитывать неоднозначность прогноза развития ССД, в связи с чем важным является динамическое наблюдение ребенка ревматологом (1 раз в месяц) для исключения, в первую очередь, поражения сердца и легких, а также своевременной коррекции базисной и сосудистой терапии [19]. При несоблюдении рекомендаций (прием метотрексата внутрь по 12,5 мг 1 раз в неделю, фолиевой кислоты по 1 мг внутрь ежедневно, кроме дня приема метотрексата, преднизолона по 10 мг ежедневно внутрь, нифедипина 5 мг по 1 табл. 3 раза в сутки под контролем артериального давления, пентоксифиллина 100 мг по 1 табл. 3 раза в сутки), а также отсутствию мониторинга состояния здоровья пациента возможно прогрессирование сосудистых нарушений с остеолитом других фаланг пальцев, развитием легкой артериальной гипертензии, поражением сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и почек, что может привести к летальному исходу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлено описание ССД с сосудистыми осложнениями у мальчика в возрасте 10 лет. Нами показаны ошибки ведения ребенка, в том числе на протяжении времени с момента установления диагноза до последней госпитализации. Не были выполнены необходимые диагностические исследования (рентгенография кистей и стоп, капилляроскопия ногтевого ложа), избрана неверная тактика лечения, и в частности своевременно не проведена коррекция терапии в связи с прогрессированием заболевания. В течение 5 лет наблюдения с диагнозом ССД не проводилась сосудистая терапия, что привело к развитию подногтевых язв, остеолиту дистальных фаланг 2-го пальца левой кисти, а также к дистрофии

костной ткани. Добиться заживления подногтевых язв удалось с помощью внутривенных инфузий алпростадил. Однако неизвестно, насколько длителен этот положительный эффект, поэтому необходима повышенная настойчивость врачей амбулаторного звена с целью ранней диагностики и начала лечения сосудистых осложнений, что увеличит шансы на положительный исход.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя ребенка получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая, включая изображения ребенка (без раскрытия личности), в медицинском журнале (дата подписания: 03.06.2024).

INFORMED CONSENT

Patient's parent has signed written voluntary informed consent on publication of clinical case description and child photos (without disclosure of identity) in medical journal (signed on 03.06.2024).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not declared.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not specified.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ю.С. Богомолова — обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Г.В. Санталова — участие в редактировании рукописи и утверждение окончательного варианта для публикации.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Julia S. Bogomolova — review of scientific publications on the manuscript topic, manuscript writing.

Galina V. Santalova — manuscript editing, approval of the manuscript final version.

ORCID

Ю.С. Богомолова

<https://orcid.org/0009-0000-8825-9815>

Г.В. Санталова

<https://orcid.org/0000-0002-6078-2361>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Nevskaya T, Pope JE, Turk MA, et al. Systematic Analysis of the Literature in Search of Defining Systemic Sclerosis Subsets. *J Rheumatol.* 2021;48(11):1698–1717. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.201594>
2. Rossato M, Affandi AJ, Thordardottir S, et al. Association of MicroRNA-618 Expression With Altered Frequency and Activation of Plasmacytoid Dendritic Cells in Patients With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(9):1891–1902. doi: <https://doi.org/10.1002/art.40163>
3. De Martinis M, Ciccarelli F, Sirufo MM, Ginaldi L. An overview of environmental risk factors in systemic sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(4):465–478. doi: <https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1125782>
4. Mikhailova EV, Romanova IV, Bagrov AY, Agalakova NI. Fli1 and Tissue Fibrosis in Various Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):1881. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24031881>
5. LoBue A, Heuser SK, Lindemann M, et al. Red blood cell endothelial nitric oxide synthase: A major player in regulating cardiovascular health. *Br J Pharmacol.* 2023. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.16230>
6. Guo H, Kaiser WJ, Mocarski ES. Manipulation of apoptosis and necroptosis signaling by herpesviruses. *Med Microbiol Immunol.* 2015;204(3):439–448. doi: <https://doi.org/10.1007/s00430-015-0410-5>
7. Soffritti I, D'Accolti M, Ravegnini G, et al. Modulation of microRNome by Human Cytomegalovirus and Human Herpesvirus 6

- Infection in Human Dermal Fibroblasts: Possible Significance in the Induction of Fibrosis in Systemic Sclerosis. *Cells*. 2021;10(5):1060. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10051060>
8. van Leeuwen NM, Ciaffi J, Liem SIE, et al. Health-related quality of life in patient with systemic sclerosis: evolution over time and main determinants. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(8):3646–3655. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa827>
9. Patnaik E, Lyons M, Tran K, Pattanaik D. Endothelial Dysfunction in Systemic Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(18):14385. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms241814385>
10. Dumoitier N, Lofek S, Mouthon L. Pathophysiology of systemic sclerosis: state of the art in 2014. *Presse Med*. 2014;43(10 Pt 2):e267–e278. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2014.08.001>
11. Pattanaik D, Brown M, Postlethwaite BC, Postlethwaite AE. Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Front Immunol*. 2015;6:272. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00272>
12. Hajjalilo M, Noorabadi P, Tahsini Tekantapeh S, Malek Mahdavi A. Endothelin-1, α -Klotho, 25(OH) Vit D levels and severity of disease in scleroderma patients. *Rheumatol Int*. 2017;37(10):1651–1657. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3797-z>
13. Galea N, Rosato E, Gigante A, et al. Early myocardial damage and microvascular dysfunction in asymptomatic patients with systemic sclerosis: A cardiovascular magnetic resonance study with cold pressor test. *PLoS One*. 2020;15(12):e0244282. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244282>
14. Гаджимурадов М.Н., Хачалов Г.Б., Асадулаева З.Г. и др. Клиническая классификация ограниченной склеродермии // *Клиническая дерматология и венерология*. — 2013. — Т. 11. — № 4. — С. 80–87. [Gadzhimuradov MN, Khachalov GB, Asadulaeva ZG, et al. Clinical classification of circumscribed scleroderma. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2013;11(4):80–87. (In Russ).]
15. Раупов Р.К., Имельбаев А.И., Костик М.М. Ювенильная локализованная склеродермия с позиции детского ревматолога. Вопросы диагностики // *Вопросы современной педиатрии*. — 2020. — Т. 19. — № 2. — С. 150–161. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2109> [Raupov RK, Imelbaev AI, Kostik MM. Juvenile Localized Scleroderma from the Perspective of Pediatric Rheumatologist. Aspects of Diagnostics. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020;19(2):150–161. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2109>]
16. Distler O, Allanore Y, Denton CP, et al. Factors influencing early referral, early diagnosis and management in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(5):813–817. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu50418>
17. Шибаева Т.М., Дементьева РЕ., Куряева А.М. и др. Клинический случай поздней диагностики системной склеродермии // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. — 2022. — № 3. — С. 42–52. — doi: <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2022-3-4> [Shibaeva TM, Dement'eva RE, Kuryaeva AM, et al. A clinical case of late diagnosis of systemic scleroderma. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2022;(3):42–52. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2022-3-4>]
18. Бурлуцкая А.В., Савельева Н.В., Статова А.В. Случай дебюта системной склеродермии у пациентки 10 лет // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2018. — Т. 25. — № 3. — С. 162–166. — doi: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-3-162-166> [Burlutskaya AV, Savelyeva NV, Statova AV. The case of the debut of systemic scleroderma in a patient aged 10. *Kubanskiy nauchnyy medicinskij vestnik*. 2018;25(3):162–166. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-3-162-166>]
19. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1327–1339. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209909>
20. Stevens BE, Torok KS, Li SC, et al. Clinical Characteristics and Factors Associated With Disability and Impaired Quality of Life in Children With Juvenile Systemic Sclerosis: Results From the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Legacy Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(12):1806–1813. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.23547>
21. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(6):754–763. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2006.062901>
22. Pokeerbox MR, Giovannelli J, Dauchet L, et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):86. doi: <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1867-1>
23. Павленко В.И. *Диагностика и лечение иммунодефицитных состояний: учебное пособие*. — Благовещенск; 2017. — 232 с. [Pavlenko VI. *Diagnostika i lechenie immunodefitsitnykh sostoyanii: Study guide*. Blagoveshchensk; 2017.232 p. (In Russ).]
24. Kirichenko TV, Bogatyreva AI, Gerasimova EV, et al. Inflammatory Response of Monocytes/Macrophages in Patients with Systemic Sclerosis. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2024;29(7):259. doi: <https://doi.org/10.31083/j.fbl2907259>
25. Kosalka-Węgiel J, Lichołai S, Dzedzina S, et al. Association between clinical features and course of systemic sclerosis and serum interleukin-8, vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, and interferon alpha. *Adv Clin Exp Med*. 2024;33(4):369–377. doi: <https://doi.org/10.17219/acem/168724>
26. Attur M, Lu C, Zhang X, et al. Membrane-type 1 matrix metalloproteinase modulates tissue homeostasis by a non-proteolytic mechanism. *iScience*. 2020;23(12):101789. doi: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101789>
27. Krishnamurthy A, Joshua V, Haj Hensvold A, et al. Identification of a novel chemokine-dependent molecular mechanism underlying rheumatoid arthritis-associated autoantibody-mediated bone loss. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):721–729. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-2080932>
28. Zulian F. Treatment in Juvenile Scleroderma. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(8):45. doi: <https://doi.org/10.1007/s11926-020-00910-x>
29. Castellví I, Elhai M, Bruni C, et al. Safety and effectiveness of abatacept in systemic sclerosis: The EUSTAR experience. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(6):1489–1493. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.12.004>
30. *Ревматические болезни у детей: клинические рекомендации для педиатров* / под ред. А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой; Союз педиатров России, ФГАУ Научный центр здоровья детей Минздрава России, ГОУ ВПО Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 144 с. [Rheumatic diseases in children: clinical recommendations for pediatricians. Baranov AA, Alekseeva EI, eds.; Union of Pediatricians of Russia, FGAU Scientific Center for Children's Health of the Ministry of Health of Russia, GO VPO First Moscow Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health Russia. Moscow: Peditr; 2016. 144 p. (In Russ).]
31. Bruni C, Cometi L, Gigante A, et al. Prediction and primary prevention of major vascular complications in systemic sclerosis. *Eur J Intern Med*. 2021;87:51–58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.01.022>
32. Багаудинова З.Р., Гайсин И.Р., Главатских М.М., Брагина Т.А. Оценка клинической эффективности терапии простаноидами феномена Рейно при ревматических заболеваниях // *Казанский медицинский журнал*. — 2018. — № 6. — С. 911–918. — doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ2018-911> [Bagautdinova ZR, Gaisin IR, Glavatskikh MM, Bragina TA. Evaluation of the clinical efficacy of prostanoidtherapy of Raynaud's phenomenon in rheumatic diseases. *Kazan Medical Journal*. 2018;(6):911–918. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ2018-911>]
33. Maciejewska M, Sikora M, Maciejewski C, et al. Raynaud's Phenomenon with Focus on Systemic Sclerosis. *J Clin Med*. 2022;11(9):2490. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11092490>
34. Galindo-Zavala R, Bou-Torrent R, Magallares-López B, et al. Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children. *Pediatr Rheumatol*. 2020;18(1):20. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-020-0411-9>
35. Zulian F, Culpó R, Sperotto F. Consensus-based recommendations for the management of juvenile localised scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1019–1024. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214697>