

# Пациентка 52 лет с интерстициальной пневмонией, дисфагией и синдромом Рейно

Д. Е. Румянцева, А. С. Трухманов, Н. И. Кокина, Т. В. Рощина, О. А. Сторонова, Е. А. Коган, А. В. Степанов, А. Ф. Шептулина, В. Т. Ивашкин

*Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И. М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва, Российская Федерация*

## 52-year-old patient with interstitial pneumonia, dysphagia and Reynaud's syndrome

D.Ye. Rumyantseva, A.S. Trukhmanov, N.I. Kokina, T.V. Roschina, O.A. Storonova, Ye.A. Kogan, A.V. Stepanov, A.F. Sheptulina, V.T. Ivashkin

*Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation*

**Для цитирования:** Румянцева Д.Е., Трухманов А.С., Кокина Н.И., Рощина Т.В., Сторонова О.А., Коган Е.А., Степанов А.В., Шептулина А.Ф., Ивашкин В.Т. Пациентка 52 лет с интерстициальной пневмонией, дисфагией и синдромом Рейно. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(3):34-44.  
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-34-44

**For citation:** Rumyantseva D.Ye., Trukhmanov A.S., Kokina N.I., Roschina T.V., Storonova O.A., Kogan Ye.A., Stepanov A.V., Sheptulina A.F., Ivashkin V.T. 52-year-old patient with interstitial pneumonia, dysphagia and Reynaud's syndrome. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(3):34-44.  
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-34-44

**Румянцева Диана Евгеньевна** — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

**Rumyantseva Diana Ye.** — postgraduate student, chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov University

**Трухманов Александр Сергеевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

**Кокина Наталья Ивановна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

**Kokina Nataliya I.** — MD, lecturer, chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, head of pulmonology department, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Sechenov University

**Рощина Татьяна Викторовна** — кандидат медицинских наук, врач отделения пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

**Сторонова Ольга Андреевна** — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

**Коган Евгения Алтаровна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

**Степанов Александр Владимирович** — врач отделения лучевой диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

**Шептулина Анна Фароковна** — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела инновационной терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

**Ивашкин Владимир Трофимович** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко УКБ № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

Поступила: 15.03.2017 / Received: 15.03.2017

Принята: 26.04.2017 / Accepted: 26.04.2017

**Б**ольная С. 52 лет госпитализирована в отделение пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко с жалобами на малопродуктивный сухой кашель, одышку при небольших физических нагрузках, онемение и отечность пальцев рук, посинение кожи рук при контакте с холодной водой и затруднение прохождения пищи по пищеводу.

*На основании жалоб больной можно сделать заключение о поражении дыхательной и пищеварительной систем, а также дигитальных артерий и сосудов кожи.*

*Малопродуктивный сухой кашель может быть симптомом поражения верхних и нижних дыхательных путей инфекционной и неинфекционной природы. Так как кашель не сопровождается повышением температуры тела, из круга дифференциального диагноза мы можем исключить острые заболевания инфекционной природы. Сухой кашель может быть симптомом хронического бронхита, бронхиальной астмы, пневмосклероза, интерстициальных заболеваний легких, бронхогенного рака легкого, метастазирования злокачественных новообразований из других органов, а также системных васкулитов и системных заболеваний соединительной ткани (например, системной склеродермии), экзогенного альвеолита, лекарственного пневмонита.*

*Одышка может быть симптомом поражения сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем, а также системы кроветворения (например, при анемии). Сочетание одышки с малопродуктивным сухим кашлем позволяет считать ее прежде всего проявлением заболеваний органов дыхания. В этом случае в круг дифференциального диагноза необходимо включить заболевания, сопровождающиеся поражением альвеол, бронхиол и мелких бронхов: пневмония, рак легкого, эмфизема легких, плевриты, интерстициальные заболевания легких. Кроме того, на этапе сбора жалоб нельзя исключить, что одышка у пациентки может быть проявлением сердечно-сосудистой недостаточности, и необходимо исключить заболевания сердца, осложненные недостаточностью кровообращения.*

*Онемение и отечность пальцев рук, а также посинение кожи рук при контакте с холодной водой свидетельствуют о наличии у пациентки синдрома Рейно. Различают первичный и вторичный синдром Рейно [1]. Первичный встречается в 90% случаев. Вторичный может возникнуть при системных заболеваниях, таких как системная склеродермия (ССД), системная красная волчанка (СКВ), при гематологических заболеваниях.*

*Затруднение прохождения пищи по пищеводу (пищеводная дисфагия) может быть симп-*

*томом различных заболеваний. Выделяют три группы причин, вызывающих пищеводную дисфагию: поражение слизистой оболочки пищевода, болезни средостения и нейромышечные заболевания [2]. Поражение слизистой оболочки пищевода возникает наиболее часто при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), опухолях пищевода, химических и радиационных поражениях, инфекционном эзофагите. К болезням средостения, которые способны вызвать пищеводную дисфагию, относятся сердечно-сосудистые заболевания (аневризма аорты, дилатация предсердий), опухоли органов средостения. Нейромышечные заболевания пищевода возникают при поражении его гладкой мускулатуры и подслизистого нервного сплетения, например, при ахалазии кардии, моторных нарушениях пищевода (первичных и вторичных), системной склеродермии или как результат оперативного вмешательства (антирефлюксные операции).*

*Таким образом, вышеперечисленные симптомы могут являться проявлением широкого спектра заболеваний. Для установления причин жалоб пациентки необходимо собрать подробный анамнез болезни и провести лабораторно-инструментальные исследования.*

*Из анамнеза заболевания известно, что в 2002 г. (37 лет) пациентка отметила появление эпизодов приступообразного сухого кашля. За медицинской помощью не обращалась и самостоятельно не лечилась. В 2009 г. (44 года) кашель стал носить постоянный характер, однако по этому поводу пациентка не обследовалась. В 2012 г. (47 лет) госпитализирована в городскую больницу. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки выявлены признаки хронического бронхита. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) — показатели в пределах нормальных значений. Данные бронхоскопии: эндоскопическая картина соответствует диффузному двустороннему бронхиту. При УЗИ исследовании органов брюшной полости и малого таза, щитовидной железы, Эхо-КГ патологии не обнаружено. На основании результатов проведенного обследования выставлен диагноз: хронический бронхит. Проводилась терапия бронхолитиками, ингаляционными глюкокортикостероидами (ГКС) со слабоположительным эффектом. Кашель сохранялся, и через 6 месяцев пациентка обратилась в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко для дальнейшего обследования и лечения. В клинике была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, при которой обнаружены двусторонние интерстициальные изменения в легких (рис. 1). В верхней доле правого легкого визуализируются единичные субплеврально расположенные очаги*

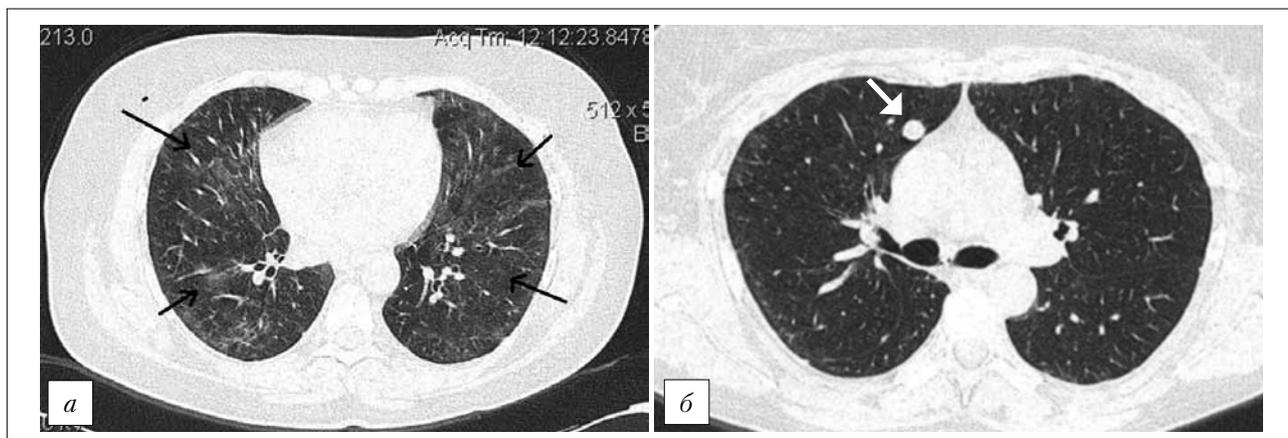


Рис. 1. КТ органов грудной клетки больной С. (2012 год).

*a* — двусторонние интерстициальные изменения в легких по типу «матового стекла» (указано черными стрелками);

*b* — очаговое образование верхней доли правого легкого (указано белой стрелкой)

Fig. 1. Chest CT of the patient S. (at the year 2012).

*a* — «ground glass» bilateral interstitial «pulmonary changes» (shown by black arrows);

*b* — focal lesion of the right upper lobe (shown by white arrow)

с четкими контурами. В 3-м сегменте парамедиастенально расположен очаг размерами 9×7 мм с мелкими плотными включениями. В средних и нижних отделах легких, преимущественно в кортикальных зонах, — признаки утолщения и уплотнения внутридолевого интерстиция, плотность прилежащей легочной ткани повышена по типу «матового стекла». Просветы субсегментарных бронхов на этом уровне умеренно расширены, стенки бронхов уплотнены, умеренно утолщены. Интенсивность и распространенность изменений нарастает по направлению от верхушки к диафрагме.

Малопродуктивный кашель, а также результаты проведенного ранее обследования свидетельствовали в пользу интерстициальных заболеваний легких. Однако необходимо было верифицировать единичные очаги в верхней доле правого легкого. Пациентке был выставлен **предварительный диагноз**: интерстициальное заболевание легких. Очаговые образования верхней доли правого легкого.

В анализах крови выявлено повышение уровня IgG до 17,3 г/л (норма 7–16), IgM до 2,8 г/л (норма 0,4–2,3), IgA в пределах нормальных значений. *Ревматоидный фактор* (РФ) — отрицательный, *С-реактивный белок* (СРБ) — 0,912 мг/дл (норма <1 мг/л), АСЛ-О — 0 МЕ/мл. Изменений в коагулограмме не выявлено. Электрофорез белков: альбумин — 57,9% (норма 53–63),  $\alpha_1$ —3,3% (норма 3,8–6,5),  $\alpha_2$ —9,4% (норма 6,5–10,0),  $\beta$  — 13,0% (норма 10–15),  $\gamma$  — 16,4% (норма 14,5–19,5). В анализе мокроты: лейкоциты 7–15–35 в поле зрения, эозинофилы 5–10–15, значительное количество плоского эпителия, спирали Куршмана и *бацилы Коха* (БК) не найдены.

При оценке ФВД выявлено снижение легочных объемов, нарушение по рестриктивному типу (индекс Тиффно — 89%). УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения ткани печени и поджелудочной железы. Обнаружение очаговых образований в легком требовало включения в дифференциальный ряд первичных и вторичных опухолей, туберкуломы, кисты, абсцесса легкого. Для исключения туберкулеза проведен Диаскин тест — результат отрицательный. Для исключения рака молочных желез и метастатического поражения легкого выполнена маммография: фиброзно-кистозная мастопатия. Фиброзные изменения молочных желез. Аксиллярная лимфаденопатия слева.

Принимая во внимание необходимость морфологической верификации диагноза и уточнения природы очагового поражения в легких, пациентке выполнена атипичная резекция верхней и нижней долей правого легкого.

При гистологическом исследовании (рис. 2 *a, б*) в биоптатах, взятых из субплеврально расположенных очагов, выявлены признаки гамартомы; в биоптатах легочной ткани — картина обычной интерстициальной пневмонии.

На основании полученных данных был сформулирован клинический диагноз. **Основное заболевание**: интерстициальное заболевание легких: обычная интерстициальная пневмония. **Осложнения**: дыхательная недостаточность I степени. **Сопутствующие заболевания**: множественные гамартомы правого легкого. Атипичная резекция верхней и нижней долей правого легкого 02.04.2012. Фиброзно-кистозная мастопатия. **Морфологический диагноз**: хондроматозная гамартома верхней доли правого легкого.

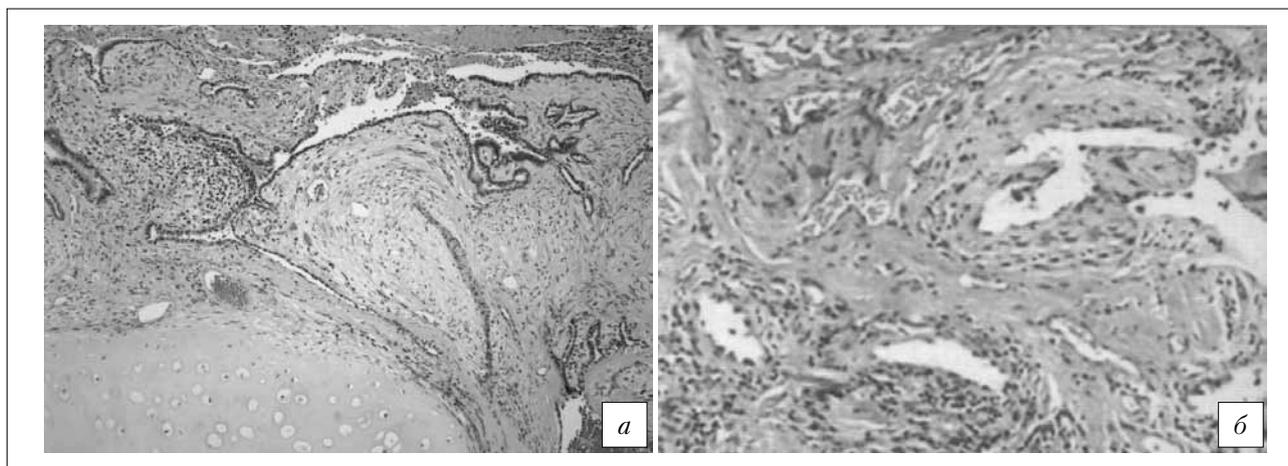


Рис. 2. Гистологическая картина при исследовании биоптатов.

*a* — взяты из очагов правого легкого — картина гамартомы, состоящей из эластического хряща и островков мерцательного эпителия, формирующего железистые ходы с фиброзной капсулой;

*б* — взяты из легочной ткани — легочный рисунок обеднен, вытеснен выраженными фиброзными изменениями с формированием миофибробластических фокусов и воспалительной инфильтрацией лимфо-макрофагальными элементами. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

Fig. 2. Histological presentation of pulmonary biopsy specimens.

*a* — sample from the foci in the right lung — hamartoma pattern consisting of elastic cartilage and islets of ciliary epithelium creating the glandular tracts with fibrous capsule;

*б* — received from pulmonary tissue: pulmonary pattern is depleted, substituted by severe fibrous changes with development of myofibroblastic foci and inflammatory lympho-macrophagic infiltration. Hematoxyline and eosine stain,  $\times 200$

Проводилось лечение преднизолоном в дозе 35 мг в сутки с постепенным снижением ее до 8 мг метипреда. На фоне лечения интенсивность кашля уменьшилась. Пациентка выписана с улучшением состояния здоровья. Рекомендовано продолжить поддерживающую терапию метипредом в дозе 6 мг в сутки.

В дальнейшем пациентка ежегодно госпитализировалась в отделение пульмонологии в связи с ухудшением состояния после перенесенных ОРВИ: усиление кашля, появление трудноотделяемой вязкой мокроты, одышки. По результатам КТ от 2014 г.: состояние после атипичной резекции верхней и нижней долей правого легкого, по сравнению с данными КТ от 2012 г. существенной динамики не обнаружено.

В 2015 г. (50 лет) пациентка стала отмечать усиление одышки, затруднение прохождения пищи по пищеводу, онемение и отечность пальцев рук, посинение кожи рук при контакте с холодной водой. С этими жалобами она обратилась в отделение пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко для дальнейшего обследования и верификации диагноза.

Из анамнеза жизни известно, что большая родилась в 1965 г. в Москве. В настоящее время работает экономистом. Вредные привычки (курение, употребление алкоголя и наркотических веществ) отрицает. Гинекологический анамнез: менструации с 13 лет регулярные по 6 дней через 28 дней, обильные; 2 беременности. Аллергологический

анамнез не отягощен. Наследственный анамнез пациентки не отягощен. Контакт с инфекционными больными, выезд за пределы места проживания за последние 6 месяцев отрицает.

По данным анамнеза, в течении заболевания можно выделить несколько этапов. **Первый** — обусловлен поражением легких и появлением периодического малопродуктивного кашля. Спустя 7 лет отмечается **второй** этап болезни, когда кашель стал носить постоянный характер, что может свидетельствовать о прогрессировании заболевания. **Третий** этап связан с присоединением жалоб со стороны пищеварительной системы (дисфагия) и синдрома Рейно. Подобная последовательность вовлечения в патологический процесс легочной, пищеварительной систем и опорно-двигательного аппарата может свидетельствовать как о системном заболевании, так и о наличии у пациентки нескольких сочетанных заболеваний.

Появление сухого кашля без повышения температуры тела на первом этапе болезни может быть проявлением широкого спектра заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Изменение характера кашля с периодического на постоянный свидетельствует о прогрессировании болезни. Однако отсутствие других жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы — боль за грудиной, отеки нижних конечностей, перебои в работе сердца — позволяют

на данном этапе исключить из круга дифференциального диагноза заболевания сердца. Результаты ЭКГ и Эхо-КГ также не подтвердили поражения сердечно-сосудистой системы.

В 2012 г. (спустя 10 лет от начала заболевания) на основании проведенного обследования пациентке с постоянным сухим кашлем впервые был выставлен диагноз: хронический бронхит. Однако проводимая терапия бронхолитиками не дала положительного эффекта. Кашель по-прежнему сохранялся. Это заставило пациентку обратиться за медицинской помощью в клинику им. В. Х. Василенко.

Сохраняющийся кашель на фоне проводимой терапии, вероятнее всего, свидетельствовал о вовлечении в патологический процесс паренхимы легких. Это подтвердили результаты исследования ФВД: нарушение вентиляции легких по рестриктивному типу.

При КТ органов грудной клетки были обнаружены двусторонние интерстициальные изменения в легких. Кроме того, в верхней доле и в 3-м сегменте правого легкого выявлены очаги с четкими контурами. В нижних отделах легких выявлены изменения по типу «матового стекла». Эти изменения подтверждали интерстициальное поражение легких и позволили исключить хронический бронхит, как причину постоянного кашля. Однако по результатам КТ нельзя было верифицировать выявленные очаги в правом легком. Они могли свидетельствовать о наличии туберкулеза, опухоли легкого или метастазах из других органов.

Пациентка не указывала на прием лекарственных препаратов, что позволяет исключить у нее лекарственный пневмонит. Атипичная резекция верхней и нижней долей правого легкого подтвердила у пациентки интерстициальное поражение легких. Гистологическая картина биоптатов из очагов правого легкого соответствовала гамартоме. Клиническая картина заболевания была обусловлена интерстициальным поражением легких, так как множественные гамартомы из-за небольшого размера обычно протекают бессимптомно.

Интерстициальные заболевания легких могут развиваться самостоятельно или в рамках системной болезни (ревматоидный артрит, системная склеродермия, васкулиты, воспалительные заболевания кишечника, болезни крови, первичный билиарный холангит и др.). Отсутствие других жалоб, а также нормальные показатели анализов крови и мочи, отрицательный РФ и нормальные значения СРБ, коагулограммы, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости позволяют предположить у пациентки именно идиопатический легочный фиброз. Основой терапии у таких пациентов являются

ГКС и цитостатики. Назначенный курс преднизолона в дозе 35 мг в сутки с последующим переходом на поддерживающую терапию метипредом 8 мг в сутки дал положительный эффект, самочувствие пациентки улучшилось.

Присоединение симптомов поражения желудочно-кишечного тракта и опорно-двигательного аппарата на третьем этапе течения болезни потребовали проведения дополнительного обследования с целью уточнения диагноза. Эти симптомы, как говорилось выше, можно было рассматривать в рамках сопутствующих заболеваний или манифестировавшего поражением легких системного заболевания.

При объективном обследовании в отделении состояние больной относительно удовлетворительное. Кожный покров обычной окраски, чистый, умеренной влажности. Индекс массы тела (ИМТ) 30,1 кг/м<sup>2</sup>. Периферических отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненны при пальпации. При осмотре кистей рук отмечается уплотнение и утолщение кожи пальцев. Обращает на себя внимание незначительное истончение губ пациентки и радиальные морщины вокруг рта («кисетный рот»). При аускультации легких выслушивается жесткое дыхание, ниже углов лопаток с обеих сторон — крепитация. Частота дыхания составляет 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный с частотой сердечных сокращений 70 ударов в минуту. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон.

Отечность пальцев рук у пациентки характерна для синдрома Рейно. Истончение губ и радиальные морщины вокруг рта являются патогномоничными признаками системной склеродермии (ССД). Вероятнее всего, синдром Рейно у данной пациентки следует рассматривать в рамках системного заболевания. Для подтверждения диагноза ССД необходимо провести дообследование, а также, согласно новым диагностическим критериям, оценить правомочность диагноза. Аускультативная картина в легких свидетельствует о вовлечении в патологический процесс мелких бронхов и бронхиол, а также паренхимы легких.

В клинике проведено обследование пациентки. В клиническом анализе крови выявлен незначительный лимфоцитоз, остальные показатели в пределах нормальных значений (табл. 1). В биохимическом анализе крови отклонений не выявлено. Показатели сывороточных уровней IgA, IgM и IgG, коагулограммы (АЧТВ, % протромбина по Квику, фибриноген) находились

Таблица 1.

Динамика лабораторных показателей больной С. за период с 2012 по 2016 гг.

	2012 г.	2016 г. (период госпитализации)	Референсные значения
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,1	4,3	3,8–6,1
Гемоглобин, г/л	129,4	136,9	117–180
ЦП	0,95	0,9	0,8–1,05
Лейкоциты, $10^9/л$	7,0	6,5	4,0–11,0
Лимфоциты, %	43,1	<b>45,4</b>	18–44
Нейтрофилы, %	43,3	44,4	45–72
Моноциты, %	6,0	5,8	2–10
Эозинофилы, %	3,9	3,9	0–5
Базофилы, %	0,2	0,4	0–2
Тромбоциты, $10^9/л$	297,3	322,8	150–450
СОЭ, мм/ч	10	<b>14</b>	2–10
IgA, г/л	2,1	1,9	0,7–4,0
IgM, г/л	<b>2,4</b>	1,36	0,4–2,3
IgG, г/л	<b>17,3</b>	10,76	7–16
АЧТВ	–	1,0	0,75–1,25
Протромбин по Квику, %	–	106	70–130
Фибриноген, г/л	–	3,18	1,8–4,0
АНФ	–	1:80	1:40–1:80
Антитела к Scl-70	–	<b>положительный</b>	отрицательный
РФ	отрицательный	отрицательный	отрицательный
Са, ммоль/л	–	2,33	2,08–2,65
Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л	–	1,31	1,12–1,32

в пределах референсных значений. Обращает на себя внимание обнаружение антител к топоизомеразе I (антитела к Scl-70), титр антиядерных антитела – АНФ – 1:80 (норма 1:40–1:80). Ревматоидный фактор – отрицательный.

Уровень амилазы мочи 399,4 ед/л (норма 60–500). Отклонений в общем анализе мочи, анализе кала не выявлено.

*Исследование антител к топоизомеразе I было выполнено с целью диагностики ССД. Эти антитела являются специфичными для системной склеродермии. Риск развития и прогрессирования пневмосклероза и поражения других внутренних органов у пациентов, у которых выявляются антитела к антигену Scl-70, выше [3]. Так, у описываемой больной наблюдалось постепенное прогрессирование заболевания, несмотря на терапию ГКС. Титр антинуклеарных антител у пациентки находится на верхней границе нормы. Они обнаруживаются у 90–100% больных ССД [4].*

Нормальные показатели биохимического анализа крови, общего анализа мочи свидетельствуют об отсутствии поражения печени и почек.

На электрокардиограмме регистрировался синусовый ритм с частотой сердечных сокраще-

ний 78 ударов в минуту. Нормальное положение электрической оси сердца.

При спирометрии выявлено нарушение вентиляционной функции легких по рестриктивному типу: *жизненная емкость легких (ЖЕЛ)* составила 62% (норма >80%), *функциональная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ)* – 63% (норма >80%), *объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1)* – 59% (норма >70%), отношение ОФВ1/ФЖЕЛ – 93% (норма 75–85%).

Пациентке выполнена КТ органов грудной клетки (рис. 3): состояние после краевой резекции верхней и нижней долей правого легкого – металлические скрепки и окружающий их пневмофиброз. Субплевральный очаг в S<sub>II</sub> правого легкого прежних размеров. Свежих очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. В нижних и средних отделах обоих легких сохраняются уплотнение перибронховаскулярного интерстиция, а также междолькового и внутридолькового интерстиция (сетчатые по типу «матового стекла»). На этом фоне отмечены тракционные бронхоэктазы в S<sub>V</sub> с обеих сторон. Интраторакальные лимфатические узлы не увеличены. Жидкости в плевральных полостях и полости перикарда не обнаружено. Сердце обычных

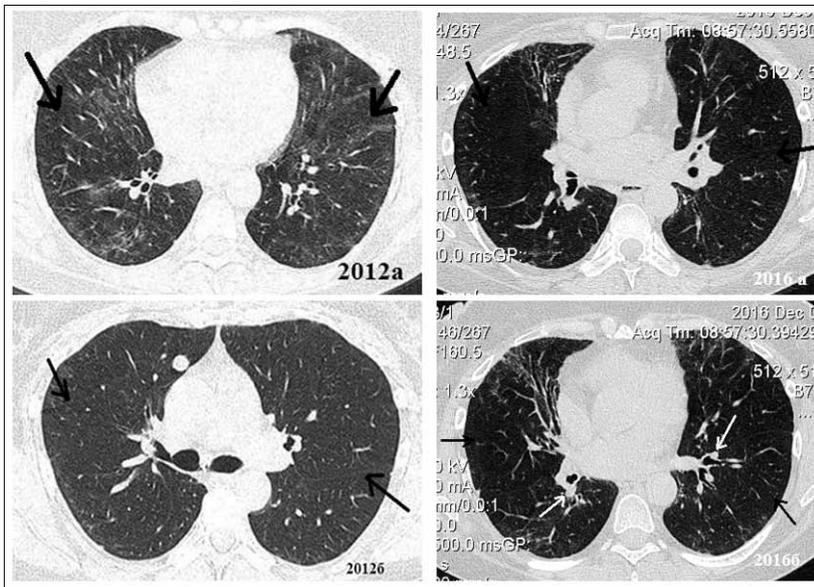


Рис. 3. Динамика КТ-картины органов грудной клетки за период с 2012 г. по 2016 г. Сохраняются изменения по типу «матового стекла» (указано черными стрелками). Появились тракционные бронхоэктазы в  $S_V$  с обеих сторон (указано белыми стрелками) и ретикулярная исчерченность

Fig. 3. Dynamics of chest CT presentation at 2016 in comparison to 2012. «Ground glass» pattern remains (indicated by black arrows). Traction bronchiectasia in  $S_V$  at both sides (indicated by white arrows) with reticular striation

размеров, листок перикарда тонкий. Диаметр легочного ствола 26 мм, правой легочной артерии — 22 мм, левой легочной артерии — 20 мм. Скелет без деструктивных изменений.

Изменения, выявленные при спирометрии, характерны для нарушения вентиляции по рестриктивному типу, которое обусловлено у данной пациентки уменьшением способности легочной ткани к растяжению вследствие интерстициального заболевания легких.

Результаты КТ органов грудной клетки: КТ-картина соответствует интерстициальному поражению легких — уплотнение и утолщение междольковых перегородок, «матовое стекло», уплотнение стенок бронхов. По сравнению с 2012 г., отмечается появление бронхоэктазов, характерных для интерстициального поражения легких при ССД, а также появления ретикулярной исчерченности, что свидетельствует о прогрессировании поражения легочной ткани. Диаметр легочного ствола составляет 26 мм, что не является признаком легочной гипертензии, однако полностью ее не исключает.

Учитывая жалобы на затруднение прохождения пищи по пищеводу, а также предполагаемый диагноз ССД, для выявления поражения пищевода (гипотония или стриктуры) пациентке выполнено рентгенологическое исследование с сульфатом бария (рис. 4). Результаты исследования сви-

детельствуют об ослаблении перистальтики пищевода.

С целью выявления степени повреждения слизистой оболочки пищевода пациентке выполнена эзофагогастродуоденоскопия. Заключение: недостаточность кардии, катаральный рефлюкс-эзофагит. Антральный гастрит с очаговой атрофией. Бульбит. Дуоденогастральный рефлюкс.

Кроме того, для выявления моторных нарушений пищевода необходимо было оценить его двигательную функцию (рис. 5). По данным исследования двигательной функции пищевода в режиме HRM (*High resolution manometry* — манометрии высокого разрешения) давление покоя *верхнего пищеводного сфинктера* (ВПС) в норме, раскрытие ВПС в ответ на глоток в пределах нормальных значений. Давление покоя *нижнего пищеводного сфинктера* (НПС) и его раскрытие в ответ на влажный глоток в норме. Сокращения в грудном отделе пищевода перистальтические со сниженной интенсивностью в дистальном отделе. В соответствии с Чикагской классификацией 3-го пересмотра, полученные данные свидетельствуют о неэффективной моторике пищевода [2].

У пациентов с ССД органы желудочно-кишечного тракта поражаются в 90% случаев [5]. При этом наиболее часто в патологический процесс вовлекается пищевод. При рентгенологическом исследовании с сульфатом бария не выявлено стриктур, которые могут развиваться у пациентов с ССД вследствие рефлюкс-эзофагита. В пользу поражения пищевода свидетельствует ослабление его перистальтики. Это подтверждается результатами манометрии. У пациентки имеет место поражение только грудного отдела пищевода. Снижения давления НПС не отмечается.

Таким образом, учитывая наличие у пациентки синдрома Рейно, ей было выполнено капилляроскопическое исследование ногтевого ложа. В результате выявлено значительное снижение числа капилляров с формированием бессосудистых полей и кустовидных капилляров, расширение капилляров выражено умеренно.

Изменения при капилляроскопии характерны для поздней стадии ССД, так как на ранних стадиях, как правило, не наблюдается редукации капилляров и формирования бессосудистых полей [6].

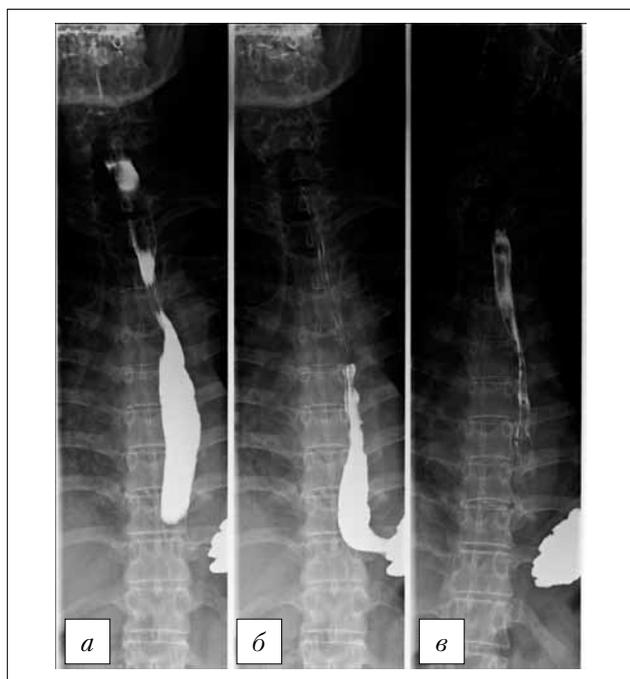


Рис. 4. Рентгенологическое исследование пищевода с сульфатом бария.  
 а — пищевод проходим, расширений и сужений его просвета не выявлено;  
 б — угол Гиса выпрямлен, перистальтика ослаблена, стенка пищевода ровная, эластичность сохранена, складки продольного направления не изменены;  
 в — кардия смыкается, видны продольные складки

Fig. 4. Esophageal X-ray investigation with barium sulfate swallow.

а — esophagus is patent, no dilations or strictures are present; б — the angle of His is straightened, peristaltic waves are weak, esophageal wall is smooth, elasticity is preserved, longitudinal folds are normal; в — cardia is competent, longitudinal folds can be visualized

При подсчете баллов, согласно новым диагностическим критериям, разработанным ACR и EULAB, по результатам проведенного обследования пациентка набрала 10 баллов [7], что подтверждает правомочность диагноза ССД.

Таким образом, на основании жалоб, данных анамнеза, объективного осмотра, результатов лабораторных и инструментальных исследований был установлен **клинический диагноз**: системная склеродермия подострое течение с поражением легких, желудочно-кишечного тракта (эзофагит с дисфагией), плотный отек кожи, синдром Рейно, склеродактилия, капиллярскопические изменения. Антитела к Scl-70 +. **Осложнения**: дыхательная недостаточность II степени. **Сопутствующие заболевания**: множественные гамартмы верхней доли правого легкого. Операция: атипичная резекция верхней и нижней доли правого легкого от 2.04.2012 г. **Морфологический диагноз**: гамартома. Интерстициальная пневмония.

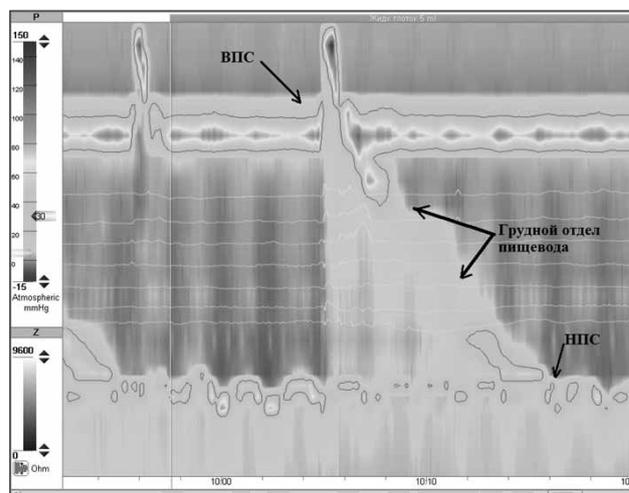


Рис. 5. Исследование двигательной функции пищевода в режиме HRM.

ВПС — верхний пищеводный сфинктер; НПС — нижний пищеводный сфинктер

Fig. 5. HRM investigation of esophageal motility

## Обсуждение

Системная склеродермия — системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся эндотелиальной дисфункцией, приводящей к ангиопатии, продукцией аутоантител и дисфункцией фибробластов с последующей выработкой коллагена.

Распространенность заболевания значительно варьирует в разных странах. В крупных эпидемиологических исследованиях (в США, Австралии и Испании) установлено, что заболеваемость составляет 242 случая на 1 млн населения [8]. Заболеванием чаще страдают женщины в возрасте 45–65 лет.

Классификация ССД основана на степени вовлечения в патологический процесс кожного покрова. Выделяют диффузную, ограниченную и висцеральную формы болезни.

При *диффузной* форме рано развивается синдром Рейно и висцеральная патология, выявляются антитела к топоизомеразе I, поражение кожи затрагивает конечности, туловище, лицо.

При *ограниченной* форме кожные проявления затрагивают только дистальные части конечностей и лицо, синдром Рейно длительно предшествует висцеральным поражениям.

При *висцеральной* форме поражение кожи отсутствует, заболевание проявляется синдромом Рейно и поражениями внутренних органов с выявлением в крови АНА (антитела к топоизомеразе I, АЦА).

Манифестация заболевания у пациентки с висцеральными проявлениями (интерстициального поражения легких), с последующим присоединением синдрома Рейно, поражения желудочно-

Таблица 2.

## Диагностические критерии ССД (2013) [7]

Критерий	Дополнение	Баллы
Утолщение кожи пальцев обеих рук, распространяющееся проксимальнее пястно-фаланговых суставов (достаточный критерий)	—	9
Утолщение кожи пальцев рук	Отечные фаланги	2
	Все пальцы дистальнее пястно-фаланговых суставов	4
Истончение концевых фаланг пальцев рук (дигитальная ишемия)	Язвенные дефекты	2
	Рубчики	3
Телеангиэктазии	—	2
Капилляроскопическое изменение ногтевого ложа	—	2
Легочная артериальная гипертензия и/или интерстициальное поражение легких	Легочная артериальная гипертензия	2
	Интерстициальная болезнь легких	2
Синдром Рейно	—	3
Характерные аутоантитела	Антитела к центромерам, топоизомеразе I (Scl-70), РНК-полимеразе III	3

кишечного тракта, кожи пальцев кистей и лица, а также выявленные Scl-70+, свидетельствуют о диффузной форме ССД.

*Американским обществом ревматологов (ACR) и Европейской лигой против ревматизма (EULAR)* разработаны диагностические критерии ССД (табл. 2).

Диагноз ССД выставляется, если пациент набирает 9 баллов и более.

Согласно результатам проведенного обследования, руководствуясь общепринятыми диагностическими критериями ССД, пациентка набрала 10 баллов (наличие синдрома Рейно, обычной интерстициальной пневмонии, антител к топоизомеразе I, отежных фаланг и капилляроскопического изменения ногтевого ложа). Однако диагноз пациентке был выставлен спустя 13 лет от появления первых признаков заболевания.

Несмотря на то что *интерстициальное поражение легких* (ИПЛ) при ССД развивается на поздних стадиях заболевания, у 7–22% пациентов единственным проявлением болезни может быть обнаружение при КТ изменений в легких по типу «матового стекла» [9]. ИЗЛ встречаются у 65% больных ССД. У 90% умерших от ССД обнаруживаются признаки интерстициального поражения [10]. 76% случаев ИПЛ представлены неспецифической интерстициальной пневмонией. Клиническая картина ИПЛ, как правило, у 50% пациентов представлена одышкой вследствие снижения легочных объемов. Другим частым симптомом является сухой кашель, который в 46% случаев приобретает продуктивный характер.

Отсутствие признаков поражения других органов и систем у описываемой больной на первом

этапе течения болезни послужило причиной интерпретации интерстициального поражения легких как идиопатического, а не системного заболевания.

ИПЛ при ССД можно диагностировать при проведении КТ органов грудной клетки. У 66–93% пациентов самым частым симптомом является «матовое стекло», в основе которого лежит утолщение интерстиция альвеолярных перегородок.

Еще одним характерным проявлением ИПЛ при ССД является обнаружение бронхоэктазов. Они, как правило, имеют тракционный механизм образования.

У 17–59% пациентов при КТ находят более тяжелое проявление фиброза легких — «сотное легкое». По мнению некоторых авторов, наиболее быстрое прогрессирование и неблагоприятный прогноз наблюдаются при поражении более 20% паренхимы легких [11]. Следует отметить, что морфологический диагноз обычной интерстициальной пневмонии может встречаться не только при ССД, но при идиопатическом легочном фиброзе и профессиональных заболеваниях легких.

В круг дифференциального диагноза при интерстициальных поражениях легких необходимо включать системные заболевания соединительной ткани, лекарственный пневмонит и экзогенный альвеолит. Два последних заболевания можно исключить уже на этапе сбора анамнеза.

Для лечения ИПЛ при ССД препаратами выбора являются цитостатики. Единственным из них на сегодняшний день, который рекомендован EULAR, является циклофосфамид. В многочис-

ленных исследованиях было продемонстрировано его влияние на выживаемость пациентов, а не только на функцию легких. Рекомендованная доза — 500–750 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в месяц при внутривенном введении или 102 мг/кг в сутки при пероральном приеме на протяжении не менее 6 месяцев [12]. В качестве альтернативы можно применять микофенолата мофетил. Системные ГКС рекомендуется применять при тяжелых и прогрессирующих формах заболевания в дозе до 15 мг в сутки в сочетании с циклофосфамидом.

По мнению Экспертов Европейского респираторного общества, цитостатики показаны при распространенном интерстициальном поражении или рисках его прогрессирования: поражение более 30% легочной ткани, ФЖЕЛ <70% [13]. У пациентки отмечается снижение ФЖЕЛ до 63%, что служит показанием для назначения цитостатической терапии.

На основании полученных данных была скорректирована терапия. Рекомендовано продолжить прием метилпреднизолон (метипреда 24 мг в сутки), присоединить к терапии циклофосфамид 1000 мг 1 раз в месяц, актовегин 200 мг внутривенно, алпростадил (вазапростан) 20 мкг внутривенно.

Необходимо отметить, что наиболее частой причиной смерти больных с ССД является поражение легких, к которым относятся ИПЛ и легочная гипертензия. Распространенность ИПЛ с легочной гипертензией составляет 18–22% [14]. Пациенты с ИПЛ при ССД имеют в пять раз более высокий риск смерти.

У 50–90% пациентов с ССД обнаруживаются поражения пищевода [15]. Пациенты с ИПЛ имеют более частое вовлечение в патологический процесс пищевода: двигательные нарушения, стриктуры, эрозивно-язвенные поражения. Наиболее значимым дифференциально-диагностическим признаком ССД является дилатация пищевода. При проведении КТ и рентгенологического исследования органов грудной клетки расширения пищевода у пациентки не отмечено. Однако выявлены двигательные нарушения, свидетельствующие о неэффективной моторике пищевода (в соответствии с Чикагской классификацией 3-го пересмотра).

Прогноз заболевания у пациентов с ССД зависит от ответа на проводимую терапию и развития осложнений. К факторам неблагоприятного прогноза относятся: возраст больных когда возникли первые проявления болезни (старше 45 лет), диффузная форма, мужской пол, фиброз легких, легочная гипертензия, аритмия, поражение почек

в первые 3 года болезни, анемия, высокая СОЭ, протеинурия в начале болезни [1]. У пациентки в представленном клиническом наблюдении заболевание манифестировало в возрасте 37 лет, однако диффузная форма заболевания, а также распространенные интерстициальные изменения в легких, положительные антитела к топоизомеразе I, служат маркером неблагоприятного прогноза в отношении ССД.

## Заключение

Особенность данного клинического наблюдения состоит в том, что ССД у пациентки дебютировала с легочных проявлений: приступообразного сухого кашля, который через 7 лет приобрел постоянный характер. Отсутствие других жалоб на первом и втором этапах заболевания послужило причиной неправильной интерпретации основного симптома. Вначале пациентке был выставлен диагноз: хронический бронхит. Однако отсутствие эффекта от проводимого лечения, выявленные при КТ органов грудной клетки изменения потребовали включения в круг дифференциального диагноза туберкулеза, опухолей легкого, метастатического поражения легкого, интерстициальных заболеваний легких, системных заболеваний соединительной ткани. В процессе проводившегося обследования у пациентки диагностированы множественные гамартомы правого легкого и интерстициальное поражение легких.

В дальнейшем появление одышки, дисфагии и синдрома Рейно в сочетании с интерстициальным поражением легких и обнаруженными антителами к топоизомеразе I, позволили диагностировать ССД и скорректировать лечение.

Нашей целью было продемонстрировать нетипичное начало ССД и сложность постановки правильного диагноза на начальных этапах заболевания.

На основании жалоб, данных анамнеза, объективного осмотра, лабораторных и инструментальных исследований был установлен **клинический диагноз**: системная склеродермия подострое течение с поражением легких, желудочно-кишечного тракта (эзофагит с дисфагией), плотный отек кожи, синдром Рейно, склеродактилия, капилляроскопические изменения. Антитела к Scl-70+. **Осложнения**: дыхательная недостаточность II степени. **Сопутствующие заболевания**: множественные гамартомы верхней доли правого легкого. **Операция**: атипичная резекция верхней и нижней доли правого легкого от 02.04.2012 г.

**Морфологический диагноз**: гамартома. Интерстициальная пневмония.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## Список литературы

1. *Насонов Е.Л.* Ревматология: клинические рекомендации. - 2-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа 2011:752. [*Nasonov Ye.L.* Rheumatology: clinical guidelines. - 2nd ed., corr. and add. - M.: GEOTAR-Media 2011:752].
2. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С.* и др. Дисфагия. Клинические рекомендации. Росс гастроэнтерол ассоциация 2014: М. [*Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S.* et al. Dysphagia, clinical guidelines. Russian gastroenterological association 2014: M.].
3. Corte t., Du Bois R., Wells A. Connective tissue diseases. Murray and Navel's Textbook of Respiratory Medicine. - 6 ed. - USA: Elvsevier inc 2016;1165-87.
4. *Аверьянов А.В., Лесняк В.Н., Коган Е.А.* Редкие заболевания легких: диагностика и лечение. Под ред. А.В. Аверьянова. М.ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство» 2016:140-52. [*Averyanov A.V., Lesnyak V.N., Kogan Ye.A.* Orphan pulmonary diseases: diagnosis and treatment. ed.: A.V. Averyanov. M. LLC «Publishing house «Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo» 2016:140-52].
5. Sjogren RW. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. Arthritis Rheum. 1994 Sep; 37(9):1265-82.
6. *Tavakol M.E., Fatemi A., Karbalaie A., Emrani Z., Erlandsson B-E.* Nailfold Capillaroscopy in Rheumatic Diseases: Which Parameters Should Be Evaluated? Biomed Res Int. 2015; 2015:974530.
7. *Van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J.*, et al. Classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology / European league against rheumatism collaborative initiative. Ann. Rheum. Dis 2013(72):1747-55.
8. *Lesley Ann Saketkoo, Jeanette H. Magnus and Mittie K. Doyle.* The Primary Care Physician in the Early Diagnosis of Systemic Sclerosis: the Cornerstone of Recognition and Hope. Am J Med Sci 2014 January; 347(1).
9. *Shah R.M., Jimenez S., Wechsler R.* Significance of ground glass opacity on HRCT in long term follow up of patient with systemic Sclerosis. J. Torac. Imaging 2007(22):120-124.
10. *Varga J.* Sitemic sclerosis: An update//Bull NYU Hosp. Jt. Dis.-2008.-Vol.66.-P.198-202; *Steele R., Hudson M., Lo E.* et al. Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis//Arthritis Care Res (Hoboken). -2012. - Apr; Vol. 64 (4).-P. 519-524.
11. *Goh N. S., Desay S. R., Veerarahavan S., Hansell D. M., Copley S. J., Maher T. M.* et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: A simple staging system. Am.J. Respir. Crit. Care Med 2008(177):1248-54.
12. *Hoyles R. K., Ellis R. W., Wellsbury J.* et al. A Multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. Arthritis and Rheumatism 2006. 12(54):3962-70.
13. *Cappelli S., Guiducci S., Randone S., Cerinic M.* Immunosuppression for interstitial lung desiase in systemic sclerosis. Eur. Respir. Rev 2013; sep 1 22(129):236-43.
14. *M. Rao Kotnur, P. Suresh, V. Siva Prasad Reddy, T. Sharma, N.A. Salim.* Systemic Sclerosis with Multiple Pulmonary Manifestation. Journal of Clinical and Diagnostic Research 2016 Jun, 10(6): OD16-OD1716.
15. *Joshua J. Solomon, Amy L. Olson, Aryeh Fischer, Todd Bull, Kevin K. Brown, and Ganesh Raghu.* Scleroderma lung disease. Eur Respir Rev 2013 Mar 1; 22(127):6-19.