

СИНДРОМ РЕЙНО В ПРАКТИКЕ ЭНДОКРИНОЛОГА



© Т.С. Паневин^{1,2*}, Р.Т. Алекперов³, Г.А. Мельниченко¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия;

²Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия;

³Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Синдром Рейно (СР) – это эпизодические приступы преходящей дигитальной ишемии, возникающие вследствие вазоспазма дигитальных артерий, прекапиллярных артериол и кожных артериовенозных шунтов в ответ на воздействие холодной температуры или эмоционального стресса. СР отмечается у значительной части населения, и его распространенность составляет в среднем 3–5%. Высокая встречаемость СР в популяции, а также частая ассоциация с другими, нередко угрожающими жизни заболеваниями и состояниями обуславливает его клиническое значение. В 80–90% случаев СР является идиопатическим. Предполагается, что источником спастической реактивности сосудов в ответ на провоцирующие факторы является нарушение центральных и локальных механизмов регуляции сосудистого тонуса. Важнейшую роль играют эндотелиальные, внутрисосудистые и нейрональные нарушения.

По меньшей мере в 10% случаев СР является вторичным, то есть проявлением другого заболевания. Наиболее часто СР ассоциируется с системными ревматическими заболеваниями. Кроме того, СР может развиваться и при эндокринных заболеваниях, включая поражения гипофиза, щитовидной и паращитовидных желез, надпочечников, а также сахарный диабет. В некоторых случаях СР может быть единственным симптомом эндокринной патологии. В целом СР является состоянием с благоприятным прогнозом и стабильным течением. Наиболее информативным инструментальным методом дифференциальной диагностики первичного и вторичного СР является капилляроскопия ногтевого ложа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Рейно; эндокринопатии; гипотиреоз; гипертиреоз; феохромоцитома; сахарный диабет; акромегалия.

RAYNAUD'S PHENOMENON IN THE ENDOCRINOLOGIST'S PRACTICE

© Taras S. Panevin^{1,2*}, Rizvan T. Alekperov³, Galina A. Melnichenko¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

³M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIK»), Moscow, Russia

Raynaud's phenomenon or syndrome (RS) is an episodic attacks of transient digital ischemia resulting from vasospasm of the digital artery, precapillary arterioles, and skin arteriovenous shunts in response to exposure to cold temperature or emotional stress. Prevalence averages 3–5%. The high prevalence of RS in the population, as well as the frequent association with other, often life-threatening, diseases and conditions, determines its clinical significance. In 80–90% of cases, RS is idiopathic. It is assumed that the spasmodic reactivity of the vessels is caused by a violation of the central and local dysregulation of vascular tone. The most important role is played by vascular endothelial, intravascular and neuronal disorders.

In at least 10% of cases, this is a secondary phenomenon. Most often, RS is associated with systemic rheumatic diseases. Along with this, endocrine diseases can develop, including those affected by the pituitary, thyroid and parathyroid glands, adrenal glands, and diabetes mellitus. In some cases, RS may be the only symptom of endocrine pathology. In general, SR is a condition with a favorable outlook and a stable course. The most informative instrumental method for the differential diagnosis of primary and secondary syndrome is the capillaroscopy of the nail bed.

KEYWORDS: Raynaud's phenomenon; endocrinopathies; hypothyroidism; hyperthyroidism; pheochromocytoma; diabetes mellitus; acromegaly.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Рейно (СР) представляет собой эпизоды преходящей дигитальной ишемии вследствие вазоспазма дигитальных артерий, прекапиллярных артериол и кожных артериовенозных шунтов под влиянием холодной температуры и эмоционального стресса. Клиниче-

ски СР проявляется последовательными изменениями окраски кожи пальцев кистей и/или стоп, которые отражают разные фазы состояния: побеление (вазоконстрикция), посинение (гипоксия) и покраснение (реактивная гиперемия по завершении вазоспазма), так называемый трехфазный СР. Эти эпизоды вазоспазма обозначают как атаки Рейно. Во многих случаях во время атак Рейно на-



блюдается побеление и/или посинение вовлеченных пальцев, что определяется как двухфазный или однофазный СР. Длительность вазоспазма различается между отдельными пациентами и может сопровождаться такими субъективными ощущениями, как локальная боль, покалывание и онемение вовлеченных пальцев. Основные положения патогенеза СР изложены на рисунке 1 (Адаптировано из [1]).

Несмотря на то что после первого описания синдрома в 1862 г. М. Raynaud прошло более 150 лет, его патофизиология остается не полностью ясной и, по-видимому, является мультифакториальной. Считается, что причиной чрезмерно выраженного вазоспазма в ответ на провоцирующие стимулы являются нарушения центральных и локальных механизмов регуляции сосудистого тонуса [2, 3]. Значение СР обусловлено значительной распространенностью, которая, по данным разных эпидемиологических исследований, колеблется от 2% до 17% и в среднем составляет 3–5% [4, 5].

Диагностика СР не представляет каких-либо затруднений и считается достоверной при утвердительном ответе на три вопроса.

1. Отмечается ли необычная чувствительность пальцев к холоду?
2. Изменяется ли цвет пальцев под воздействием холода?
3. Становятся ли они белыми и/или синеватыми? [5].

В 1929 г. Lewis T. [6] ввел подразделение на первичный (идиопатический) и вторичный (ассоциированный с другими заболеваниями) СР. Соответственно, следующим

этапом диагностики является определение характера СР. Для верификации были предложены диагностические критерии первичного [7] и вторичного [8] СР, основанные на клинических особенностях, данных лабораторных и инструментальных исследований (табл. 1). В большинстве случаев СР является первичным, или идиопатическим, который составляет 80–90% от общего числа больных [9, 10].

Верификация вторичного характера синдрома имеет важное значение, так как СР часто ассоциируется с угрожающими жизни заболеваниями и состояниями, определяющими жизненный прогноз (табл. 2).

Общеизвестна частая ассоциация СР с системными ревматическими заболеваниями. Наряду с этим, имеется достаточно много сообщений об ассоциации СР с различными эндокринопатиями, что не нашло должного отражения в специальной литературе, в том числе в национальном руководстве по эндокринологии.

Исходя из этого, целью данной работы был обзор литературы о частоте, особенностях клинического течения и исходах СР при эндокринных заболеваниях.

Поиск статей осуществлялся в базе данных Medline (PubMed), по ключевым словам: «Raynaud's phenomenon, Hypothyroidism, Acromegaly, Hyperparathyroidism, Pheochromocytoma, Paraganglioma, Diabetes mellitus». Для повышения специфичности и ограничения чувствительности поиска использовался оператор «AND». Поиск проводился также по спискам литературы анализируемых статей. По заданным ключевым словам было найдено 265 статей, из которых были выбраны 48 работ как соответствующих задачам нашей работы.



Рисунок 1. Патогенетические механизмы и терапевтические мишени при синдроме Рейно (адаптировано из [1])

Таблица 1. Диагностические критерии первичного и вторичного синдрома Рейно

Первичный СР	Вторичный СР
<ul style="list-style-type: none"> • Эпизоды вазоспазма под влиянием холода или эмоционального стресса. • Симметричность атак. • Отсутствие некроза, изъязвлений или гангрены. • Отсутствие анамнестических данных и объективных признаков вторичного СР. • Нормальные капилляры ногтевого ложа. • Нормальные значения СОЭ. • Отрицательные результаты исследования АНА* 	<ul style="list-style-type: none"> • Возраст развития болезни >30 лет. • Эпизоды вазоспазма сопровождаются болью, асимметричные или ассоциируются с ишемическими повреждениями кожи. • Клинические признаки, характерные для заболеваний соединительной ткани. • Выявление специфических аутоантител. • Признаки поражения микроциркуляторных сосудов при капилляроскопии ногтевого ложа.

*АНА – антинуклеарные антитела

Таблица 2. Состояния и заболевания, с которыми ассоциирован синдром Рейно

<p>Аутоиммунные заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"> • системная склеродермия • системная красная волчанка • смешанное заболевание соединительной ткани • дерматомиозит/полимиозит • ревматоидный артрит • синдром Шегрена • васкулиты • первичная легочная гипертензия <p>Инфекционные заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"> • гепатит В и С (особенно ассоциированный с криоглобулинемией 3-го типа) • микоплазменная инфекция (с холодowymi агглютинами) <p>Неопластические синдромы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • лимфома • лейкоз • миелома • макроглобулинемия Вальденстрема • криоглобулинемия моноклональная или 1-го типа • аденокарцинома легких • рак яичника • ангиоцентрическая лимфома • другие паранеопластические заболевания 	<p>Экзогенные факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • вибрационное повреждение • воздействие винилхлорида • обморожение • воздействие свинца • воздействие мышьяка <p>Метаболические/эндокринные синдромы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • акромегалия • гипотиреоз/гипертиреоз • сахарный диабет • феохромоцитома/параганглиома • гиперпаратиреоз <p>Гематологические синдромы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • пароксизмальная ночная гемоглобинурия • криофибриногенемия • полицитемия <p>Индукцированный лекарствами:</p> <ul style="list-style-type: none"> • оральными контрацептивами • алкалоидами спорыньи • бромкриптином • бета-адреноблокаторами • противоопухолевыми препаратами (цисплатином, блеомицином, винбластинном) • циклоспорином • интерфероном альфа • метисегидом
--	---

СИНДРОМ РЕЙНО ПРИ ПАТОЛОГИИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

СР в ассоциации с заболеваниями органов эндокринной системы описан при сахарном диабете, гипотиреозе, гипертиреозе, гиперпаратиреозе, акромегалии и феохромоцитоме. Следует отметить, что в ряде случаев системная склеродермия, при которой СР является обязательным клиническим признаком, может сопровождаться аутоиммунными эндокринопатиями, такими как первичный гипотиреоз, болезнь Грейвса, сахарный диабет 1 типа в рамках аутоиммунного полигландулярного синдрома взрослых (рис. 2) [11].

В таблице 2 также представлены возможные в практике эндокринолога случаи СР, индуцированного при-

мом комбинированных оральных контрацептивов и бромкриптина, ранее активно применявшегося в лечении акромегалии и гиперпролактинемии, а также нередко используемых для лечения сопутствующих заболеваний β-адреноблокаторов. Интересно, что при приеме препаратов α-интерферона возможно развитие как СР, так и цитокин-индуцированного тиреоидита.

Акромегалия. СР при акромегалии встречается примерно в 1/3 случаев [12]. Данные о динамике течения СР после аденомэктомии в современной литературе отсутствуют. Однако, по данным исследований с использованием капилляроскопии ногтевого ложа, продемонстрировано уменьшение длины и количества капилляров у пациентов с активной фазой акромегалии, а также увеличение числа извитых капилляров по сравнению с па-



Рисунок 2. Синдром Рейно у пациентки с аутоиммунным полигланулярным синдромом 3d типа: первичный гипотиреоз, сахарный диабет 1 типа, лимитированная форма системной склеродермии, витилиго (наблюдение авторов).

циентами в ремиссии и группой контроля. Эти изменения коррелируют с активностью заболевания и, являясь частично обратимыми, присутствуют у пациентов и с диабетом, и без него, равно как и у пациентов с артериальной гипертензией, и при нормальном АД [13].

Это согласуется с данными об уменьшении выраженности вазодилатации вследствие эндотелиальной дисфункции и увеличении вазоконстрикции в ответ на симпатическую стимуляцию, которые обнаруживаются у пациентов с ранней стадией акромегалии и определяются с помощью лазерной доплерометрии [14].

Также описаны два клинических случая нервной анорексии, сопровождающейся феноменом Рейно и акромегалоидными чертами внешности в отсутствие повышения уровня соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) [15]. Кроме того, схожими симптомами может проявляться синдром карпального канала – распространенное клиническое проявление акромегалии [16]. Дифференциальная диагностика в данном случае проводится посредством тщательного сбора анамнеза и по данным УЗИ мягких тканей запястий.

С учетом яркой клинической картины акромегалии в виде изменения внешности, при подозрении на данное заболевание у пациента с СР необходимо определение уровня ИФР-1 как первичного диагностического теста.

Феохромоцитомы. Данные о распространенности СР при феохромоцитоме/параганглиоме и его течении после оперативного лечения ограничены. Имеется работа по изучению 25 пациентов с феохромоцитомой, у двух из них (8%) установлен диагноз СР [17]. Механизм развития вазоспазма при данном заболевании связан с гиперпродукцией катехоламинов опухолью из хромаффинной ткани. Помимо катехоламинового вазоспазма, который также является причиной вазоспастической стенокардии, периферическую ишемию усугубляют гиповолемия и гипотония вне катехоламиновых кризов, а также увеличение агрегационного потенциала тромбоцитов. В описаниях наблюдений отмечается, что СР был инициальным и долгое время единственным проявлением феохромоцитомы [18, 19].

Описан клинический случай сочетания феохромоцитомы и системной склеродермии с развитием ишемического некроза мягких тканей пальцев кистей. После оперативного лечения опухоли надпочечника отмечалось улучшение в виде уменьшения выраженности цифровой ишемии и заживления дефектов мягких тканей. Особенностью данного случая также являлось наличие двух эпизодов острого коронарного синдрома, один из которых был индуцирован введением глюкокортикоидов [20]. Также имеется описание случая СР как единственного клинического проявления метастаза абдоминальной параганглиомы, удаленной за 3 года до появления эпизодов вазоспазма [21].

Избыточный уровень катехоламинов при феохромоцитоме/параганглиоме, помимо вазоспазма, обычно приводит к повышению артериального давления, часто кризового характера – наиболее характерному симптому заболевания. Поскольку около 10% опухолей из хромаффинной ткани имеют вненадпочечниковую локализацию, первичным диагностическим тестом является определение продуктов метаболизма катехоламинов.

В Российской Федерации наиболее распространен анализ суточной мочи на метанефрин и норметанефрин с использованием в качестве консерванта соляной кислоты.

Гиперпаратиреоз. Существует небольшое число работ о частоте СР при первичном гиперпаратиреозе. Наиболее часто используемой группой препаратов в терапии СР являются блокаторы медленных кальциевых каналов. Предполагается, что повышение концентрации кальция крови в некоторых случаях может приводить к вазоспастическому эффекту.

У пациентов с гиперпаратиреозом могут выявляться кальцификация артериол и, как следствие, некротическое поражение мягких тканей дистальных отделов конечностей [22]. В современных источниках имеется описание клинического случая улучшения течения СР при системной склеродермии после параденомэктомии по поводу первичного гиперпаратиреоза [23]. Schwartz и др. описали клинический случай полного регресса СР после хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза в отсутствие других возможных причин его развития [24].

Решающую роль в диагностике гиперпаратиреоза, безусловно, играет определение уровня паратгормона крови, в то время как начальным тестом является исследование уровня ионизированного кальция крови.

Гипотиреоз. Встречаемость СР у пациентов с гипотиреозом составляет около 6% [25]. Впервые сочетание СР с гипотиреозом описали в 1976 г. Shagan B. и Friedman S. У двух пациентов проявления СР нивелировались на фоне заместительной терапии гормоном щитовидной железы [26]. При этом у одного из них СР был единственным проявлением гипотиреоза. У второго пациента СР был первым клиническим проявлением первичного гипотиреоза с последующим развитием развернутой клинической симптоматики. Sipila R. описал случай острого инфаркта миокарда у 29-летней женщины при отсутствии атеросклеротического поражения коронарных артерий. На протяжении нескольких лет отмечалась картина СР. Клинически манифестный гипотиреоз был выявлен во время госпитализации в кардиологический стационар. Вероятной причиной развития инфаркта миокарда в данном случае являлся ассоциированный с гипотиреозом спазм сосудов как аналог СР [27]. Batthish M. и др. описали развитие СР у 11-летней девочки с гипотиреозом с полным регрессом после назначения заместительной терапии. По данным капилляроскопии выявлялись значительно расширенные капиллярные петли при обычном неизвитом ходе [28].

Главной особенностью представленных клинических случаев является прекращение приступов вазоспазма после назначения заместительной терапии гормонами щитовидной железы.

Предполагается, что такие признаки гипертиреоза, как тахикардия, увеличение сердечного выброса, повышенное потоотделение и катаболизм тканей, обусловлены в том числе гиперчувствительностью к эндогенным катехоламинам, однако Koenig M. и др. в исследованиях на животных обнаружили, что чувствительность сосудов к действию как норэпинефрина, так и ангиотензина была выше при гипотиреозе, чем при эутиреозе [29].

До сих пор неясно, является ли связь гипотиреоза и СР следствием гормонального дефицита или иммунопатологического процесса. По-видимому, ремиссия СР у пациентов после назначения терапии левотироксином указывает на превалирующую роль дефицита гормонов щитовидной железы в возникновении СР.

Описаны случаи СР у пациентов с гипопитуитаризмом. Так, Al-Deiri M. описал нивелирование признаков СР после инициирования заместительной терапии глюкокортикоидами и левотироксином у пациентки с пангипопитуитаризмом при синдроме Шиена [30]. Shagan B., представляя пациентку с вторичным гипотиреозом и надпочечниковой недостаточностью, а также отрицательными показателями антител к ТПО и ТГ, подчеркивает ключевую роль дефицита тиреоидных гормонов, а не аутоиммунного процесса в развитии СР [31]. Следует учитывать, что у пациентов с системной склеродермией и другими ревматологическими заболеваниями гипотиреоз встречается чаще, чем в популяции. В одном из наших собственных исследований гипотиреоз был выявлен у 3 (10%) из 30 больных системной склеродермией [32].

Существуют исследования, которые показали прекращение атак Рейно после терапии гормонами щитовидной железы у эутиреоидных пациентов с различной этиологией вазоспастического расстройства. Dessein P. и коллеги [33] показали опыт лечения СР трийодтиронином у 9 пациентов без кардиоваскулярных заболеваний и в отсутствие приема вазоактивных препаратов. Данный эффект, вероятно, связан с периферической вазодилатацией через возбуждение β_2 -адренорецепторов в ответ на увеличение теплопродукции [34]. Разумеется, назначение тиреоидных гормонов только с целью улучшения течения СР в отсутствие гипотиреоза неправомерно и сравнимо с назначением тиреоидных гормонов с целью снижения массы тела.

Первичным тестом диагностики заболеваний щитовидной железы является определение тиреотропного гормона (ТТГ). При подозрении на вторичный гипотиреоз (вследствие поражения гипофиза) уровень ТТГ будет неинформативен, необходимо дополнительно определять уровень свободного Т4 в крови. Учитывая высокую распространенность гипотиреоза в популяции и схожую симптоматику, вероятно, целесообразно было бы определять уровень ТТГ всем пациентам с жалобами на зябкость кистей.

Сахарный диабет. Данные о частоте СР у пациентов с сахарным диабетом (СД) представлены немногочисленными работами. В исследовании Grassi W. [35] из 761 пациентов с СР только у двоих был выявлен СД (0,3%). Однако имеется большое количество работ, посвященных капилляроскопии ногтевого ложа у пациентов с СД.

Описана тесная корреляция между наличием нейропатии и нарушением терморегуляции нижних конечностей у пациентов с коротким анамнезом диабета в виде замедленной реакции на непрямой нагрев после охлаждения. Вероятно, нарушение терморегуляции является следствием вазоспазма. Вазоконстрикция под действием низких температур опосредована симпатической нервной деятельностью [36]. При небольшой продолжительности диабета с автономной формой полинейропатии отмечают только отклонения в тестах на основе частоты сердечных сокращений (проба с глубоким

дыханием, проба Вальсальвы, ортостатическая проба), указывающие на вагусную нейропатию [37]. У некоторых пациентов с СД также была показана повышенная реактивность сосудов к вазопрессорным веществам. Имеются данные о том, что с прогрессированием макроангиопатии уменьшаются проявления вазоспазма [38].

Как говорилось ранее, капилляроскопия является важным методом диагностики и дифференциации первичного и вторичного феномена Рейно при ревматических заболеваниях. Наиболее специфические находки связаны с системной склеродермией (ССД) – так называемым «склеродермическим паттерном», который характеризуется наличием расширенных капилляров, кровоизлияний, аваскулярных областей и неоангиогенеза. Подобные изменения обнаруживаются у пациентов с дерматомиозитом, перекрестными синдромами и др. и называются склеродермоподобными. Наиболее специфическим на ранней стадии является появление расширенных капилляров. Капилляроскопические изменения при системных аутоиммунных заболеваниях носят специфический характер и значительно отличаются от изменений, встречающихся при других заболеваниях. Заболевание, имеющие социальное значение, такие как СД и артериальная гипертензия, часто проявляются как сопутствующие заболевания у пациентов с ревматической патологией. При капилляроскопическом исследовании у пациентов с СД не наблюдается расширенных капилляров вплоть до поздних стадий заболевания [39].

Микроангиопатии являются специфическим осложнением СД как при первом, так и при втором типе заболевания. В первую очередь это касается сосудов сетчатки и почек. Стенки микрососудов (артериол, венул и капилляров) поражаются из-за неферментативного гликозилирования белков, изменения метаболизма полиол-инозитола и т. д. Усиленное гликозилирование гемоглобина приводит к гипоксии, которая является одной из предпосылок микроангиопатии [40].

Кроме того, у больных СД может наблюдаться синдром ограниченной подвижности суставов (диабетический синдром жестких кистей рук, диабетическая хайроартропатия, диабетическая воскообразная кожа). Данные состояния характеризуются ригидностью пястно-фалангового, межфалангового и запястного суставов, гибательными контрактурами при длительном анамнезе заболевания с характерным проявлением в виде «молитвенного знака», а также утолщением кожи с потерей мелких морщин, напоминающих истинную склеродактилию. Кожные изменения могут также затрагивать пястно-фаланговые суставы, а также предплечье, руки и спину [41, 42].

При синдроме диабетической ригидности кисти суставы непосредственно не вовлечены, и ограниченная подвижность обусловлена избытком коллагена в периартикулярной ткани. Этот синдром является частым осложнением СД 1 и 2 типа, встречающимся, по некоторым данным, от 8 до 50% пациентов с сахарным диабетом 1 типа и до 75% – при 2 типе [43].

Корреляция между развитием диабетической ригидности верхних конечностей с уровнями глюкозы в крови и длительностью диабета не отчетлива, аутоантитела и маркеры воспаления обычно в пределах нормальных значений. Некоторые авторы указывают на ассоциацию

этого синдрома с микрососудистыми изменениями (ретинопатия, нефропатия) [44].

В проведенном в Польше исследовании у 145 детей (70 мальчиков, 75 девочек) с СД 1 типа была выполнена капилляроскопия [45]. Анализ результатов показал увеличение количества капилляров и их удлинение, наличие мегакапилляров, что свидетельствует о возможном неангиогенезе. Увеличение количества капилляров, нарушение в распределении капилляров и наличие аномальных капилляров коррелировали с продолжительностью диабета. Петли Рейно чаще встречались в случаях с высоким значением гликированного гемоглобина.

В другом исследовании авторы проводили капилляроскопию с функциональными пробами: окклюзивной, холодной и тепловой. Изменения структуры капилляров отмечались у пациентов с длительностью заболевания более 5 лет, но по результатам функциональных проб отмечалось увеличение времени восстановления капилляроскопических показателей до исходных, только у пациентов с небольшой длительностью СД [46].

Лечение СР при СД, вероятно, не отличается от такового при идиопатическом СР. Поскольку персистирующая гипергликемия способствует прогрессированию поражения сосудистой стенки, необходимо достижение индивидуальных целевых показателей гликемии. При СД 2 типа препараты для лечения СР часто используются для лечения сопутствующих состояний (артериальной гипертензии, дислипидемии).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СР отмечается у значительной части населения, и его распространенность составляет в среднем 3–5%. По меньшей мере в 10% случаев СР является вторичным, то есть является проявлением какого-либо заболевания. Наиболее часто СР ассоциируется с системными ревматическими заболеваниями. Наряду с этим СР может развиваться и при эндокринных заболеваниях, включая поражения гипофиза, щитовидной и паращитовидных желез, надпочечников и СД. К сожалению, большинство работ представляет собой описание отдельных или небольших серий случаев, что не дает возможности оценить истинную частоту СР при различных эндокринопатиях. Учитывая высокую распространенность СР в популяции,

можно было бы предположить, что его сочетание с эндокринопатиями является случайным. Однако четкая связь времени появления СР с развитием какого-либо эндокринного заболевания указывает на общность их патофизиологических механизмов. На такую взаимосвязь указывает прекращение атак Рейно после успешного лечения эндокринного заболевания, что наблюдается во многих представленных в литературе случаях гипотиреоза и феохромоцитомы. Ассоциация СР с аутоиммунными эндокринными заболеваниями вполне согласуется с интенсивно изучаемой в последнюю декаду гипотезой полиаутоиммунности [47, 48]. Помимо многочисленных клинических доказательств, обоснованность данной гипотезы находит подтверждение и в генетических исследованиях [49].

Причиной развития СР при эндокринопатиях может быть дисрегуляция сосудистого тонуса вследствие метаболических изменений и вегетативной дисфункции из-за гормонального дисбаланса (гипер/гипотиреоз, феохромоцитомы) или структурные изменения микроциркуляторных сосудов (СД). Такое представление о причинах и механизмах развития СР при эндокринных заболеваниях во многом определяет прогноз, течение и подходы к его лечению.

Капилляроскопия занимает важное место в диагностике СР, ассоциированного с системными заболеваниями соединительной ткани, при которых отмечается более частое развитие аутоиммунной эндокринной патологии. Учитывая это, всем больным с впервые выявленными эндокринопатиями и СР, помимо эндокринологических тестов, рекомендуется проведение капилляроскопии ногтевого ложа.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Подготовка и публикация рукописи проведены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили итоговую версию до публикации.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Ожирение и метаболизм».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Gayraud M. Raynaud's phenomenon. *Jt Bone Spine*. 2007;74(1):e1-e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2006.07.002>
- Herrick AL. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(8):469-479. doi: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.96>
- Wigley FM, Flavahan NA. Raynaud's Phenomenon. *Campion EW, ed. N Engl J Med*. 2016;375(6):556-565. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1507638>
- De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Raynaud's phenomenon: prevalence in an Italian population sample. *Clin Rheumatol*. 2006;25(4):506-510. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-005-0077-1>
- Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC, et al. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: Charleston, SC, USA, vs Tarentaise, Savoie, France. *J Rheumatol*. 1993;20(1):70-76. PMID: 8441170
- Lewis T. Experiments relating to the peripheral mechanism involved in spasmodic arrest of the circulation in the fingers, a variety of Raynaud's disease. *Heart*. 1929;15:7-101.
- LeRoy EC, Medsger TA. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;10(5):485-488. PMID: 1458701.
- Kallenberg CG. Early detection of connective tissue disease in patients with Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am*. 1990;16(1):11-30. PMID: 2406802
- Riera G, Vilardell M, Vaqué J, Fonollosa V, Bermejo B. Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Spanish population. *J Rheumatol*. 1993;20(1):66-69. PMID: 8441168
- De Angelis R, Del Medico P, Blasetti P, Cervini C. Raynaud's Phenomenon: Clinical Spectrum Of 118 Patients. *Clin Rheumatol*. 2003;22(4-5):279-284. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-003-0726-1>

11. Паневин Т.С., Молашенко Н.В., Трошина Е.А., Головенко Е.Н. Аутоиммунный полигланулярный синдром взрослых: современные представления о предикторах развития поражения миокарда и диагностике компонентов заболевания // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2018. – Т.14. – №2. – С. 92-99. [Panevin TS, Molashenko NV, Troshina EA, Golovenko EN. Autoimmune polyglandular syndrome of adults: current ideas about predictors development of damage of a myocardium and diagnostics of components of a disease. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(2):92-99. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/ket9641>
12. Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, et al. Acromegaly. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(5):555-574. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.05.010>
13. Schiavon F. Morphologic Study of Microcirculation in Acromegaly by Capillaroscopy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(9):3151-3155. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.84.9.3151>
14. Maison P, Demolis P, Young J, et al. Vascular reactivity in acromegalic patients: preliminary evidence for regional endothelial dysfunction and increased sympathetic vasoconstriction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;53(4):445-451. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2000.01127.x>
15. Rustin MH, Foreman JC, Dowd PM. Anorexia nervosa associated with acromegaloid features, onset of acrocyanosis and Raynaud's phenomenon and worsening of chilblains. Campion EW, ed. *JR Soc Med*. 1990;83(8):495-496. PMID: 2231576
16. Паневин Т.С., Алексеева Л.И., Мельниченко Г.А. Ревматические проявления акромегалии // Остеопороз и остеопатии. – 2019. – Т. 22. – №2. – С. 14-22. [Panevin TS, Alekseeva LI, Melnichenko GA. Rheumatic manifestations of acromegaly. *Osteoporosis and bone diseases*. 2019;22(2):14-22. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo11353>
17. Liao W-B, Liu C-F, Chiang C-W, et al. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. *Am J Emerg Med*. 2000;18(5):622-625. doi: <https://doi.org/10.1053/ajem.2000.7341>
18. Keles Z, Onur O, Carlioglu A, Sarifakioglu E. Pheochromocytoma in a patient with a preliminary diagnosis of Raynaud's phenomenon. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(6):523-524. doi: <https://doi.org/10.3109/03009742.2010.487052>
19. Tsai JJ, Tsai WJ, Yen JH, Chen JR, Lin SF, Liu HW. Malignant pheochromocytoma associated with Jaccoud's-type arthropathy, Raynaud's phenomenon, positive antinuclear antibody and rheumatoid factor. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi*. 1994;10(9):518-521. PMID: 7983696
20. Balbir-Gurman A, Menahem Nahir A, Rozin A, Markovits D, Braun-Moscovici Y. Toe Necrosis and Acute Myocardial Infarction Precipitated by a Pheochromocytoma in a Patient With Systemic Sclerosis. *JCR J Clin Rheumatol*. 2007;13(6):331-333. doi: <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31815c1df8>
21. Patil VA, Kasaliwal R, Goroshi MR, Lila AR, Bandgar T, Shah NS. Raynaud's Phenomenon: Revisiting a Rare Sign of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Urology*. 2017;106(9):e3-e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jurology.2017.04.014>
22. Richardson JA. Ischemic Ulcerations of Skin and Necrosis of Muscle in Azotemic Hyperparathyroidism. *Ann Intern Med*. 1969;71(1):129. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-71-1-129>
23. Held JM, Daily J, Kilfoil T, Johnston M. Resolution of Raynaud's Symptoms after Parathyroidectomy. *Am Surg*. 2018;84(8):e323-e324. PMID: 30842016
24. Schwartz J, Rosenfeld V, Stelian J, et al. Hyperparathyroidism Associated with Raynaud's Phenomenon—A Case History. *Angiology*. 1993;44(9):731-733. doi: <https://doi.org/10.1177/0003319793004400910>
25. Теплова ЛВ, Еремеева АВ, Байкова ОА, Суворова НА. Ревматические проявления гипотиреоза. Современная ревматология. – 2017. – Т.11. – №2. – С. 47-53. [Teplova LV, Eremeeva AV, Baykova OA, Suvorova NA. Rheumatic manifestations of hypothyroidism. *Mod Rheumatol J*. 2017;11(2):47-53. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-47-53>
26. Shagan BP, Friedman SA. Raynaud's Phenomenon in Hypothyroidism. *Angiology*. 1976;27(1):19-25. doi: <https://doi.org/10.1177/000331977602700104>
27. Sipilä R, Viitasalo K, Heikkilä J. Hypothyroidism, Raynaud's phenomenon, and acute myocardial infarction in a young woman. *Clin Cardiol*. 1983;6(6):304-306. doi: <https://doi.org/10.1002/clc.4960060613>
28. Batthish M, Costigan C, Killeen OG. Raynaud's Phenomenon as a Presenting Feature of Hypothyroidism in an 11-year-old Girl. *J Rheumatol*. 2009;36(1):203-203. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.080678>
29. Koehn MA, Schindler WJ, Stanton HC. Thyroid State and Vascular Reactivity in Rats. Rasmussen KM, Yaktine AL, eds. *Exp Biol Med*. 1967;126(3):861-864. doi: <https://doi.org/10.3181/00379727-126-32589>
30. AL-Deiri M, Benn JJ, Deighton CM. An unusual association with Raynaud's phenomenon. *Rheumatology*. 2007;46(1):92-92. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kel304>
31. Shagan BP, Friedman SA. Raynaud's Phenomenon and Thyroid Deficiency. *Arch Intern Med*. 1980;140(6):832-833. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.1980.00330180106029>
32. Alekperov RT, Liubimova EG, Alexandrova EN, Novikov AA. Thyroid function and lipid profile in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(Suppl. II):609
33. Dessein PH, Gledhill RF. Treatment of Raynaud's phenomenon with large doses of triiodothyronine: a pilot study. *Ann Rheum Dis*. 1987;46(12):944-945. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.46.12.944>
34. Dessein PH, Gledhill RF. Tri-iodothyronine in Raynaud's Phenomenon: Further Objective Evidence of its Beneficial Effect. *Rheumatology*. 1988;27(3):244-246. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/27.3.244>
35. Grassi W, De Angelis R, Lapadula G, Leardini G, Scarpa R. Clinical diagnosis found in patients with Raynaud's phenomenon: a multicentre study. *Rheumatol Int*. 1998;18(1):17-20. doi: <https://doi.org/10.1007/s002960050048>
36. Cohen RA, Coffman JD. Beta-adrenergic vasodilator mechanism in the finger. *Circ Res*. 1981;49(5):1196-1201. doi: <https://doi.org/10.1161/01.RES.49.5.1196>
37. Sundkvist F, Almer LO, Lilja B. Influence of Autonomic Neuropathy on Leg Circulation and Toe Temperature in Diabetes Mellitus. *Acta Med Scand*. 2009;216(S687):9-15. doi: <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1984.tb08734.x>
38. Christlieb AR, Janka H-U, Kraus B, et al. Vascular Reactivity to Angiotensin II and to Norepinephrine in Diabetic Subjects. *Diabetes*. 1976;25(4):268-274. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.25.4.268>
39. Lambova SN, Müller-Ladner U. The role of capillaroscopy in differentiation of primary and secondary Raynaud's phenomenon in rheumatic diseases: a review of the literature and two case reports. *Rheumatol Int*. 2009;29(11):1263-1271. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-009-1019-z>
40. Bollinger A, Fagrell B. *Clinical Capillaroscopy: A Guide to Its Use in Clinical Research and Practice*. Hogrefe & Huber; 1990.
41. Yosipovitch G, Loh KC, Hock OB. Medical Pearl: Scleroderma-like skin changes in patients with diabetes mellitus. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(1):109-111. doi: <https://doi.org/10.1067/mjd.2003.254>
42. Brik R, Berant M, Vardi P. The scleroderma-like syndrome of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev*. 1991;7(2):120-128. PMID: 1794257.
43. Brown AN, Gilkeson GS. Fibrosing diseases: diabetic stiff hand syndrome, Dupuytren's contracture, palmar and plantar fasciitis, retroperitoneal fibrosis, and Peyronie's disease. In: Koopman WJ, editor. *Arthritis and allied conditions*. 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 2093-2108
44. Ferring T, Miller OF. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Dermatol Clin*. 2002;20(3):483-492. doi: [https://doi.org/10.1016/S0733-8635\(02\)00018-9](https://doi.org/10.1016/S0733-8635(02)00018-9)
45. Kaminska-Winciorek G, Deja G, Polańska J, Jarosz-Chobot P. Diabetic microangiopathy in capillaroscopic examination of juveniles with diabetes type 1. *Postepy Hig Med Dosw*. 2012;66:51-59.
46. Крутиков Е.С., Житова В.А. Новые подходы к ранней диагностике микроангиопатии у больных сахарным диабетом 1-го типа Проблемы эндокринологии. — 2015. — Т.61. — №5. — С.43-47. [Krutikov ES, Zhitova VA. New approaches to early diagnostic of microangiopathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Probl Endocrinol*. 2015;61(5):43-47. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561543-47>
47. Samasca G, Ajay R, Sur D, et al. Polyautoimmunity - The missing ingredient. *Autoimmun Rev*. 2018;17(8):840-841. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.03.008>
48. Bliddal S, Nielsen CH, Feldt-Rasmussen U. Recent advances in understanding autoimmune thyroid disease: the tallest tree in the forest of polyautoimmunity. *F1000Research*. 2017;6(8):1776. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.11535.1>
49. Johar A, Sarmiento-Monroy JC, Rojas-Villarraga A, et al. Definition of mutations in polyautoimmunity. *J Autoimmun*. 2016;72(8):65-72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.05.003>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Паневин Тарас Сергеевич [Taras S. Panevin, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11
[address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5290-156X>;
eLibrary SPIN-код: 7839-3145; e-mail: tarasel@list.ru

Алекперов Ризван Таирович, д.м.н., профессор [Rizvan T. Alekperov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9134-9624>; eLibrary SPIN: 6073-1327; e-mail: ralekperov@list.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку.

ЦИТИРОВАТЬ:

Паневин Т.С., Алекперов Р.Т., Мельниченко Г.А. Синдром Рейно в практике эндокринолога // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16. – №4. – С. 37–45. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10245>

TO CITE THIS ARTICLE:

Panevin TS, Alekperov RT, Melnichenko GA. Raynaud's phenomenon in the endocrinologist's practice. *Obesity and metabolism*. 2019;16(4):37-45. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10245>