

Первичная идиопатическая гипертрофическая остеоартропатия у детей – характеристика заболевания с описанием клинического случая

Любимова Н.А., Снегирева Л.С., Терентьев Н.А., Идрисова Р.В., Авраменко В.В., Имельбаев А.И., Красногорская О.Л., Костик М.М.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

В статье приведены данные литературы о сравнительно редком заболевании – гипертрофической остеоартропатии (ГОА). Это синдром, включающий такие признаки, как «барабанные палочки» (гипертрофия дистальных отделов фаланг пальцев), периостоз (субпериостальное формирование новой костной ткани вдоль дистального диафиза длинных трубчатых костей, с дальнейшим прогрессированием в проксимальном направлении) и артрит, а также изменения кожных покровов (пахидермию), не являющиеся облигатным признаком.

Приведены сведения, касающиеся патогенеза, клинических, лабораторных и инструментальных проявлений этого заболевания. Представлено клиническое наблюдение подростка с первичной ГОА, у которого был ошибочно диагностирован ювенильный идиопатический артрит (ЮИА). Показана необходимость включения ГОА в круг дифференциальной диагностики у детей с суставным поражением, поскольку ГОА может по своим клиническим проявлениям напоминать ЮИА.

Пациенты с первичной ГОА, которым ошибочно выставлен диагноз ЮИА, имеют длительный неэффективный опыт иммуносупрессивной, а иногда даже и глюкокортикоидной терапии. Специфическими особенностями, позволяющими отличить полную форму первичной ГОА от хронического артрита, являются отсутствие воспалительных изменений в синовиальной жидкости, наличие «барабанных палочек», пахидермии и отсутствие утренней скованности.

Ключевые слова: гипертрофическая остеоартропатия; пахидермия; периостоз; ювенильный идиопатический артрит.

Контакты: Михаил Михайлович Костик; kost-mikhail@yandex.ru

Для ссылки: Любимова НА, Снегирева ЛС, Терентьев НА и др. Первичная идиопатическая гипертрофическая остеоартропатия у детей – характеристика заболевания с описанием клинического случая. Современная ревматология. 2017;11(4):40–47.

Primary idiopathic hypertrophic osteoarthropathy in a child: characteristics of the disease with a case report

Lyubimova N.A., Snegireva L.S., Terentyev N.A., Idrisova R.V., Avramenko V.V., Imelbaev A.I., Krasnogorskaya O.L., Kostik M.M.
Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
2, Litovskaya St., Saint Petersburg 194100

The paper gives the data available in the literature on the relatively rare disease hypertrophic osteoarthropathy (HOA). This syndrome includes symptoms, such as clubbed fingers (hypertrophy of the distal phalanges), periostosis (subperiosteal new bone formation along the distal diaphysis of the long bones with further progression in the proximal direction) and arthritis, as well as skin changes (pachydermia) that are not an obligate sign.

There is information concerning the pathogenesis, clinical, laboratory, and instrumental manifestations of this disease.

The paper describes a clinical case of primary HOA in a teenager who has been misdiagnosed with juvenile idiopathic arthritis (JIA). It shows the necessity of including HOA in the spectrum of differential diagnosis in children with articular involvement since HOA may resemble JIA in its clinical manifestations.

Patients with primary HOA who have been misdiagnosed with JIA have a long ineffective experience with immunosuppressive and sometimes even glucocorticoid therapies. The specific features that can distinguish the full form of primary HOA from chronic arthritis is the absence of inflammatory changes in the synovial fluid, the presence of clubbed fingers, pachydermia and the lack of morning stiffness.

Key words: hypertrophic osteoarthropathy; pachydermia; periostosis; juvenile idiopathic arthritis.

Contact: Mikhail Mikhailovich Kostik; kost-mikhail@yandex.ru

For reference: Lyubimova NA, Snegireva LS, Terentyev NA, et al. Primary idiopathic hypertrophic osteoarthropathy in a child: characteristics of the disease with a case report. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11 (4):40–47.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-4-40-47>

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

Причины развития вторичной ГОА

Классы заболеваний	Нозологические формы
Пульмонологические заболевания	Хронические абсцессы легких, бронхоэктатическая болезнь, эмфизема легких, муковисцидоз, бластомироз
Сердечно-сосудистые заболевания	Врожденные пороки сердца «синего типа», артериовенозные фистулы в малом круге кровообращения
Поражение желудочно-кишечного тракта	Портальный/билиарный цирроз, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, полипоз кишечника
Злокачественные новообразования	Назофарингеальная карцинома, рак пищевода, мезотелиома плевры, рак желудка и кишечника, лимфогранулематоз, бронхогенная карцинома, лимфома

Гипертрофическая остеоартропатия (ГОА) — это синдром, включающий в себя триаду признаков: «барабанные палочки», периостоз длинных трубчатых костей и артрит [1]. Это заболевание было известно еще приблизительно с конца XIX в. и называлось гипертрофической легочной остеоартропатией. Изменение дистальных фаланг пальцев рук, известное как «барабанные палочки», было описано еще Гиппократом 2500 лет назад, в связи с чем к этому симптому применим термин «пальцы Гиппократа» [2].

Юджин фон Бамбергер (1889) и Пьер Мари (1890) первыми описали гипертрофию дистальных фаланг у пациентов с тяжелыми легочными и сердечно-сосудистыми заболеваниями, в связи с чем данная патология получила еще одно название — болезнь Пьера Мари—Бамбергера [3].

В настоящее время ГОА классифицируется либо как первичная (наследственная или идиопатическая), либо как вторичная.

Известны три формы первичной ГОА: 1) полная (пахидермия, «барабанные палочки» и периостоз); 2) неполная (без пахидермии); 3) форма fruste (пахидермия с немногочисленными скелетными проявлениями). Эта классификация была предложена A. Tougaie и соавт. [4].

Первичная ГОА составляет примерно 3% всех случаев ГОА [5]. Ее распространенность в общей популяции точно неизвестна. Интересно, что иногда ГОА может за 6–20 лет предшествовать развитию заболеваний, при которых она носит вторичный характер (болезнь Крона, миелофиброз), что делает деление ГОА на первичную и вторичную отчасти условным [6, 7].

Первичная ГОА — достаточно редкое состояние, данные о распространенности заболевания отсутствуют. Она может возникать у людей всех рас, с заметным преобладанием в структуре заболеваемости лиц мужского пола, соотношение мужчины:женщины составляет 9:1 [8]. В большинстве случаев имеет место аутосомно-доминантный тип наследования, с разной степенью экспрессивности и пенетрантности и семейной агрегацией в 25–38% случаев [9, 10]. Аутосомно-рецессивное и X-сцепленное наследование также могут присутствовать, но они отличаются по степени тяжести и распространенности клинических проявлений [11]. Первичная ГОА имеет бимодальный пик начала заболевания, которое возникает у больных в возрасте до 1 года и у пациентов в период полового созревания, т. е. примерно в возрасте 15 лет [8]. Первичная ГОА обычно дебютирует после полового созревания. Некоторые изменения могут начаться в раннем детстве. Кожные и костные изменения ма-

ксимально прогрессируют в течение 5–10 лет, а потом, как правило, остаются неизменными на протяжении всей жизни. Иногда болезнь может продолжать прогрессировать. Поскольку пациенты изначально обращаются за медицинской помощью при незначительных болях в плечах и руках или рецидивирующих отеках в области коленных суставов или лодыжек (гидрартроз, остеоартрит), пациентов иногда удивляет интерес врача к форме их пальцев.

Вторичная ГОА возникает у некоторых пациентов с легочной, сердечной, печеночной, онкологической, гематологической или желудочно-кишечной патологией и часто имеет бурное течение. Интересно, что не у всех пациентов с соматическими заболеваниями, при которых описана вторичная ГОА, она развивается, а степень выраженности и скорость прогрессирования не всегда коррелируют с тяжестью основного заболевания.

Вторичная ГОА редко встречается у детей и подростков, наиболее часто она отмечается у лиц в возрасте 55–75 лет [12]. Клиническая картина ГОА варьирует в зависимости от темпов возникновения и эволюции основного заболевания. В таблице представлены основные причины развития вторичной ГОА.

Патофизиология гипертрофической остеоартропатии. Этиология ГОА неизвестна. В качестве возможных этиологических причин обсуждались влияние паранеопластических факторов роста [13], таких как простагландин и ряд других цитокинов, неврологические, гормональные [14], иммунные механизмы [15], образование сосудистых тромбов, связанных с измененными тромбоцитами и антифосфолипидными антителами [16]. Вероятно, какие-то из вышеописанных механизмов способствуют развитию данного заболевания в определенных клинических ситуациях. Более современные теории предполагают наличие эндотелиальной дисфункции как ключевого звена патогенеза [16, 17]. M. Matusci-Cerinic и соавт. [16] показали повышенный уровень антигена фактора фон Виллебранда у пациентов с первичной ГОА, а также у лиц со вторичной ГОА на фоне пороков сердца. Наличие повышенного уровня фактора фон Виллебранда в крови является косвенным маркером активации и повреждения эндотелия. Высокий уровень в плазме крови фактора фон Виллебранда обнаруживается при различных васопатиях: васкулитах, инфаркте миокарда, диабетической микроангиопатии, склеродермии [16]. Считается, что при ГОА в основе повреждения сосудов лежит локализованная активация эндотелиальных клеток популяцией аномальных тромбоцитов. Считается, что повышение плазменных уровней различных веществ, таких как эндотелин 1, β -тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор, фактор фон

Виллебранда, а также сосудистого эндотелиального фактора у больных как с первичной, так и с вторичной ГОА могут играть роль в прогрессировании заболевания и возникновении периостальных разрастаний [18].

Важная роль в патогенезе ГОА принадлежит различным цитокинам и клеточным рецепторам, в том числе интерлейкину 6 и компонентам системы RANKL–RANK–остеопротегерин. Считается, что избыточная продукция этих цитокинов сопровождается повышением уровней продуктов деградации С-концевых телопептидов коллагена I типа, соотношения гидроксипролин/креатинина в моче вместе со сниженными уровнями костной щелочной фосфатазы; таким образом, предполагается, что ГОА характеризуется повышенной костной резорбцией [19]. Активация сигнального Wnt-пути при первичной ГОА способствует развитию пахидермии путем усиления функции дермальных фибробластов [20].

Генетика гипертрофической остеоартропатии. В настоящее время установлено, что мутации в генах 15-гидроксипростагландин дегидрогеназы (*15-PGDH*) и в гене *SLCO2A1* (Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 2A1), участвующем в метаболизме простагландинов, связаны с развитием пахидермопериостоза [21–23].

Клиническая картина. Приводим описание основных симптомов, составляющих комплекс ГОА.

А. «Барабанные палочки», или гипертрофия дистальных отделов фаланг, – появление этого симптома связано с развитием интерстициального воспаления с отеком капиллярного ложа, пролиферацией капилляров, избыточным накоплением коллагена в тканях. Реактивное асептическое воспаление способствует усилению кровоснабжения ногтевого ложа и роста соединительной ткани, что приводит к характерному виду дистальных фаланг [24].

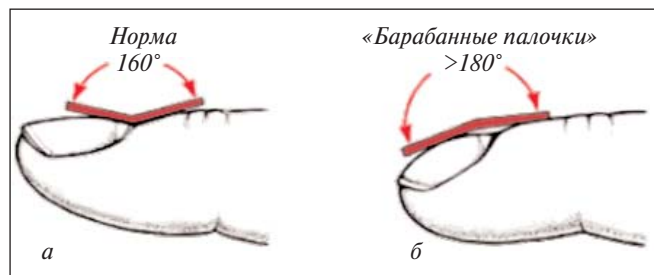


Рис. 1. Изменения дистальной фаланги пальца кисти рук в норме (а) и у пациента с ГОА (б)

Возникновение «барабанных палочек», как правило, проходит через следующие 4 этапа (рис. 1) [25]:

1) флюктуация и размягчение ногтя, ощущение «покачивания» при пальпации из-за увеличения отека и мягкотканного компонента;

2) потеря нормального угла 15° (угол Lovibond [26]) между ногтем и кутикулой. Величина угла, образованного дорсальной поверхностью дистальной фаланги и ногтевой пластиной (угол Lovibond), составляет примерно 160° , однако, с появлением «барабанных палочек» этот угол «стирается» и достигает 180° или больше;

3) акцентуация выпуклости ногтей и приобретение ими вида «барабанных палочек», с повышением местной температуры и потливостью;

4) появление блеска или изменения по типу «глянцевой» поверхности ногтей и прилегающей кожи, с исчезновением нормальных складок и появлением продольной исчерченности ногтя.

Периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты и сосудистая гиперплазия приводят к утолщению сосудистой стенки и являются маркером воспалительной природы гипертрофии дистальных фаланг. Электронная микроскопия выявляет тельца Вайбеля–Паладе (это особые везикулы в клетках сосудистого эндотелия, которые содержат фактор фон Виллебранда и Р-селектин и секретируют их в случае активации эндотелия при повреждении ткани) [27]. Также можно наблюдать большое количество артериовенозных анастомозов в области ногтевого ложа [28].

Б. Периостоз. У пациентов с ГОА одним из симптомов является субпериостальное формирование новой костной ткани вдоль дистального диафиза трубчатых костей, с дальнейшим прогрессированием в проксимальном направлении. Неравномерная пролиферация надкостницы затрагивает преимущественно дистальные отделы длинных костей, включая эпифизы, у 80–97% больных. Обычно в патологический процесс вовлечены малоберцовые, большеберцовые, лучевые, локтевые, бедренные, плечевые кости, но возможно также вовлечение ключиц, пястных костей, костей плюсны. Большеберцовые кости затронуты периостозом почти всегда [25, 29]. Эпифизарный периостоз является патогномичным для первичной ГОА симптомом и позволяет отличить ее от вторичных форм в случаях, когда ГОА является единственным синдромом и у пациента нет признаков соматического заболевания [29]. Периостоз бывает бессимптомным или может вызвать сильное жжение и глубокие боли в дистальных отделах конечностей. В некоторых случаях отмечается нарушение чувствительности пальцев, сопровождающееся ощущением жара, потливостью, неуклюжестью и скованностью рук [25]. Взрослые с первичной ГОА имеют бессимптомное течение [8].

В основе патогенеза периостоза лежат избыточное образование соединительной ткани и субпериостальный отек, которые приподнимают надкостницу. Затем новая остеоидная матрица депонируется под надкостницу и приводит к формированию новой кости, и, в конце концов, дистальные отделы длинных костей становятся окруженными новой костной тканью, как «манжетой» [30]. Гистологически выявляются неоангиогенез, отек и пролиферация остеобластов в дистальных отделах трубчатых костей, что приводит к субпериостальному костеобразованию. По всей видимости, процесс периостоза также носит воспалительный характер [25].

У пациентов с ГОА выделяют два типа костных изменений в области дистальных фаланг: гипертрофические и остеолитические [31]. Гипертрофия, или костные разрастания, преобладает у пациентов с раком легких и с гипертрофической легочной остеоартропатией, в то время как акроостеолизис чаще выявляется у пациентов с врожденными пороками сердца с цианозом и ГОА [32]. Считается, что тип костных изменений костной ткани зависит от возраста, в котором начался процесс: так, если «барабанные палочки» появляются в детстве (в основном это пациенты с врожденным пороком сердца), остеолиз более заметен; однако если они развиваются после периода полового созревания, преобладают гипертрофические изменения [31].

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

В. Вовлечение синовиальной оболочки является третьим симптомом ГОА и часто возникает вместе с появлением субпериостальных изменений [25].

Суставные симптомы варьируют от легкого проявления артралгии до выраженного болевого синдрома, которые возникают в пястных, лучезапястных, локтевых, коленных и голеностопных суставах [25]. В пораженных суставах может быть незначительно уменьшен объем движений. Выпот обычно присутствует в крупных суставах (например, коленных, голеностопных) и лучезапястных суставах [33]. Пункция сустава показывает наличие очень вязкой невоспалительной жидкости с количеством клеток <500 в 1 мкл [15]. Появление выпота, скорее всего, связано с симпатической реакцией на наличие периостоза. Могут отмечаться сужение суставной щели, появление контрактур, которые обычно развиваются на более поздних стадиях. Редко могут возникать околоуставные эрозии [10, 34]. Также возможно поражение осевого скелета в виде спондилолистеза, с сужением межпозвоночного пространства [10, 34].

При гистологическом исследовании синовиальной оболочки выявляют утолщение субсиновиальных кровеносных сосудов и гиперплазию медики [25, 35]. Могут также отмечаться воспалительные изменения в виде отека синовиальной оболочки, умеренно выраженной лимфоплазматической инфильтрации, иногда — с примесью полиморфноядерных лейкоцитов.

При исследовании пациентов с ГОА и хроническим артритом S.A. Lauter и соавт. [36] обнаружили многослойное утолщение базальной мембраны, утолщение мелких субсиновиальных кровеносных сосудов [36]. Синовиальная жидкость у пациентов с ГОА, в отличие от пациентов с воспалительными артропатиями, обычно отличается невоспалительным характером, содержит небольшое количество лейкоцитов, единичные нейтрофилы [15, 36].

Г. Изменения кожных покровов не являются облигатным признаком; они наиболее выражены у пациентов с первичной ГОА и характеризуются плотностью кожи, которая обусловлена дисрегуляторными процессами в мезенхимальных клетках [20]. Характерные кожные проявления включают пахидермию (т. е. утолщение кожи, в результате которого лицо приобретает вид «львиного»), появление на волосистой части головы cutis verticis gyrata и развитие двустороннего блефароптоза из-за изменений эластических свойств кожи. Эти изменения приводят к характерному внешнему виду — по типу «бульдога» [10]. Другие изменения кожи встречаются реже: акне, экзема, себорея и ладонно-подошвенный гипергидроз. Кожа рук и ног утолщена, но, как правило, утолщение не образует складок.

При исследовании биоптатов кожи выявляются пролиферация фибробластов, диффузная эпидермальная гиперплазия, лимфогистиоцитарные инфильтраты, разрастание и дезорганизация волокон коллагена.

Лабораторные обследования. Специфических лабораторных тестов, подтверждающих диагноз ГОА, не существует. У части пациентов, как с первичной, так и с вторичной ГОА, возможно повышение СОЭ, связанное с гиперпростагландинемией, а также с особенностями заболевания, вызвавшего ее, например карциномы [25]. Уровень сывороточной щелочной фосфатазы может быть повышен вторично в связи с периостальным формированием новой костной ткани [25]. Отдельные сообщения указы-

вают на увеличение некоторых костных маркеров формирования и резорбции, таких как общая щелочная фосфатаза и ее костная изофракция, остеокальцин и N-терминальный пропептид проколлагена I типа у пациентов с первичной или вторичной ГОА, предполагая, что его измерение может быть полезным для мониторинга активности заболевания [25].

Дифференциальная диагностика. ГОА требует дифференцирования с заболеваниями, в основе которых может лежать артрит в сочетании с периостальной реакцией, а также с заболеваниями, при которых возможен изолированный периостит. Среди ревматических заболеваний ГОА следует дифференцировать с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), в особенности с псориатическим артритом, SAPHO-синдромом, небактериальным остеомиелитом. Также следует проводить дифференциальную диагностику с изменениями конечностей, которые наблюдаются у профессиональных спортсменов. Помимо этого, в круг дифференциальной диагностики должны быть включены метаболические заболевания скелета, такие как гиперпаратиреоз, гипофосфатазия, доброкачественные и злокачественные заболевания скелета (остеобластома, хондробластома, хондросаркома).

Лечение. Подходы к лечению окончательно не разработаны. Заболевание бывает самоограничивающимся, но иногда может продолжать прогрессировать. Медицинская помощь носит паллиативный характер и включает в себя применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоиды, тамоксифен, ретиноиды и бисфосфонаты. Все эти препараты используются преимущественно для уменьшения болевого синдрома, связанного с явлениями полиартрита либо остеоартропатией [12]. Колхицин и глюкокортикоиды могут оказаться эффективными при болевом синдроме, связанном с субпериостальным формированием новой костной ткани, поскольку ингибируют хемотаксис нейтрофилов и тем самым уменьшают отек тканей, являющийся причиной болей. Бисфосфонаты оказывают антирезорбтивный эффект, ингибируя активность остеокластов, а также стимулируют их апоптоз, что влияет на их «продолжительность жизни» и содержание в единице объема костной ткани [37]. Ретиноиды уменьшают количество матричной РНК проколлагена в фибробластах, что снижает их способность синтезировать новые молекулы коллагена и приводит к уменьшению выраженности пахидермии, себореи, акне, фолликулита [38]. Отдельные сообщения указывают, что октреотид также способен уменьшать степень выраженности костного болевого синдрома [39].

Осложнения. Основным осложнением ГОА является развитие вторичного остеоартрита, который может потребовать как консервативного, так и оперативного лечения. Прогноз вторичной ГОА определяется заболеванием, которое его вызвало; в случаях первичной ГОА прогноз достаточно благоприятный, однако зависит от степени вовлечения костей и суставов в патологический процесс [7].

Приводим клиническое наблюдение.

Пациент А., 16 лет 4 мес, поступил в клинику Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ) с жалобами на изменения формы коленных и голеностопных суставов, сопровождающиеся ограничением объема движений, без болевого синдрома, гиперемии

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

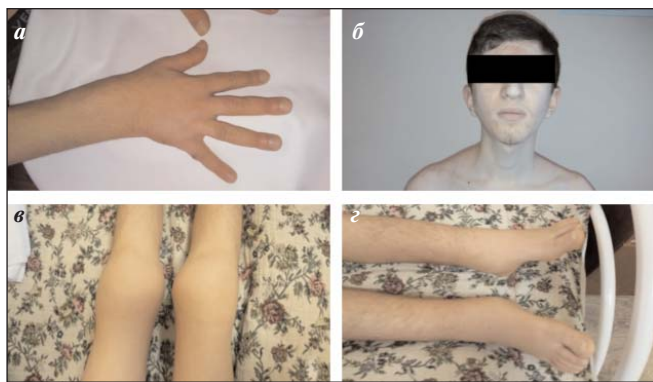


Рис. 2. Пациент А., 16 лет, ГОА. Деформация в области лучезястного сустава (а); внешний вид пациента (б); изменение формы и размеров коленных (в) и голеностопных (з) суставов. Изменения формы ногтей по типу «часовых стекол», «барабанных палочек» (а, з)

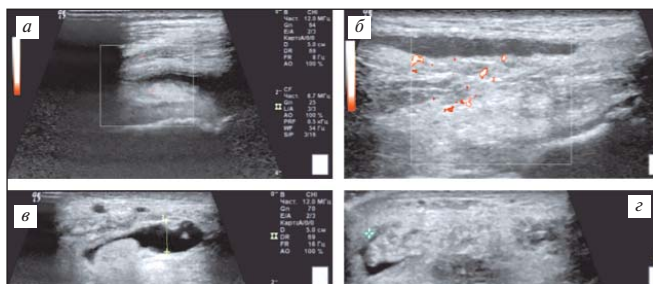


Рис. 4. Ультразвуковые изменения суставов у пациента А. с ГОА. а – продольный передний срез на уровне дистальной трети бедра: в супрапателлярном завороте лоцируется скопление однородной, анэхогенной жидкости с признаками гиперэхогенного интраартикулярного компонента, несмещаемого, несжимаемого, с единичными сосудистыми сигналами; б – визуализируются субфасциально расположенные участки скопления однородной анэхогенной жидкости с умеренным повышением васкуляризации по периферии; в–з – переднебоковой медиальный скан голеностопного сустава: определяется расширение капсулы сустава за счет однородного анэхогенного скопления жидкости в суставе с признаками пролиферации синовиальной ткани, без признаков неоваскуляризации в режиме цветового доплеровского картирования

и гипертермии. Подросток отмечал наличие «тяжести» в области нижних конечностей.

Из анамнеза известно, что заболевание дебютировало в возрасте 12 лет с появления деформации коленных и голеностопных суставов и сопровождалось непостоянной умеренной лабораторной активностью. Утренней скованности не отмечалось.

В возрасте 13 лет в одном из стационаров был установлен диагноз ЮИА, негативный по ревматоидному фактору полиартрит и была инициирована терапия системными глюкокортикоидами продолжительностью 7 мес и болезнь-модифицирующая противоревматическая терапия метотрексатом длительностью 12 мес. На фоне проводимого лечения улучшения не отмечалось, и терапия была самостоятельно отменена.

В возрасте 15 лет отмечено вовлечение в патологический процесс лучезястных, локтевых и плечевых суставов в виде ограничения объема движений в соответствующих суставах, деформации в области лучезястных суставов. В 16 лет –



Рис. 3. Рентгенологическое исследование пациента А. с ГОА. а–г – явления периостоза большеберцовых и малоберцовых костей; д – периостоз лучевой, локтевой костей, фаланг кистей рук, изменения дистальных фаланг по типу «барабанных палочек»; е – гиперостоз бедренных костей; ж – гиперостоз плюсневых костей стоп, изменения дистальных фаланг по типу «барабанных палочек». Изменения указаны стрелками

прогрессирование изменений со стороны суставов нижних конечностей в виде увеличения в объеме мягких тканей в области коленных, голеностопных суставов, стоп. В возрасте 16 лет 4 мес (ноябрь 2016 г.) пациент был впервые госпитализирован в ревматологическое отделение СПбГПМУ. При осмотре обращали на себя внимание утолщенная кожа ладонной поверхности кистей, подошвенной поверхности стоп, «булавовидные» утолщения дистальных фаланг пальцев кистей/стоп, изменение формы ногтей по типу «часовых стекол», деформация лучезястных суставов с умеренно выраженным ограничением объема тыльного сгибания, ограничение объема движений в локтевых, плечевых суставах, в поясничном отделе позвоночника, значимое ограничение объема движений в тазобедренных, коленных, голеностопных суставах. Отмечалась резко выраженная деформация коленных суставов шаровидной формы за счет экссудативно-пролиферативных изменений и костной гиперплазии в виде увеличения в размерах эпифизов костей, формирующих суставы (рис. 2). Движения в суставах безболезненные. Также обращала на себя внимание выраженная деформация в области предплюсны, нижней трети голени, увеличение в объеме мягких тканей вокруг голеностопных суставов (см. рис. 2, з). Ткани данной области плотные на ощупь, безболезненные, без локальной гипертермии, с наличием элементов пятнисто-папулезной сыпи по передней поверхности голени и стоп. Выраженный гипергидроз в нижней части голени и стоп. При лабораторном обследовании выявлена умеренная воспалительная активность: СОЭ – 22–31 мм/ч, уровень С-реактивного белка (СРБ) – 10,2–40 мг/л; имеет место повышение уровней маркеров костной резорбции: остеокальцин – 15,90 нг/мл (норма – 3,10–13,70), β-Crosslaps (С-терминальный телопептид коллагена I типа) – 1,59 нг/мл (норма – 0,00–0,58).

При рентгенологическом исследовании (голеней с захватом коленных и голеностопных суставов, тазобедренных суставов, стоп, кистей) – умеренный остеопороз. Кортикальный слой диафизов костей утолщен (рис. 3). Ультразвуковые изменения суставов представлены на рис. 4.

При инструментальном обследовании (МРТ суставов и МРТ всего тела) выявляются признаки синовита без явлений воспалительной неоваскуляризации (рис. 5).

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

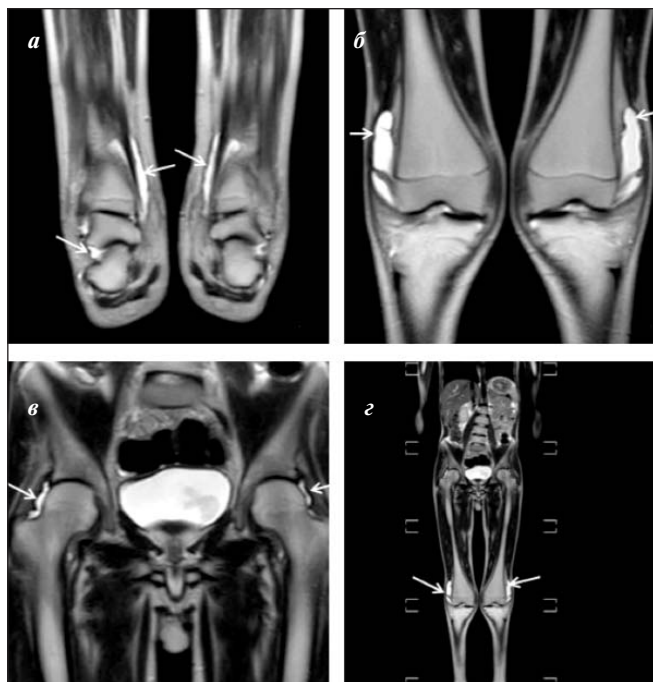


Рис. 5. Магнитно-резонансные изменения суставов у пациента А. с ГОА. а — незначительное количество жидкости в голеностопных суставах, скопление жидкости вдоль сухожилий задней большеберцовой мышцы, длинного сгибателя пальцев и большого пальца стопы; б — выраженное количество жидкости в коленных суставах; в — незначительное количество жидкости в тазобедренных суставах; г — МРТ всего тела: скопление жидкости в коленных суставах

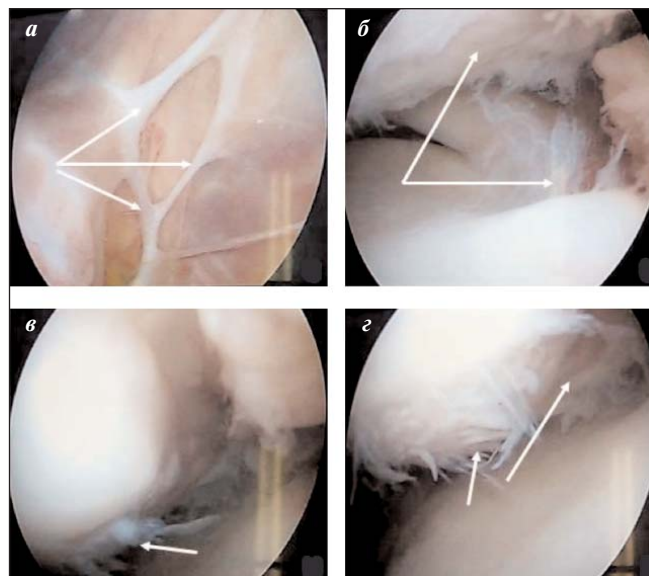


Рис. 6. Изменения синовиальной оболочки у пациента А. с ГОА при проведении артроскопии. а — синовит коленного сустава. Нитевидные и шнуровидные спайки в супрапателлярной области; б—в — хондромалация мыщелков бедренной кости. Грубые фибрилляции и дефекты хрящевого покрова нагружаемых поверхностей; г — хондромалация надколенника. Грубые фибрилляции на фоне дефекта покровного хряща фасеток надколенника

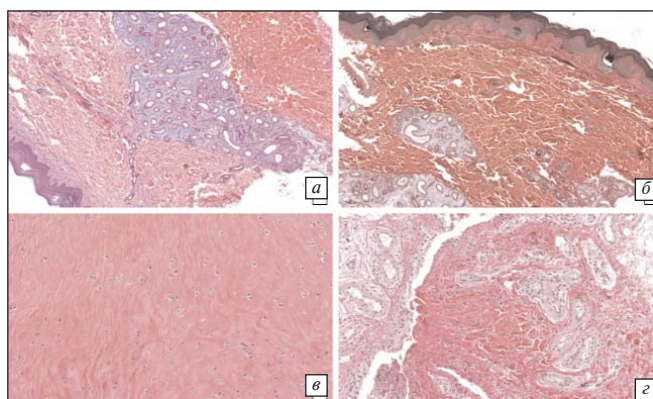


Рис. 7. Гистологическое исследование у пациента А. с ГОА. а — окраска гематоксилином и эозином. Ув. 50. В дерме — выраженное разрастание соединительной ткани, гомогенизация коллагеновых волокон; гиперплазия потовых желез; б — окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Ув. 50. В дерме — выраженное разрастание соединительной ткани, гомогенизация коллагеновых волокон; гиперплазия потовых желез; в — окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Ув. 200. Гиалиновый хрящ с дезорганизацией и изменениями тинкториальных свойств основного вещества. Изогенные группы неравномерно распределены в основном веществе, хондроциты с дистрофическими изменениями; г — окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Ув. 200. Синовиальная оболочка отечная, с разрастанием соединительной ткани; полнокровные сосуды с утолщенными стенками и фибриноидным набуханием

Произведено исследование синовиальной жидкости — посев стерильный, цитология: клеточного материала мало, единичные лимфоциты и синовиоциты. В связи с нетипичностью изменений синовиальной оболочки была выполнена диагностическая артроскопия коленного сустава — выявлен участок гиалинового хряща с дезорганизацией и размягчением (рис. 6).

При гистологическом исследовании: хрящевые капсулы неравномерно распределены в основном веществе, содержат дистрофированные хондроциты. Вдоль границы хряща — ободок фибриноидного некроза без перифокальной клеточной инфильтрации. Синовиальная оболочка отечная, гипертрофирована. Рыхлая соединительная ткань с большим количеством полнокровных сосудов, стенки которых утолщены, а просветы сужены ввиду фибриноидного набухания. Вокруг сосудов — очаговая и рассеянная мононуклеарная инфильтрация. Также для уточнения характера увеличения мягких тканей была выполнена биопсия кожи с подкожной жировой клетчаткой. При гистологическом исследовании в дерме наблюдаются выраженная гомогенизация коллагеновых волокон и диффузное разрастание соединительной ткани. Вокруг сосудов присутствуют слабо выраженные воспалительные инфильтраты, состоящие в основном из лимфоидных клеток. Периваскулярно отмечается разрастание соединительной ткани, в стенке сосудов — пролиферация эндотелия. Также в дерме отмечается выраженная гиперплазия потовых желез. Волосные фолликулы мелкие, с разрастанием соединительной ткани вокруг (рис. 7).

За время нахождения в стационаре при лабораторно-инструментальном обследовании были исключены ревматические заболевания, при которых могут встречаться периодоз и артрит, такие как SAPHO-синдром, небактериальный остеомиелит, гиперпаратиреоз, ЮИА. На основании

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

таких симптомов, как наличие «колбовидного» утолщения концевых фаланг пальцев кистей, периостоз трубчатых костей, пахидермия, синовит, пациенту выставлен диагноз первичной ГОА, учитывая также отсутствие патологии сердечно-легочной системы, воспалительных заболеваний кишечника, поражение щитовидной железы, которые могут быть причиной вторичной ГОА.

Заключение. ГОА является редким заболеванием детского возраста и может по своим клиническим проявлениям

напомянуть ЮИА. Пациенты с первичной ГОА, которым ошибочно выставлен диагноз ЮИА, имеют длительный неэффективный опыт иммуносупрессивной, а иногда даже и глюкокортикоидной терапии. Специфическими особенностями, позволяющими отличить полную форму первичной ГОА от хронического артрита, являются отсутствие воспалительных изменений в синовиальной жидкости, наличие «барабанных палочек», пахидермии и отсутствие утренней скованности.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill Medical; 2008. 2650 p.
2. Hippocrene Books. Hippocrates: Prognostic: Regimen in Acute Diseases, Sacred Disease, Art, Breaths, Law, Decorum, Physician, Dentition (Loeb Classical Library). London, UK: Harvard University Press; 1849; Vol 1.
3. Manger B, Lindner A, Manger K, et al. [Hypertrophic osteoarthropathy. Bamberger-Marie disease]. *Z Rheumatol*. 2011;70(7):554-60. doi: 10.1007/s00393-011-0813-7.
4. Touraine A, Solente G, Gole L. Un syndrome osteodermopathique: La pachydermie plicaturee avec pachyperiostose des extremités. *Presse Med*. 1935;43:1820-4.
5. Poormoghim H, Hosseynian A, Javadi A. Primary hypertrophic osteoarthropathy. *Rheumatol Int*. 2012;32(3):607-10. doi: 10.1007/s00296-010-1667-z.
6. Martinez-Lavin M, Vargas A, Rivera-Vinas M. Hypertrophic osteoarthropathy: a palindrome with a pathogenic connotation. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(1):88-91. doi: 10.1097/BOR.0b013e3282f14a5a.
7. Narayanan S, Mohamed Gani VM, Sundararaju V. Primary hypertrophic osteoarthropathy with hypertrophic gastropathy. *J Clin Rheumatol*. 2010;16(4):190-2. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181e04d80.
8. Martinez-Lavin M, Pineda C, Valdez T, et al. Primary hypertrophic osteoarthropathy. *Semin Arthritis Rheum*. 1988;17(3):156-62. doi: 10.1016/0049-0172(88)90017-0.
9. Karnan S, Krishnamoorthy V, Ethiraj P, Sathyanathan BP. Touraine-Solente-Gole syndrome: The complete form needs to be recognized. *Indian J Nucl Med*. 2012;27(3):201-4.
10. Kumar S, Sidhu S, Mahajan BB. Touraine-soulente-gole syndrome: a rare case report and review of the literature. *Ann Dermatol*. 2013;25(3):352-5. doi: 10.5021/ad.2013.25.3.352.
11. Castori M, Sinibaldi L, Mingarelli R, et al. Pachydermoperiostosis: an update. *Clin Genet*. 2005;68(6):477-86. doi: 10.1111/j.1399-0004.2005.00533.x.
12. Nguyen S, Hojjati M. Review of current therapies for secondary hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *Clin Rheumatol*. 2011;30(1):7-13. doi: 10.1007/s10067-010-1563-7.
13. Martinez-Lavin M. Digital clubbing and hypertrophic osteoarthropathy: a unifying hypothesis. *J Rheumatol*. 1987;14(1):6-8.
14. Ginsburg J, Brown JB. Increased oestrogen excretion in hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *Lancet*. 1961;2(7215):1274-6. doi: 10.1016/S0140-6736(61)91139-4.
15. Schumacher HR Jr. Articular manifestations of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in bronchogenic carcinoma. *Arthritis Rheum*. 1976;19(3):629-36. doi: 10.1002/art.1780190317.
16. Matucci-Cerinic M, Martinez-Lavin M, Rojo F, et al. von Willebrand factor antigen in hypertrophic osteoarthropathy. *J Rheumatol*. 1992;19(5):765-7.
17. Martinez-Lavin M. Hypertrophic osteoarthropathy. *Curr Opin Rheumatol*. 1997;9(1):83-6. doi: 10.1097/00002281-199701000-00016.
18. Martinez-Ferrer A, Peris P, Alos L, et al. Prostaglandin E₂ and bone turnover markers in the evaluation of primary hypertrophic osteoarthropathy (pachydermoperiostosis): a case report. *Clin Rheumatol*. 2009;28(10):1229-33. doi: 10.1007/s10067-009-1197-9.
19. Da Costa FV, de Magalhaes Souza F, Sonia C, et al. Infliximab treatment in pachydermoperiostosis: a rare disease without an effective therapeutic option. *J Clin Rheumatol*. 2010;16(4):183-4. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181df91c6.
20. Kabashima K, Sakabe J, Yoshiki R, et al. Involvement of Wnt signaling in dermal fibroblasts. *Am J Pathol*. 2010;176(2):721-32. doi: 10.2353/ajpath.2010.090454.
21. Sasaki T, Niizeki H, Shimizu A, et al. Identification of mutations in the prostaglandin transporter gene SLCO2A1 and its phenotype-genotype correlation in Japanese patients with pachydermoperiostosis. *J Dermatol Sci*. 2012;68(1):36-44. doi: 10.1016/j.jjdermsci.2012.07.008.
22. Zhang Z, He JW, Fu WZ, et al. Two novel mutations in the *SLCO2A1* gene in a Chinese patient with primary hypertrophic osteoarthropathy. *Gene*. 2014;534(2):421-3. doi: 10.1016/j.gene.2013.10.051.
23. Cheng R, Li M, Guo Y, et al. Three novel mutations in the *SLCO2A1* gene in two Chinese families with primary hypertrophic osteoarthropathy. *Eur J Dermatol*. 2013;23(5):636-9.
24. Toovey OT, Eisenhauer HJ. A new hypothesis on the mechanism of digital clubbing secondary to pulmonary pathologies. *Med Hypotheses*. 2010;75(6):511-3. doi: 10.1016/j.mehy.2010.07.009.
25. Altman RD, Tenenbaum J. Hypertrophic osteoarthropathy. In: Kelley W, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge C, editors. Textbook of Rheumatology. 5th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1997. P. 1514-20.
26. Swartz MH. Textbook of Physical Diagnosis: History and Examination. 2nd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1994. P. 76-8.
27. Padula SJ, Broketa G, Sampieri A, et al. Increased collagen synthesis in skin fibroblasts from patients with primary hypertrophic osteoarthropathy. Evidence for transactivational regulation of collagen transcription. *Arthritis Rheum*. 1994;37(9):1386-94. doi: 10.1002/art.1780370918.
28. Bigler FC. The morphology of clubbing. *Am J Pathol*. 1958;34(2):237-61.
29. Rothschild BM, Rothschild C. Recognition of hypertrophic osteoarthropathy in skeletal remains. *J Rheumatol*. 1998;25(11):2221-7.
30. Altman RD. Hypertrophic osteoarthropathy. In: McCarty JD, Koopman WJ, editors. Arthritis and Allied Conditions. 12th ed. Philadelphia, Pa: Lea & Febiger; 1993. P. 1511-7.
31. Pineda C, Fonseca C, Martinez-Lavin M. The spectrum of soft tissue and skeletal abnormalities of hypertrophic osteoarthropathy. *J Rheumatol*. 1990;17(5):626-32.
32. Pineda CJ, Guerra J Jr, Weisman MH, et al. The skeletal manifestations of clubbing: a study in patients with cyanotic congenital

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

- heart disease and hypertrophic osteoarthropathy. *Semin Arthritis Rheum.* 1985;14(4):263-73. doi: 10.1016/0049-0172(85)90045-9
33. Martinez-Lavin M. Hypertrophic osteoarthropathy. In: Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology*. 2nd ed. London, UK: Mosby; 1998. P. 8.46.1-4.
34. Resnick D. Enostosis, hyperostosis, and periostitis. In: Resnick D, Kransdorf MJ, editors. *Bone and Joint Imaging*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2005. P. 1433-5.
35. Fam AG, Chin-Sang H, Ramsay CA. Pachydermoperiostosis: scintigraphic, thermographic, plethysmographic, and capillaroscopic observations. *Ann Rheum Dis.* 1983;42(1):98-102. doi: 10.1136/ard.42.1.98.
36. Lauter SA, Vasey FB, Hü tner I, Osterland CK. Pachydermoperiostosis: studies on the synovium. *J Rheumatol.* 1978;5(1):85-95.
37. Weinstein RS, Roberson PK, Manolagas SC. Giant osteoclast formation and long-term oral bisphosphonate therapy. *N Engl J Med.* 2009;360(1):53-62. doi: 10.1056/NEJMoa0802633.
38. Beckenbach L, Baron JM, Merk HF, et al. Retinoid treatment of skin diseases. *Eur J Dermatol.* 2015;25(5):384-91.
39. Birch E, Jenkins D, Noble S. Treatment of painful hypertrophic osteoarthropathy associated with non-small cell lung cancer with octreotide: a case report and review of the literature. *BMJ Support Palliat Care.* 2011;1(2):189-92. doi: 10.1136/bmjspcare-2011-000052.

Поступила 15.08.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.