



Случай сочетания сахарного диабета 1-го типа и системной склеродермии у девочки 13 лет

© Е.В. Титович*, Е.А. Андрианова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Системная склеродермия — аутоиммунное заболевание соединительной ткани неизвестной этиологии, характеризующееся индуративными изменениями кожи, поражением опорно-двигательного аппарата, внутренних органов, синдромом Рейно. Важным звеном патогенеза системной склеродермии является нарушение микроциркуляции с пролиферацией и деструкцией эндотелия, утолщением стенок и сужением просвета микрососудов, вазоспазмом, агрегацией форменных элементов, стазом, деформацией и редукцией капиллярной сети (облитерирующая микроангиопатия). Различают две основных формы заболевания — диффузную и ограниченную (локализованную). Системный характер диффузной формы наиболее очевиден в коже, однако также вовлекаются желудочно-кишечный тракт, органы дыхания, почки, сердечно-сосудистая, эндокринная, опорно-двигательная и мочеполовая системы. Заболеваемость системной склеродермией составляет 6,3—12 случаев на 1 млн населения. В литературе существуют единичные случаи описания сочетания склеродермии с другими аутоиммунными заболеваниями. В данной статье описан редкий случай сочетания двух аутоиммунных заболеваний — сахарного диабета 1-го типа и системной склеродермии у подростка 13 лет.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, системная склеродермия, дети и подростки, клинический случай.

A case of combination of two autoimmune diseases: type 1 diabetes mellitus and systemic scleroderma in a 13-year-old girl

© Elena V. Titovich*, Ekaterina A. Andrianova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Systemic scleroderma is an autoimmune disease of the connective tissue of unknown etiology. It is characterized by skin induration, lesions in the musculoskeletal system and the internal organs, and the Raynaud syndrome. An important component in pathogenesis of systemic scleroderma is disturbance of microcirculation involving endothelial proliferation and destruction, wall thickening and narrowing of the microvessel lumen, vasospasm, hemocyte aggregation, stasis, deformation and reduction of the capillary network (obliterating microangiopathy). Two main forms of the disease are distinguished: the diffuse and localized ones. The systemic nature of the diffuse form of systemic scleroderma is most obvious in the skin, but the digestive tract, respiratory organs, kidneys and the cardiovascular, endocrine, musculoskeletal and genitourinary systems are also affected. The incidence rate of systemic scleroderma is 6.3—12 cases per million population. Single case reports on scleroderma combined with other autoimmune diseases, including type 1 diabetes mellitus, in children and adolescents are available in literature. A rare case of a combination of two autoimmune diseases, type 1 diabetes mellitus and systemic scleroderma, in a 13-year-old girl is reported in this paper.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, systemic scleroderma, children and adolescents, clinical case.

Системная склеродермия — прогрессирующее гетерогенное заболевание, встречающееся в различных формах — от ограниченного поражения кожи до диффузного кожного склероза и вовлечения внутренних органов. Возможно и молниеносное течение болезни. Причина склеродермии неизвестна. Болезнь не наследуется, однако к ней имеется генетическая предрасположенность. Как и при сахарном диабете 1-го типа (СД1), при системной склеродермии обнаруживается ассоциация с маркерами HLA II класса [1, 2].

Основу патогенеза системной склеродермии составляют нарушения иммунитета, фиброзообразование и микроциркуляции, взаимодействующие на уровне клеточных (иммунокомпетентные клетки — фибробласты — эндотелий — клетки крови) и *рецепторно-лигандных систем* (молекулы адгезии, факторы роста, интерлейкины и др.). Системная склеродермия характеризуется широким спектром

нарушений клеточного и гуморального иммунитета, включая появление антицентромерных (АЦА), анти-топоизомеразных (АТА) или анти-СКЛ-70 и анти-РНК-антител, а также антинейтрофильных цитоплазматических (АНЦА), антиэндотелиальных антител, антител к различным компонентам соединительной ткани и др. Изменения метаболизма соединительной ткани с повышенным коллаген- и фиброзообразованием определяют нозологическую специфику заболевания.

Важным звеном патогенеза системной склеродермии является нарушение микроциркуляции с пролиферацией и деструкцией эндотелия, утолщением стенок и сужением просвета микрососудов, вазоспазмом, агрегацией форменных элементов, стазом, деформацией и редукцией капиллярной сети (облитерирующая микроангиопатия) [2, 3].

Различают две основных формы заболевания [1, 2, 4]: диффузную и ограниченную (локализованную).

Локализованная склеродермия чаще наблюдается на локтях и коленях, но могут вовлекаться лицо и шея. Внутренние органы при этом не поражаются. Болезнь имеет доброкачественное течение с вовлечением только кожи. Синонимом такого состояния является линейная склеродермия.

Диффузная склеродермия проявляется утолщением кожи на туловище и конечностях, выше локтей и колен, а также вовлечением лица. Встречаются редкие случаи типичного для склеродермии поражения внутренних органов при неизменной коже.

Описание случая

В отделение сахарного диабета Института детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ направлена пациентка В., 13 лет, с жалобами на нестабильные показатели гликемии (колебания от 3 до 15 ммоль/л и более), изменение кожи и подкожной жировой клетчатки на внутренней поверхности левого бедра.

Анамнез заболевания

Больна СД1 в течение 7 лет (с ноября 2009 г.). Манифестация классическая (полиурия, полидипсия, снижение массы тела). СД1 диагностирован в больнице по месту жительства при наличии кетоза и гликемии 24 ммоль/л. Назначена инсулинотерапия Детемир+Апидра. После госпитализации в ФГБУ ЭНЦ в апреле 2014 г. девочка переведена на помповую инсулинотерапию — помпа Accu Chek Combo (инсулин — Апидра). Однако через 2 мес помпа была снята в связи нежеланием девочки использовать данный вид терапии из-за дискомфорта при ношении. За все время заболевания тяжелых гипогликемий и эпизодов кетоацидоза не отмечалось.

Динамика HbA_{1c} : 02.2010 — 8,3%; 11.2011 — 7,6%; 07.2012 — 8,5%; 01.2013 — 10,0%; 12.2013 — 10,9%; 04.2014 — 9,3%; 09.2016 — 10,2%.

В январе 2016 г. на фоне декомпенсации углеводного обмена отмечено появление гематомы на внутренней поверхности левого бедра после травмы (удар мячом во время игры в футбол). В дальнейшем появилась зона мышечной атрофии (минус ткань) и гиперпигментации кожи. В настоящее время на фоне регулярных физических нагрузок отмечено некоторое снижение выраженности атрофии.

В последнее время колебания гликемии от 4 до 15 и более ммоль/л, контроль гликемии до 5 раз в сутки, дневник самоконтроля девочка ведет, подсчету хлебных единиц обучена. Коррекция инсулинотерапии не проводится. Инсулинотерапия на момент поступления: Апидра + Детемир в суточной дозе 33 Ед (0,77 Ед/кг/сут).

В ФГБУ ЭНЦ поступила повторно с целью коррекции терапии, скрининга осложнений и определе-

ния дальнейшей тактики ведения в отношении имеющихся кожных изменений.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Физикальное обследование. Рост 149 см. (SDS $-0,98$). Масса тела 42,8 кг. ИМТ 19,28 кг/м² (SDS $+0,18$).

Кожные покровы обычной окраски, умеренной влажности, патологических высыпаний нет. В местах инъекций (передняя брюшная стенка, плечи) — липодистрофии по гипертрофическому типу. Подкожная жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно.

На внутренней поверхности левого бедра и голени отмечается линейный очаг глубокой атрофии кожи и подкожной клетчатки, переходящей в область индурации. Гиперпигментации кожи, фиброз в области левого коленного сустава в верхней трети голени. Сгибательная контрактура в левом коленном суставе. Сгибание ограничено (см. рисунок, на цв. вклейке).

Лабораторно-инструментальное обследование. HbA_{1c} — 11,7%. СОЭ — 29 мм/ч., дислипидемия. Консультация офтальмолога: OU — осложненная катаракта. Эхографические признаки гепатомегалии и диффузных изменений поджелудочной железы. При трехкратном исследовании мочи (разовая порция) выявлено повышение уровня альбумина до 26—56 мг/л (норма 0—20 мг/л) и соотношения альбумин/креатинин до 5,05—5,7 мг/ммоль (норма 0—3,5 мг/ммоль). Рентгенография коленных суставов: равномерный пороз суставных концов, больше слева, протяженно в диафизах. Асимметрия суставных щелей, больше слева. Суставные поверхности четкие. В трубчатых костях структурных изменений не выявлено. Кортикальный слой четкий.

На основании клинической картины у девочки была заподозрена системная склеродермия, диагноз которой был подтвержден в детском ревматологическом отделении Университетской детской клинической больницы 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова, куда пациентка была переведена для дальнейшего лечения. Диагноз основной: СД1, стадия компенсации. Диабетическая нефропатия в стадии микроальбуминурии. OU — осложненная катаракта.

Диагноз сопутствующий: системная склеродермия, гемиформа с поражением левой нижней конечности, стадия глубокой атрофии и фиброза, периартрит левого коленного сустава, контрактура.

Проведена пульс-терапия солу-медрол 375 мг №3. В дальнейшем — метипред 16 мг/сут, метотрексат 15 мг/нед в комбинации с фолиевой кислотой 1 мг/сут.

За время наблюдения состояние стабильное. Самочувствие улучшилось. При повышении гликемии (максимально до 19,6 ммоль/л) при первом пульсе

глюкокортикоидов проводилась коррекция инсулинотерапии. На фоне проведенного лечения была купирована сгибательная контрактура и улучшено сгибание в коленном суставе. Уплотнения на пораженных участках кожи стали менее выраженными. На момент выписки суточная доза инсулина увеличена на 16 ЕД и составляла 51 ЕД/сут (1,2 ЕД/кг): инсулин Глилизин — 21 ЕД/сут; инсулин Гларгин — 30 ЕД/сут.

Рекомендовано продолжение терапии метипредом, метотрексатом и курсы сосудистых препаратов, а также местная терапия на очаги кожного поражения (актовегин-гель, радевит) под наблюдением ревматолога. В связи с микроальбуминурией рекомендованы также ингибиторы АПФ.

Обсуждение

Термин «склеродерма» — от греческих слов *skleros* (жесткий, твердый) и *derma* (кожа) — используется для описания заболевания, сопровождающегося прогрессирующим уплотнением кожи. Болезнь была известна еще Гиппократу. Однако первое относительно полное ее описание было сделано в 1752 г., а название «склеродермия» применяется с 1836 г. В 1945 г. Р. Гетц [1, 2] начал использовать выражение «прогрессирующий системный склероз», чтобы подчеркнуть поражение всего организма и его прогрессирующий характер. Склеродермия проявляется клинически рядом синдромов [2, 3, 5]. *Кожный синдром* в своей эволюции проходит 3 фазы: воспалительный отек, уплотнение (индурация) и атрофия кожи. Для *мышечно-суставного синдрома* типичны отечность и скованность суставов, артралгии. Вследствие уплотнения кожи формируются сгибательные контрактуры, развиваются теносиновиты. Возможен остеолит ногтевых фаланг, приводящий к укорочению пальцев. Висцеральные поражения могут затрагивать ЖКТ (90% случаев), легкие (70%), сердце (10%), почки (5%). Со стороны *органов пищеварения* отмечаются дисфагия, изжога, тошнота и рвота. Развивается рефлюкс-эзофагит, усугубляющийся образованием язв и стриктур пищевода. *Поражение легких* может прояв-

ляться пневмофиброзом и легочной гипертензией. *Почечный синдром* чаще протекает в форме латентной нефропатии с умеренными функциональными нарушениями. Однако у ряда больных в первое пятилетие от дебюта заболевания развивается «острая склеродермическая почка» — гиперренинемия, злокачественная артериальная гипертензия, тромбоцитопения и гемолитическая анемия.

Американской коллегией ревматологов разработаны критерии диагноза системной склеродермии. Среди них выделяют большой критерий (проксимальная склеродермия — уплотнение кожи кистей рук, конечностей, лица и туловища) и малые (склеродактилия, дигитальные рубчики, двусторонний пневмофиброз). При выявлении двух малых или одного большого признака клинический диагноз можно считать подтвержденным.

Заключение

В литературе существуют единичные случаи описания сочетания склеродермии с другими аутоиммунными заболеваниями, в том числе с СД1 у детей и подростков. Чаще системная склеродермия встречается у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [3–5]. Регулярный и грамотный самоконтроль, использование современных аналогов инсулина ультракороткого и пролонгированного действия, адекватная коррекция доз инсулина позволяют проводить необходимую патогенетическую иммуносупрессивную терапию без ухудшения показателей гликемии.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, о которых следует сообщить.

Согласие пациентов. Пациентка и ее законные представители дали письменное согласие на публикацию медицинской информации в журнале.

Благодарности. Авторы выражают благодарность профессору Н.С. Подчерняевой (ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия).

Участие авторов: все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия. В кн.: *ревматология: национальное руководство*. / Под ред. Насонова Е.Л., Насоновой В.А. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. — С. 447–467. [Guseva NG. *Sistemnaya sklerodermiya*. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: natsional'noe rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008;447-467. (In Russ.)].
2. Гусева Н.Г. Системная склеродермия и склеродермическая группа болезней. // *РМЖ*. — 2000. — Т. 8. — № 9. — С. 383–387. [Guseva NG. *Sistemnaya sklerodermiya i sklerodermicheskaya gruppy bolezney*. *RMJ*. 2000;8(9):383-387. (In Russ.)].
3. Невская Т.А., Гусева Н.Г. Псевдосклеродермический синдром при сахарном диабете. // *Научно-практическая ревматология*. — 2001. — № 5. — С. 79–84. [Nevskaya TA, Guseva NG. *Pseudosclerodermal syndrome in diabetes mellitus*. *Science Practical rheumatology*. 2001;(5):79-84. (In Russ.)].
4. Tseng CC, Chang SJ, Tsai WC, et al. Reduced incidence of type 1 diabetes and type 2 diabetes in systemic sclerosis: a nationwide cohort study. *Joint Bone Spine*. 2016;83(3):307-313. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.06.017
5. Zeglauoi H, Landolsi H, Mankai A, et al. Type 1 diabetes mellitus, celiac disease, systemic lupus erythematosus and systemic scleroderma in a 15-year-old girl. *Rheumatol Int*. 2010;30(6):793-795. doi: 10.1007/s00296-009-0988-2

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Титович Елена Витальевна — к.м.н. [Elena V. Titovich, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036, Russia]; телефон: +7 (499) 124-02-66; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7821-3979>; eLibrary SPIN: 7994-0797, e-mail: lenatitovich@mail.ru;

Андрианова Екатерина Андреевна — к.м.н. [Ekaterina A. Andrianova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6611-8170>; eLibrary SPIN: 7496-4580, e-mail: katandr13@list.ru;

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 17.03.2017. Одобрена к публикации: 26.03.2018.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Титович Е.В., Андрианова Е.А. Случай сочетания сахарного диабета 1-го типа и системной склеродермии у девочки 13 лет. // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — № 4. — С. 231-234. doi: 10.14341/probl8600

TO CITE THIS ARTICLE:

Titovich EV, Andrianova EA. Case of a combination of two autoimmune diseases type 1 diabetes mellitus and a systemic scleroderma in a 13-year-old girl. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(4):231-234. doi: 10.14341/probl8600



Линейный очаг глубокой атрофии кожи и подкожной клетчатки, переходящей в область индурации, на внутренней поверхности левого бедра и голени.