

А.Е. Шкляев¹, Е.А. Семёновых*¹, Л.В. Иванова², А.Н. Ведёхина²

¹ — ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России», Ижевск, Россия

² — БУЗ УР «Республиканский клинико-диагностический центр МЗ УР», ревматологическое отделение, Ижевск, Россия

СИНДРОМ ЛЕФГРЕНА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

A.E. Shklyayev¹, E.A. Semenyukh*¹, L.V. Ivanova², A.N. Vedekhina².

¹ — Izhevsk state medical Academy, Izhevsk, Russia

² — Republican Clinical Diagnostic Center, Department of Rheumatology, Izhevsk, Russia

LOFGREN'S SYNDROME: CLINICAL CASE

Резюме

Саркоидоз — воспалительное заболевание, характеризующееся формированием неказеозных гранул в различных органах и тканях. Клинические проявления саркоидоза определяются числом пораженных органов, степенью их структурно-функциональных нарушений и выраженностью общевоспалительных симптомов. В статье представлено клиническое наблюдение одной из форм саркоидоза — синдрома Лефгрена, характеризующегося триадой: внутригрудная лимфаденопатия, острый артрит и узловатая эритема. Диагноз подтвержден гистологически. Медикаментозная терапия помогла добиться регресса проявлений острого воспалительного процесса, вызванного саркоидозом и улучшить самочувствие больного. Авторы подчеркивают, что не рекомендуют широкое применение системных глюкокортикостероидов у пациентов с данной патологией, так как их использование может быть ассоциировано с рецидивирующим течением заболевания.

Ключевые слова: синдром Лефгрена, саркоидоз, острый артрит

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 28.03.2019 г.

Принята к публикации 08.07.2019 г.

Для цитирования: Шкляев А.Е., Семёновых Е.А., Иванова Л.В. и др. СИНДРОМ ЛЕФГРЕНА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(4): 308-312. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-308-312

Abstract

Sarcoidosis is an inflammatory disease characterized by the formation of non-caseating granulomas in various organs and tissues. The clinical signs of sarcoidosis are determined by the number of affected organs, the degree of their structural and functional impairment, and the severity of inflammatory symptoms. The article presents a clinical observation of one of the forms of sarcoidosis — Lofgren's syndrome, which is characterized by a triad of intrathoracic lymphadenopathy, acute arthritis and erythema nodosum. The diagnosis was confirmed histologically. Under the prescribed treatment, signs of acute inflammation reversed and the patient's state improved. The authors emphasize that they do not recommend widespread use of systemic glucocorticosteroids in patients with this disease, since their use may be associated with a relapsing course.

Key words: Lofgren's syndrome, sarcoidosis, acute arthritis

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Source of financing

The authors states that no finding for the study has been received

Article received on 28.03.2019 г.

Accepted for publication on 08.07.2019 г.

For citation: Shklyayev A.E., Semenyukh E.A., Ivanova L.V. et al. LOFGREN'S SYNDROME: CLINICAL CASE. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(4): 308-312. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-308-312

*Контакты: Елизавета Александровна Семёновых, e-mail: odin_kot@list.ru

*Contacts: Elizaveta A. Semenyukh, e-mail: odin_kot@list.ru

Саркоидоз — воспалительное заболевание, характеризующееся формированием неказеозных гранул в различных органах и тканях. Воспалительный процесс модулируется клетками моноцитарно-макрофагальной системы и лимфоцитами и может протекать с различной степенью активности [1].

Клинические проявления саркоидоза определяются числом пораженных органов, степенью их структурно-функциональных нарушений и выраженностью общевоспалительных симптомов. Чаще всего в процесс вовлекаются внутригрудные лимфатические узлы, лёгкие, кожа и глаза. Поражение скелетно-мышечной системы встречается реже. Около 10-15% пациентов с саркоидозом имеют ассоциированную артропатию [2].

Острый саркоидный артрит чаще всего проявляется как часть синдрома Лефгрена, который характеризуется триадой: внутригрудная лимфаденопатия, острый артрит и узловатая эритема. Острый полиартрит преимущественно олигоартикулярный (87%), симметричный (76%) и чаще всего поражает голеностопные суставы (>90%), обычно оба, а также другие более крупные суставы нижних конечностей, в связи с чем его часто ошибочно принимают за реактивный артрит [3]. В качестве примера приводим собственное клиническое наблюдение.

Клинический случай

Пациент Л., 31 год, поступил в клинику 20.08.2018г с жалобами на периодически беспокоящие мигрирующие ноющие боли в голеностопных, коленных, лучезапястных и плюснефаланговых суставах 3-5 пальцев левой стопы, которые отсутствуют утром после пробуждения, усиливаются при движениях, нарастают по интенсивности в течение дня и достигают максимальной интенсивности в первую половину ночи, что является причиной ухудшения ночного сна. Оценка интенсивности болей по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) 5-6 баллов. Утренней скованности не отмечает. Беспокоит также хруст в коленных и правом лучезапястном суставах при движениях, отечность и гипертермия голеностопных суставов. Страдает от болей в поясничном и шейном отделах позвоночника ближе к вечеру, после нагрузок в течение дня. Отмечает повышение температуры тела до 37,4-37,6°C (максимум 38,6°C) к 15:00 после длительной нагрузки на суставы (ходьба), температура нормализуется после приема napроксена и парацетамола. За последний месяц похудел на 3 кг при сохраненном аппетите. Считает себя больным с 01.08.2018г, когда утром после подъема с постели отметил гиперемию, отечность и гипертермию голеностопных суставов с нарастанием болевого синдрома в них. Катаральных явлений, болей в горле не отмечал. На следующий день повысилась температура тела до 37,4°C, появилась инъецированность сосудов склер. Обратил-

ся за помощью по месту медицинского обслуживания 03.08.2018г, наблюдался с диагнозом ОРВИ, получал анаферон, без эффекта.

В связи с инъецированностью сосудов склер направлен на консультацию к офтальмологу, который выставил диагноз: эписклерит обоих глаз. С 06.08.2018г по рекомендации терапевта получал амоксициллин. В анализах от 07.08.2018г: СОЭ 30 мм/ч, лейкоциты $8,4 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $4,19 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 129 г/л, сегментоядерные нейтрофилы 79,1%, лимфоциты 15,6%, моноциты 5,3%, тромбоциты $263 \times 10^9/\text{л}$.

Консультирован ревматологом 08.08.2018г, по рекомендации которого обследован 10.08.2018г: ПЦР на HLA-B27, РПГА на иерсинии, сальмонеллы и шигеллы, ПЦР на хламидии, микоплазмы и уреоплазмы, ИФА на гепатиты В, С, ВИЧ отрицательны; антистрептолизин-О 70,7 Ед/мл, КФК 95 Ед/мл. УЗИ внутренних органов от 10.08.2018г: эхопатологии не выявлено. ЭХО-КГ от 16.08.2018г: размеры камер сердца в пределах нормы, клапанный аппарат без особенностей, сократимость левого желудочка удовлетворительная, фракция выброса 75%. По рекомендации ревматолога принимает napроксен при повышении температуры тела. Состояние без выраженного улучшения, сохраняется субфебрилитет. Госпитализирован планово в ревматологическое отделение 20.08.2018г для обследования и лечения.

Объективно при поступлении: Походка шатающаяся. Положительный симптом бокового сжатия стоп слева. Болезненность при пальпации плюснефаланговых суставов 3-5 пальцев левой стопы. Болезненность при пальпации плантарной фасции обеих стоп, ахилловых сухожилий и точек их прикрепления к пяточным костям. Отечность ахиллова сухожилия слева. Голеностопные суставы: отечные, окружность слева 28 см, справа 27 см, болезненны при пальпации, объем движений сохранен. Коленные суставы: внешне не изменены, болезненность при пальпации в проекции суставной щели слева, объем движений не ограничен, болезненность в подколенных ямках при максимальном сгибании в обоих коленных суставах. Тазобедренные суставы: движения безболезненны, не ограничены. Мелкие суставы кистей внешне не изменены, безболезненны. Кисти в кулак сводит полностью, сила хвата кистей достаточна. Лучезапястные суставы: болезненны, не отечные, симметричные, объем движений сохранен. Локтевые и плечевые суставы безболезненны при пальпации, движения в полном объеме, безболезненны. Болезненности при пальпации паравертебральных точек и остистых отростков не отмечает.

Данные лабораторных и инструментальных исследований

При поступлении: лейкоциты — $7,9 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $4,3 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 130 г/л,

тромбоциты — $476 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 69 мм/ч, АСТ — 15,0 Ед/л, АЛТ — 12,0 Ед/л, общий белок — 85,0 г/л, альбумины — 46,0 г/л, глюкоза — 5,3 ммоль/л, холестерин — 4,9 ммоль/л, натрий — 143,0 ммоль/л, калий — 3,9 ммоль/л, мочевины — 6,4 ммоль/л, мочевины 285 мкмоль/л, креатинин — 82,0 мкмоль/л, билирубин общий — 17,5 мкмоль/л, протромбиновое время — 13,4 сек, ПТИ — 80%, фибриноген — 7,0 г/л, ревматоидный фактор 3,0 Ед/л, Антистрептолизин-О 96,0 Ед/мл. Иммунограмма: IgA — 2,7 г/л, IgM — 0,9 г/л, IgG — 11,6 г/л, С3 — 135,4 мг/дл, С4 — 26,4 мг/дл, ЦИК — 219,3 Ед/мл, прокальцитонин тест отрицательный. Анализ мочи: желтая, прозрачная, относительная плотность — 1030 г/л, белок — 0 г/л, лейкоциты — 0-1 в поле зрения, рН — 6,0.

Клинические признаки поражения суставов обусловили необходимость использовать лучевые методы диагностики. Рентгенография стоп и кистей в прямой проекции от 21.08.2018г: костной патологии не выявлено. Рентгенография сакроилеальных сочленений от 22.08.2018г: убедительных данных за сакроилеит нет, слева субхондральный склероз. Ультразвуковое исследование коленных суставов от 21.08.2018г: признаки двустороннего гонартроза, увеличения количества синовиальной жидкости верхних и бокового заворотов с обеих сторон. Ультразвуковое исследование голеностопных суставов от 22.08.2018г: признаки тендинита боковой связки слева. МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника от 27.08.2018г: Патологии спинного мозга и межпозвоночных дисков пояснично-крестцового отделов позвоночника не выявлено, периневральная арахноидальная киста на уровне S2 позвонка, данных за сакроилеит нет.

В ревматологическом отделении с момента поступления пациент получал нимесулид 100 мг 2 раза в день, с умеренным эффектом: отмечалось уменьшение болевого синдрома, сохранялся стойкий субфебрилитет с периодическим повышением температуры тела до фебрильных цифр. В связи с отсутствием эффекта от приема пероральных НПВП, высокой клинической и лабораторной активностью заболевания пациенту проведены инфузии метилпреднизолона 250 мг внутривенно капельно № 2 (23.08, 24.08.2018г) с хорошим эффектом на период введения: отмечала нормализация температуры тела, не беспокоили боли в суставах, уменьшилась их отечность.

Появившаяся 28.08.2018г на латеральной поверхности правой голени резко болезненная при пальпации узловатая эритема позволила заподозрить синдром Лефгрена. Для обнаружения третьего компонента характерной триады 29.08.2018г была проведена КТ органов грудной полости. Заключение: легкие воздушны. Плотность легочной ткани — 850 НУ. Легочный рисунок незначительно усилен за счет перибронхиального фиброза и интерстиция. Бронхи проходимы, без признаков ло-

кального расширения; стенки бронхов уплотнены. В обоих легких (преимущественно в верхних отделах) визуализируются перилимфатические очаги размерами 2-3 мм, частично сливающиеся между собой. Корни легких структурны, несколько расширены за счет лимфоузлов. Плевра и междолевые щели не изменены. Лимфатические узлы: параортальные, паратрахеальные, бифуркационные, перибронхиальные, бронхопюльмональные увеличены до 12-13 мм по короткой оси. Заключение: КТ — признаки саркоидоза 2 ст., легочно-медиастинальная форма.

С 31.08.2018г в связи с возобновлением болей в суставах, субфебрилитетом, расценёнными, как внелегочные проявления саркоидоза, назначен метилпреднизолон внутрь в дозе 8 мг/сут. Пациент выписан 10.09.2018г с улучшением: значительно уменьшились боли в суставах, спала отечность голеностопных суставов. Сохранялся субфебрилитет. С диагнозом «Саркоидоз 2 стадии. Синдром Лефгрена» направлен в Республиканскую клиническую туберкулезную больницу с целью исключения туберкулезной инфекции и подтверждения диагноза, где была выполнена видеоассистированная торакоскопическая биопсия лимфоузлов средостения. Гистологическое исследование: субтотальное замещение ткани лимфатического узла эпителиоидно-клеточными гранулёмами с гигантскими клетками Пирогова-Лангханса, без признаков некроза, имеют так называемый «штампованный вид». По периферии многих гранулём явления кольцевидного фиброза. Заключение: данная гистокартина в большей степени соответствует саркоидозу.

При выписке пациенту рекомендовано: терапия пероральными глюкокортикоидами и антиоксидантами под наблюдением пульмонолога, наблюдение терапевта по месту жительства, СКТ органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости через 6 месяцев.

Заключение

В представленном клиническом наблюдении молодой человек обратился в клинику с поражением преимущественно голеностопных суставов, что в сочетании с появившейся позднее узловатой эритемой на голени согласуется с данными других авторов. Проспективное когортное исследование пациентов с недавним артритом показало, что наличие симптомов менее двух месяцев, симметричный артрит голеностопных суставов и возраст менее 40 лет имели высокую чувствительность (85%) и специфичность (99%) при саркоидном артрите. Следовательно, следующий шаг в диагностическом поиске у молодого человека с острым, двусторонним артритом голеностопных суставов с или без болезненных красных узелков на голени представляет

собой использование лучевых методов диагностики для выявления внутригрудной лимфаденопатии [4], что и было выполнено у нашего пациента.

Пациент был выписан со значительным улучшением самочувствия, однако использованную тактику лечения не следует рекомендовать для широкого применения. При выборе метода лечения пациента с саркоидозом необходимо осторожно относиться к системным глюкокортикостероидам (СГКС), так как согласно литературным данным, у пациентов с синдромом Лефгрена, получавших СГКС рецидивирующее течение заболевания встречалось на 33,3 % чаще, чем у тех, кто не получал эти препараты [5]. Молодой возраст, острое начало заболевания, наличие синдрома Лефгрена являются благоприятными прогностическими факторами саркоидоза у данного пациента [6].

Список литературы/ References:

1. Терпигорев С.А., Эль Зейн Б.А., Верещагина В.М. и др. Саркоидоз и проблемы его классификации. Вестник Российской академии медицинских наук. 2012; 67(5): 30-37; Terpigorev S.A., El-Zein B.A., Vereshagina V.M., Paleev N.R. et al. Sarcoidosis: problems in classification. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2012; 67(5): 30-37 [In Russian];
2. Ungprasert P., Crowson C.S., Matteson E.L. Clinical Characteristics of Sarcoid Arthropathy: A Population-Based Study. Arthritis Care and Research. 2016; 5: 695-699;
3. Abril A., Cohen M.D. Rheumatologic manifestations of sarcoidosis. Current opinion in rheumatology. 2004; 1: 51-55;
4. Visser H., Vos K., Zanelli E., et al. Sarcoid arthritis: clinical characteristics, diagnostic aspects, and risk factors. Annals of the Rheumatic Diseases. 2002; 6: 499-504;
5. Визель И.Ю., Визель А.А. Особенности состояния больных саркоидозом с синдромом Лефгрена при их выявлении и при различных вариантах лечения и наблюдения. Практическая пульмонология. 2016; 1: 44-49; Vigel I.Yu., Vigel A.A. Features of the condition of patients with sarcoidosis with Lefgren's syndrome when they are detected and with various treatment and observation options. Practical pulmonology 2016; 1: 44-49;
6. Чучалин А.Г., Визель А.А., Илькович М.М. и др. Диагностика и лечение саркоидоза: резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций (Часть II. Диагностика, лечение, прогноз). Вестник современной клинической медицины. 2014; 7(5): 73-80; Chuchalin A.G., Vigel A.A., Ilkovich M.M. et al. Diagnosis and treatment of sarcoidosis: summary of federal conciliative clinical recommendations (Part II. Diagnosis, Treatment, Prognosis). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2014; 7(5): 73-80 [In Russian].

Зав. кафедрой фтизиопульмонологии
Казанского государственного медицинского университета,
доктор мед. наук, профессор Визель А.А.

КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ «СИНДРОМ ЛЕФГРЕНА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ»

Комментарий, написанный после прочтения статьи, может показаться негативным и излишне строгим. Но это далеко не так. Цель комментария — рассмотреть логику действий для того, чтобы в подобных случаях врач руководствовался современными знаниями о саркоидозе. В России издана серия монографий по саркоидозу, подготовлены национальные клинические рекомендации, где достаточно чётко представлены алгоритмы диагностики и лечения этого заболевания. Но в условиях реальной клинической практики ведение больных саркоидозом проходит не исходя из этих положений, а на основании интуиции врача, встретившегося с таким пациентом.

Представленный случай представляет большой практический интерес по ряду причин. Во-первых, за последние годы возросло число случаев саркоидоза (вероятно, как за счёт реального роста, так и за

счёт улучшения диагностики). Во-вторых, клинические проявления саркоидоза очень многообразны, и среди них острые формы — синдром Лефгрена и синдром Хеерфордта-Вальденстрёма — сопровождаются наибольшими диагностическими и лечебными заблуждениями, и в-третьих — отношение к применению системных глюкокортикостероидов в ревматологии и в лечении саркоидоза неравнозначно и имеет различные последствия.

Диагностический путь, который прошёл пациент в данном наблюдении, как и последовательность применения лекарственных средств, достаточно типичны.

Как отмечено в наблюдении, до постановки первого диагноза пациент уже принимал напроксен и парацетамол в связи с суставным синдромом, и достигал облегчения состояния.

Первым диагнозом стала ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция. При этом авторы отметили, что у больного не было катаральных явлений, боли в горле, ринита, кашля, то есть респираторных симптомов не было. Симптомокомплекс включал в себя субфебрильную температуру, суставной синдром и инъектированность сосудов склер. Больному был назначен анаферон — препарат, симулирующий гуморальный и клеточный иммунный ответ, влияющий на систему эндогенных интерферонов и сопряжённых с ними цитокинов, индуцирующий образование эндогенных «ранних» интерферонов. Авторы отметили, что клинического ответа — улучшения состояния — на это лечение не последовало. Следует заметить, что описанный механизм действия этого иммуномодулятора отчасти совпадает с этапами патогенеза саркоидоза. В литературе многократно описана саркоидная реакция у больных, получающих интерфероны. Не исключено, что применение иммуномодулятора могло сыграть негативную роль в дальнейшем прогрессировании симптомов.

Назначение офтальмологом аминопенициллина в связи с диагностированным эписклеритом соответствовало, вероятно, алгоритмам действий в практике глазных болезней. Эффект препарата в описании случая не представлен. Какого-либо влияния на течение саркоидоза амоксициллин оказать не мог. По крайней мере, в литературе нет данных о влиянии аминопенициллинов на течение саркоидоза.

На следующем этапе ревматолог тщательно обследовал пациента по многим направлениям, кроме респираторного и фтизиатрического. В отношении назначенного нимесулида представлена противоречивая информация. Отмечено, что препарат обеспечил уменьшение болевого синдрома, но не устранил подъёма температуры тела. В ревматологической клинике оценили эти изменения, как отсутствие эффекта и, не проводя дальнейших исследований (той же флюорографии, как минимум, поиска инфекционной причины лихорадки), больному были назначены системные глюкокортикостероиды внутривенно в высокой дозировке. Возникает вопрос: каковы показания к внутривенному введению больному, способному принимать препараты per os? Почему до назначения такой сильной иммуносупрессивной терапии не было проведено лучевое исследование лёгких госпитализируемому температурающему пациенту?

Авторы оценивают эффект стероидов, как быстрый и положительный — исчезла артралгия, нормализовалась температура. Но через 4 дня после двух

вливаний метилпреднизолона у больного возникла узловатая эритема. То есть стероиды не абортировали патологический процесс. Появление узловатой эритемы навело врачей на мысль о синдроме Лёфгрена и была проведена рентгеновская компьютерная томография, выявлена внутригрудная лимфаденопатия и ограниченная диссеминация. Пациенту вновь назначен системный глюкокортикостероид. На фоне этой иммуносупрессивной терапии пациент был направлен в противотуберкулёзное учреждение для проведения видеоассистированной торакоскопической биопсии. Возникает вопрос, была ли возможность такого больного направить на биопсию в нетуберкулёзное учреждение, не подвергая его неоправданному риску инфицирования? Если изначально шла речь о диагнозе саркоидоз, то направление его в противотуберкулёзное учреждение не логично, VIII группа диспансерного наблюдения больных саркоидозом в противотуберкулёзных учреждениях была упразднена в России в 2002 году. Если было подозрение на туберкулёзную природу поражения, то почему были назначены системные стероиды без начального фтизиатрического обследования? Никаких сведений о проведении кожных туберкулиновых проб или ПЦР-диагностики до назначения гормонов в описании случая мы не находим.

Последующая рекомендация длительного применения системных глюкокортикостероидов соответствует положениям международного соглашения 1999 года (Statement on sarcoidosis) и Российским клиническим рекомендациям, поскольку только длительное применение преднизолона или его аналогов позволяет достичь излечения или стойкой ремиссии. Но те же документы не относят синдром Лёфгрена к показаниям к стероидной терапии. Рекомендация последующего контрольного обследования через 6 месяцев также не соответствует этим документам. Необходима ранняя (3 месяца) оценка эффекта гормональной терапии, чтобы в случае отсутствия эффекта перейти на альтернативные препараты, не подвергая риску развития синдрома Иценко-Кушинга и других последствий длительного применения гормонов коры надпочечников.

Представленный случай имеет большую практическую значимость, следует выразить благодарность авторам за его описание. Публикация свидетельствует о необходимости повышения знаний о саркоидозе у врачей различных специальностей. Это приобретает особое звучание в настоящее время, когда основным руководящим документом для врачей становятся клинические рекомендации.