Первичная гипертрофическая остеоартропатия

Е.Л. Трисветова

УО «Белорусский государственный медицинский университет»
220116, Республика Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, д. 83

Belarusian State Medical University
220116, Republic of Belarus, Minsk, Dzerzhinsky Ave., 83

Контакты: Трисветова Евгения Леонидовна; **trisvet-47@mail.ru**

Contact: Trisvetova E. L. **trisvet-47@mail.ru**

Поступила: 08.05.2019

Представлены сведения о редком наследственном заболевании – первичной гипертрофической остеоартропатии с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным наследованием. Генетическая гетерогенность обусловливает клинический полиморфизм симптомов, появляющихся в детском и подростковом возрасте. Дифференциальную диагностику необходимо проводить со вторичной гипертрофической остеоартропатией, встречающейся в 90% случаев и ассоциированной со злокачественными новообразованиями, ревматическими болезнями и другими заболеваниями. Важное значение отводится рентгенологическим признакам, позволяющим уточнить локализацию, протяженность и характер поражения костей. Специфическое лечение заболевания отсутствует.

Ключевые слова: гипертрофическая остеоартропатия, первичная, вторичная, диагностика, дифференциальная диагностика

Для цитирования: Трисветова ЕЛ. Первичная гипертрофическая остеоартропатия. Научно-практическая ревматология 2020;58(5):544–549.

PRIMARY HYPERTROPHIC OSTEOARTHROPATHY

Evgenia L. Trisvetova

The article presents information about a rare hereditary disease – primary hypertrophic osteoarthropathy with autosomal dominant and autosomal recessive inheritance. Genetic heterogeneity is responsible for the clinical polymorphism of symptoms that appear in childhood and adolescence. Differential diagnosis should be carried out with secondary hypertrophic osteoarthropathy, which occurs in 90% of cases and is associated with malignant neoplasms, rheumatic diseases and other diseases. X-ray signs are of great importance to clarify the localization, extent and nature of bone lesions. There is no specific treatment for the disease.

Keywords: hypertrophic osteoarthropathy, primary, secondary, diagnosis, differential diagnosis

For citation: Trisvetova E. L. Primary hypertrophic osteoarthropathy. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice 2020;58(5):544–549 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-544-549

Первичная гипертрофическая остеоартропатия (ПГО) – заболевание, характеризующееся патологическим разрастанием кожи и периостальных тканей, изменением дистальных фаланг пальцев рук и/или ног, синовитом [1]. ПГО относится к редким наследственным заболеваниям, обусловленным генетическими дефектами в метаболическом пути простагландина Е2 (ПГЕ2), с предполагаемым нарушением катаболизма ПГЕ2 и повышением его уровня в крови, моче и тканях организма [1]. Генетическая гетерогенность заболевания вызывает широкий спектр клинических проявлений, среди которых основными являются изменения кожи и скелета, а критериями диагностики – пахидермия, утолщение дистальных отделов ногтевых фаланг пальцев (digital clubbing), невоспалительный выпот в крупных суставах и периостоз трубчатых костей. Частым основанием обращения к врачу являются боли в суставах или костях, напоминающие ревматические болезни, эндокринопатии. Дифференциальную диагностику ПГО проводят с хроническими воспалительными ревматическими заболеваниями, прогрессирующей диафизиарной дисплазией, гипервитаминозом А, акромегалией, тиреоидной акропахией, побочным действием вориконазола, вторичной гипертрофической остеоартропатией (ВГО), возникающей при многих заболеваниях внутренних органов.

Гипертрофическая остеоартропатия – описана впервые в XIX веке французским невропатологом P. Marie (1890 г.) и австрийским терапевтом E. Bamberger (1891 г.) у пациентов с тяжелыми болезнями легких и сердца, вместе с тем изменения концевых фаланг пальцев в виде «барабанных палочек» известны со времен Гиппократа [2].

Клиническая картина ПГО (синонимы: пахидермопериостоз, идиопатическая или гипертрофическая остеоартропатия, синдром Турена – Соланта – Голе и т.п.) описана немецким врачом N. Friedreich в 1868 г., дополнена французскими дерматологами A. Touraine G. Solente, L. Gole в 1935 г. Термин «синдром Мари – Бамбергера» (Bamberger – Marie), или «Пьера Мари – Бамбергера» (Pierre Marie – Bamberger) используют для обозначения ПГО и ВГО (табл. 1).

Распространенность

ПГО встречается в 3–5% всех случаев гипертрофической остеоартропатии, ВГО диагностируют в 95–97% случаев. Изредка гипертрофическая остеоартропатия задолго (за 6–20 лет) предшествует заболеванию, при котором она является вторичной [2]. Распространенность ПГО неизвестна, по мнению Z. Jajic и соавт., она составляет 0,16% с соотношением мужчин и женщин 7–9:1 [4, 5].

Этиология и патогенез

Существует несколько теорий развития заболевания [2]. Считается, что его возникновение может быть связано с:

- изменением функции легких при легочной гипертензии;
- повышением уровня фактора роста фибробластов (за счет увеличения синтеза или нарушения элиминации);
- высоким уровнем антигена фактора Виллебранда в плазме крови;

Таблица 1. Номенклатура утолщения дистальных фаланг пальцев и гипертрофической остеоартропатии [3, адаптировано]

Состояние	Синонимы и эпонимы
Утолщение концевых фаланг пальцев (Clubbing)	Пальцы Гиппократа, пальцы в виде «барабанных палочек», акропахия
Гипертрофическая остеоартропатия	Синдром Bamberger – Marie, синдром Pierre Marie – Bamberger, акропахия
Первичная гипертрофическая остеоартропатия	Идиопатическая гипертрофическая остеоартропатия, пахидермопериостоз, синдром Touraine – Solente – Gole, синдром Friedrich – Erb – Arnold
Вторичная гипертрофическая остеоартропатия	Гипертрофическая легочная остеоартропатия (в случае легочной причины), синдром Bamberger – Marie, синдром Pierre Marie – Bamberger

- мутациями в гене *HGPD, (15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase),* из-за которых нарушается метаболизм ПГЕ2;

- избыточным уровнем сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), обусловленным гипоксией.

В настоящее время ПГО рассматривается как наследственное заболевание, в большинстве случаев с аутосомно-доминантным наследованием с разной степенью экспрессивности и пенетрантности и семейной агрегацией у 25–38% пациентов [6]. Выявлена гетерогенность ПГО-мутации в двух генах (*HPGD* и *SLCO2A1*), ответственных за развитие заболевания. Мутации в гене *HPGD (HPGD;* OMIM 601688*),* кодирующем NAD+зависимую 15-гидроксипростагландин дегидрогеназу – фермент, участвующий в катаболизме ПГЕ2, приводят к повышению его уровня и экспрессии СЭФР. В результате стимулируется костное ремоделирование и синтез соединительной ткани (изменяется экспрессия структурных генов внеклеточного матрикса: аггрекана, версикана, коллагенов типа I и II), обусловливающих основные клинические проявления [6]. Мутации в гене *SLCO2A1 (SLCO2A1;* OMIM 601460), выявленные в корейской, китайской и японской популяции, изменяют синтез трансмембранного транспортера ПГЕ2 [7, 8].

Катаболизм ПГЕ2 включает две стадии: избирательное поглощение через плазматическую мембрану с участием гена *SLCO2A1* и внутри клетки – с участием гена *HPGD*. Молекулярно-генетические исследования показали два типа наследования ПГО: аутосомно-доминантный (*PHOAD*; OMIM 167100) встречается в 54,4% случаев [8]; аутосомно-рецессивный, тип 1 (PHOAR1; OMIM 259100) из-за мутации в гене *HPGD;* аутосомно-рецессивный, тип 2 (PHOAR2*;* OMIM 614441) вследствие мутации в гене *SLCO2A1* (табл. 2) [8].

Предложены две гипотезы патогенеза ПГО: нейрогенная и гуморальная. Нейрогенная объясняет изменения в костях скелета и коже повышенной активностью парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Она основана на предположении, что вследствие избыточного влияния блуждающего нерва расширяются сосуды и увеличивается кровоток в конечностях [9]. Согласно гуморальной теории, клинические симптомы заболевания формируются под влиянием на молекулярном уровне цитокинов и факторов роста, включая тромбоцитарный фактор роста, ПГЕ2 и СЭФР [10].

Основная роль ПГЕ2 в развитии клинических симптомов реализуется за счет аутокринных и паракринных механизмов с инициацией ряда сигнальных путей при связывании с различными рецепторами. При обеих формах ПГО наблюдается повышение уровня циркулирующего ПГЕ2 на фоне его усиленного катаболизма [9, 11].

Манифестация и тяжесть клинических симптомов ПГО зависят от характера и комбинации мутаций, которые обусловливают различную концентрацию ПГЕ2 в сыворотке крови, моче и тканях. При этом у пациентов с мутациями в генах *HPGD* и *SLCO2A1* уровни ПГЕ2 и его метаболита ПГЕ-М в моче существенно выше, чем у больных с мутацией в гене *SLCO2A1* [7].

W. Seifert и соавт. [11] наблюдали позднее появление симптомов ПГО у пациентов с гомозиготными мутациями в гене *SLCO2A1.* Изменения дистальных фаланг пальцев возникали в период полового созревания, пахидермия – после пубертатного периода. Вместе с тем авторы отметили, что поражение суставов и пахидермия у людей с гомозиготными мутациями *SLCO2A1* были более выраженными по сравнению с людьми с гомозиготными или сложными гетерозиготными мутациями *HPDG.* Полагают C. P. Diggle и соавт. утверждали, что периостоз наблюдается в обеих группах, однако акроостеолиз более выражен при мутации в гене *HPGD*, а миелофиброз возникает при двуаллельных мутациях в гене *SLCO2A1*, но не с *HPGD* [9, 12].

Классификация

Описаны три клинические формы ПГО: полная форма с периостозом и пахидермией, неполная форма без пахидермии и фрустирующая форма с пахидермией и минимальными скелетными изменениями. Неполная форма заболевания является наиболее распространенной. Диагностика при полной форме с характерным поражением трубчатых костей и кожи, открытым артериальным протоком не вызывает затруднений, при неполной и особенно фрустирующей форме необходимо молекулярно-генетическое подтверждение диагноза и наличие одного или нескольких гистологических признаков пахидермии (отек кожи, отложение муцина, дегенерация эластических волокон, гиперплазия сальных желез и фиброз кожи).

Клиническая картина

Заболевание начинается в возрасте до 1 года или в пубертатный период, далее в течение 5–10 лет кожные и костные изменения прогрессируют и на протяжении всей

Таблица 2. Фенотип, наследование и локализация мутаций в генах при первичной гипертрофической остеоартропатии

Локализация на хромосоме	Фенотип	Наследование	Фенотип в OMIM	Ген
Не определена	Гипертрофическая остеоартропатия, первичная	Аутосомно-доминантное	167100	*PHOAD*
4q34.1	Гипертрофическая остеоартропатия, первичная 1	Аутосомно-рецессивное	259100	*HPGD*
4q34.1	Краниоостеоартропатия	Аутосомно-рецессивное	259100	*HPGD*
3q22.1-q22.2	Гипертрофическая остеоартропатия, первичная 2	Аутосомно-рецессивное	614441	*SLCO2A1*

жизни человека не исчезают, или, в редких случаях, нарастают [13, 14].

Маленьким детям с измененными болезненными суставами, открытым артериальным протоком, поздним закрытием родничков, широкими швами на черепе со вставочными костями необходимо выполнить молекулярно-генетическое исследование для исключения или подтверждения диагноза ПГО. Периостоз, пахидермия, деформация дистальных отделов пальцев не успевают развиться в раннем детском возрасте [15].

ПГО может протекать малосимптомно – отсутствуют конкретные жалобы пациента, изменения пальцев в виде «барабанных палочек» врачи диагностируют при обращении по поводу других заболеваний. Первыми симптомами могут быть жжение или боли в дистальных отделах трубчатых костей конечностей, кончиках пальцев, выпот в крупных суставах [2].

В случае развития ПГО в раннем детстве выявляют открытый артериальный проток (в 25% случаев при наличии мутации в гене *HPGD* и в 0,5% в общей популяции), связанный у новорожденного с отсутствием быстрого снижения уровня ПГЕ2 после появления легочного дыхания, а также дефекты швов черепа (широкие швы из-за позднего закрытия родничков, вставочные кости) [5, 8].

Костные изменения дистальных отделов фаланг пальцев встречаются в виде гипертрофических и реже – остеолитических нарушений. Гипертрофические нарушения обусловлены асептическим воспалением с развитием интерстициального отека капиллярного ложа, пролиферацией капилляров, повышенным разрастанием соединительной ткани с избыточным накоплением коллагеновых волокон [5, 14]. При микроскопическом исследовании определяют лимфоцитарные инфильтраты, являющиеся признаком воспалительных изменений, большое количество артерио-венозных анастомозов, увеличение толщины сосудистой стенки, в клетках сосудистого эндотелия выявляются везикулы (тельца Weibel – Palade), содержащие фактор фон Виллебранда, Р-селектин, эндотелин-1 и другие белки, указывающие на повышение активности эндотелия в результате повреждения тканей. Акроостеолиз отмечают при формировании «барабанных палочек» в детском возрасте в 78% случаев, часто при ВГО (при врожденных «синих» пороках сердца) [2, 13, 15].

Формирование пальцев в виде «барабанных палочек» проходит 4 этапа: флюктуация и размягчение ногтя с признаками «покачивания», увеличение угла между ногтевой пластиной и дорсальной поверхностью дистальной фаланги более 160°, увеличение выпуклости ногтей, повышение местной температуры и потливости, появление глянцевого блеска ногтей и прилегающей кожи с продольной исчерченностью ногтевой пластины [15].

Клинические проявления суставного синдрома вариабельны: от легких артралгий до интенсивных болей в суставах запястья, лучезапястных, локтевых, голеностопных и коленных суставах. Объем движений в пораженных часто симметричных суставах ограничен, возможно появление выпота в крупных суставах (коленных, голеностопных, лучезапястных), контрактур. При пункции сустава извлекают жидкость не воспалительного характера с содержанием клеток <500 в 1 мкл [16].

Кожные проявления – пахидермия – отличаются разнообразием и встречаются при полной форме ПГО: утолщение кожи лица – огрубение и глубокие борозды на лице («львиное» лицо), утолщение кожи тыльной поверхности кистей, акне, себорея, экзема, фолликулит, ладонно-подошвенный гипергидроз. Из-за толстых складок в надбровной области появляется двусторонний блефароптоз, складчатость кожи головы (cutis verticis gyrata), придающие вид «головы бульдога». Утолщение кожи рук и ног происходит без складок, цилиндрическую деформацию ног сравнивают с ногами слона [2, 17].

Нередко при инструментальном исследовании диагностируют язву желудка, протекающую малосимптомно [2].

Инструментальная диагностика

Рентгенологическое исследование относится к информативным методам, позволяющим диагностировать малосимптомное течение заболевания. Ремоделирование костей пальцев конечностей при длительном течении заболевания изредка приводит к костной резорбции – акроостеолизу, определяемому при рентгенологическом исследовании [3].

К основным рентгенологическим признакам ПГО относится периостоз, который проявляется формированием новой костной ткани симметрично вдоль трубчатых костей с участием эпифизов и обязательным вовлечением большеберцовых костей [18]. Выделяют поэтапное прогрессирование рентгенологических изменений: увеличение количества пораженных костей, протяженности поражения каждой кости и формы периостальной реакции.

В легких случаях отмечают поражение голеней, в основном малоберцовых костей. Периостоз ограничен диафизом и выглядит дополнительной линейной многослойной тенью, увеличивая окружность кости без изменения формы. При умеренном поражении периостоз распространяется на эпифизы костей и представлен многослойной ламинированной тенью. В тяжелых случаях патологические изменения определяют во всех трубчатых костях, вовлекаются диафизы и метафизы, периостоз выглядит как тень неправильной конфигурации [19]. Тяжесть периостоза зависит от длительности заболевания и не различается при первичном или вторичном процессе.

Прогрессирование изменений происходит в проксимальном направлении с поражением метафизов, в патологический процесс вовлекаются малоберцовые, бедренные, лучевые, локтевые, плечевые кости, возможно вовлечение ключиц, костей запястья и плюсны. Периостальная реакция определяется как сплошная, линейная, плотная или слоистая [3].

Периостоз обусловлен неоангиогенезом, отеком и пролиферацией остеобластов в дистальных отделах трубчатых костей с избыточным образованием соединительной ткани и субпериостальным отеком, приподнимающим надкостницу. Далее происходит депонирование новой остеоидной матрицы под надкостницу и формируется новая кость. Дистальные отделы трубчатых костей оказываются в «муфтах» из новой костной ткани [2].

Формирование новой костной ткани сопровождается жжением, нарушением чувствительности в дистальных отделах конечностей, скованностью кистей или стоп, потливостью ладоней и стоп [9].

В редких случаях исследователи отмечают также изменения коротких и плоских костей и окостенение связок и межкостных мембран [3, 12].

Наряду с периостальными изменениями появляются признаки вовлечения в патологический процесс

синовиальных оболочек – утолщение и «слоистость». При гистологическом исследовании синовиальной оболочки определяют отек, гиперплазию медии субсиновиальных сосудов, лимфоплазмоцитарную инфильтрацию, редко – полиморфноядерные лейкоциты [10].

При рентгенологическом исследовании суставов выявляют выпот в полости сустава, редко сужение суставной щели, возможно появление околосуставных эрозий, в более поздний период – признаки остеоартрита. Исследователи отмечают поражение осевого скелета – спондилолистез, сужение межпозвоночных пространств [3].

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявляют периостальную реакцию с интенсивностью сигнала от низкой до промежуточной на Т1-взвешенных изображениях и низкую интенсивность сигнала на Т2-взвешенных изображениях. В мягких тканях определяют реактивные изменения, отек мышц или фасций. МРТ позволяет выявить выпот в полости суставов [20].

При сцинтиграфическом исследовании с технецием 99m определяют повышенное поглощение радиоизотопа в надкостнице дистальных отделов трубчатых костей, известное как симптом «колеи», вдоль кортикальных краев диафиза и метафиза. Сканирование костей – чувствительный метод для определения степени выраженности изменений при ПГО. Одностороннее поражение костей конечности характерно для локализованной формы ВГО [21].

При позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с изотопом 18F-фтордезоксиглюкозы выявляются симметричные гиперметаболические нарушения вдоль длинных трубчатых костей нижних конечностей [22].

Лабораторная диагностика

В настоящее время не предложено ни одного специфического лабораторного исследования для диагностики ПГО [2]. В результатах лабораторных исследований как неспецифический и необязательный признак отмечают повышенный уровень маркеров костной ткани – щелочной фосфатазы, остеокальцина или аминоконцевого пропептида проколлагена типа 1.

Морфологическое исследование кожи и сосудов

Пахидермия характеризуется значительным увеличением фибриллярных структур дермы и подкожной клетчатки с врастанием волокнистой соединительной ткани в нижележащие ткани и их уплотнением. Эпидермис не изменен, увеличение толщины дермы происходит за счет роста коллагеновых и эластиновых волокон, обусловленного пролиферацией фибробластов, и появления небольших очагов периваскулярных и перифолликулярных лимфогистиоцитарных инфильтратов. К признакам фолликулита относят расширение остии волосяных фолликулов за счет повышенного скопления роговых масс. Количество потовых и сальных желез значительно увеличивается, развивается гипертрофия или гиперплазия железистых клеток [15, 17].

Патологические изменения в виде фиброза стенки определяют при исследовании сосудов всех типов, в некоторых случаях патологические изменения находят в сосудистой стенке внутренних органов [17].

Дифференциальный диагноз

Клинические проявления ПГО нередко имитируют признаки ревматических заболеваний.

К ревматическим заболеваниям, мимикрирующим или ассоциированным с гипертрофической остеоартропатией, относят ревматоидный артрит, системную красную волчанку, ювенильный артрит, анкилозирующий спондилит, остеоартрит, стероидную миопатию [23–28]. Клинический диагноз основывается на комплексе симптомов, характерных для ревматического заболевания, иммунологических и лабораторных тестах, рентгенологических и сцинтиграфических признаках, эффективности начального лечения глюкокортикоидами или другой этиопатогенетической терапии.

Учитывая начало ГПО в детском или пубертатном периоде, необходимо проводить дифференциальную диагностику с другими заболеваниями: наследственными – прогрессирующей диафизиарной дисплазией, акромегалией, мультифокальным остеомиелитом, травмами, полученными в результате жестокого обращения с ребенком, новообразованиями с поражением костей (саркома Ewing, лейкоз и т. п.) [3]. В диагностике заболеваний учитывают социально-бытовые факторы, наследственность, результаты лабораторных тестов (общий анализ крови, определение уровня СРБ, функции печени, почек и т. п.). Важным этапом диагностики является исследование внутренних органов и рентгенологическое исследование костей.

Прогрессирующая диафизарная дисплазия (болезнь Camurati – Engelmann) – редкое аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся в детском возрасте болями в костях конечностей, прогрессирующей мышечной усталостью и атрофией мышц, нарушением походки и симметричным утолщением кортикального слоя длинных трубчатых костей. Заболевание появляется в возрасте 3–4 лет, кортикальные нарушения вначале не симметричные, участки поражения чередуются с не измененными. С возрастом гиперостоз становится симметричным генерализованным, диафизы длинных трубчатых костей расширены за счет эндостального и периостального образования новой кости, дефигурация определяется визуально и при пальпации, появляются контрактуры в коленных и тазобедренных суставах. В патологический процесс не вовлекаются метафизы и эпифизы костей. При прогрессировании заболевания развивается склероз основания черепа, вследствие которого происходит сдавление черепных нервов, приводящее к потере зрения или слуха. При сцинтиграфии костей повышенное накопление изотопа отмечают в утолщенном кортикальном слое [29].

Акромегалия относится к заболеваниям, вызванным нарушением функции передней доли гипофиза. Проявляется клинически увеличением размеров и утолщением костей лица, черепа, конечностей, появлением прогнатизма. Пациенты отмечают головные боли, утомляемость, снижение интеллектуальных способностей, артралгии в крупных суставах, повышение артериального давления, потливость, гиперпигментацию кожи в складках, изменение голоса. Диагностируют заболевание по внешним признакам, наличию синдрома карпального канала, появлению обструктивного апноэ сна, при лабораторном исследовании определяют повышение уровня соматотропного гормона, положительный оральный тест на толерантность к глюкозе, гиперкальциурию. Нередко рентгенологически диагностируют опухоль гипофиза [2].

Тиреоидная акропахия – редкое аутоиммунное заболевание, развивающееся у пациентов с токсическим зобом и гипер-, эу- или гипотиреозом. Клиническими признаками являются офтальмопатия, отек и изменения мягких тканей пальцев в виде «барабанных палочек». Рентгенологически

выявляют периостальную реакцию трубчатых костей конечностей. Диагностика заболевания проводится на основании клинических признаков нарушения функции щитовидной железы, ультразвукового исследования и определения уровня гормонов щитовидной железы [1].

ПГО необходимо дифференцировать с ВГО, возникающей при многих заболеваниях внутренних органов (легких, плевры, средостения, сердца и сосудов, печени, пищевода, желудка, поджелудочной железы, кишечника).

Клинические признаки ВГО нередко появляются в возрасте 55–75 лет, в 90% случаев манифестация заболевания ассоциирована с наличием злокачественной опухоли. Системное инструментальное исследование (рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и сердца, эндоскопические методы исследования и т.п.) помогает выявить заболевания, сопровождающиеся признаками гипертрофической остеоартропатии.

Известны другие факторы, обусловливающие развитие периостоза трубчатых костей конечностей, среди которых применение вориконазола (противогрибковое средство), венозный стаз на нижних конечностях или венозная недостаточность, гипервитаминоз А, цинга [2, 14, 15].

Вориконазол используют у пациентов с иммунодефицитом при аспергиллезе или кандидозе. На фоне лечения появляются рефрактерные к действию противовоспалительных препаратов боли в суставах, костях, рентгенологически выявляют асимметричное поражение костей – плотный, очаговый периостит на ключицах, ребрах, лопатках, в области вертлужной впадины, суставов рук. При сцинтиграфии скелета определяют повышенное накопление радиоизотопа в участках периостальных изменений, напоминающее множественное метастатическое поражение кости. После прекращения приема препарата симптомы периостита исчезают [30].

Длительный венозный стаз при варикозной болезни вен нижних конечностей у пациентов среднего и пожилого возраста вызывает периостальную реакцию в области большеберцовой и малоберцовой кости из-за повышенного давления на надкостницу. При венозной недостаточности периостальная реакция симметричная, рентгенологически определяют тень с неровными краями – «мохнатую» и толстую. Характерными признаками являются подкожный отек, флеболиты и дистрофическая кальцификация мягких тканей. При сцинтиграфии костей наблюдают поглощение радиоизотопа в мягких тканях конечностей [31].

Гипервитаминоз А возникает при избыточном потреблении ретиноидов детьми или подростками с акне, псориазом. При рентгенологическом исследовании периостоз выглядит плотным, с волнистой поверхностью, начинается в области диафиза и уменьшается к концам кости, возможно утолщение коркового слоя кости. Изменения локализуются в области локтевой кости, плюсневых костей, поражается ключица, большеберцовая и малоберцовая кости. К частым рентгенологическим признакам относят преждевременное закрытие и изменение формы (конические) эпифизов, кальцификацию сухожилий и связок, гиперостоз шейного отдела позвоночника [29, 32].

Прогноз и лечение

ПГО, как правило, не влияет на продолжительность жизни, поскольку прогрессирование симптомов прекращается через 10 лет от начала заболевания. Вместе с тем наблюдение за пациентами необходимо продолжать длительно в связи с вероятностью дебюта не ПГО, а ВГО, прогрессирующей на фоне злокачественного новообразования [2].

Поскольку специфического лечения не существует, применяют симптоматические средства, часто анальгетики. Результаты использования нестероидных противовоспалительных препаратов противоречивы, вместе с тем известно, что они уменьшают признаки воспаления [33]. Положительных результатов в лечении артралгий и синовиальных выпотов достигают при использовании эторикоксиба [15]. Для контроля симптомов изредка используют бисфосфонаты, снижающие уровень СЭФР и оказывающие антирезорбтивный эффект, уменьшающие распространенность периостоза. Глюкокортикоиды и колхицин применяют с целью уменьшения болейвозникающих при субпериостальном формировании «муфт», за счет уменьшения отека окружающих кости тканей [33]. При рефрактерном артрите отмечают уменьшение боли при применении моноклональных антител к фактору некроза опухоли (ФНО)α (инфликсимаб) ингибиторов СЭФР (гефетиниб, ингибитор тирозинкиназы EDFR), тамоксифена [34, 35].

В лечении пахидермии используют ретиноиды, снижающие способность фибробластов синтезировать коллаген [25]. Пахидермию, вызывающую косметические недостатки на голове и лице, исправляют косметологи хирургическими методами и введением ботулинического токсина типа А.

Заключение

ПГО относится к наследственным заболеваниям, манифестация которых нередко отмечается в детском или подростковом возрасте. Генетическая гетерогенность ПГО обусловливает разнообразные клинические проявления, включающие изменения скелета, утолщение кожи лица и головы, артралгии и выпот в суставах конечностей. Утолщение дистальных фаланг пальцев является частым симптомом гипертрофической остеоартропатии, указывающим на необходимость клинических исследований, результаты которых позволят диагностировать первичный или вторичный характер заболевания, дифференцировать с ревматическими и неревматическими болезнями.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор разработал концепцию статьи и написал рукопись. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Castori M., Sinibaldi L., Mingarelli R., et al. Pachydermoperiostosis: an update. Clin Genet. 2005;68(6):477–486. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2005.00533.x
2. Zhang Z., Zhang C., Zhang Zh. Primary hypertrophic osteoarthropathy: an update. Front Med. 2013;7(1):60–64. DOI: 10.1007/s11684-013-0246-6
3. Yap F.Y., Skalski M.R., Patel D.B., et al. Hypertrophic Osteoarthropathy: RadioGraphics. 2017;37(1):157–195. DOI: 10.1148/rg.2017160052
4. Jajic I., Jajic Z. Prevalence of primary hypertrophic osteoarthropathy in selected population. Clin Exp Rheumatol. 1992;10(2):73.
5. Giancane G., Diggle C.P., Legger E.G., et al. Primary hypertrophic osteoarthropathy: an update on patient features and treatment. J Rheumatol. 2015;42(11):2211–2214. DOI: 10.3899/jrheum.150364
6. Uppal S., Diggle C.P., Carr I.M., et al. Mutations in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase cause primary hypertrophic osteoarthropathy. Nat Genet. 2008;40(6):789–793. DOI: 10.1038/ng.153
7. 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.jdermsci.2012.07.008
8. Zhang Z., He J.W., Fu W.Z., et al. Mutations in the SLCO2A1 gene and primary hypertrophic osteoarthropathy: a clinical and biochemical characterization. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(5):E923–933. DOI: 10.1210/jc.2012-3568
9. Treasure T. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy and the vagus nerve: an historical note. J R Soc Med. 2006;99(8):388–390. DOI: 10.1258/jrsm.99.8.388
10. Yao Q., Altman R.D., Brahn E. Periostitis and hypertrophic pulmonary osteoarthropathy: report of 2 cases and review of the literature. Semin Arthritis Rheum. 2009;38(6):458–466. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2008.07.001
11. Seifert W., Kuhnisch J., Tuysuz B., et al. Mutations in the prostaglandin transporter encoding gene SLCO2A1 cause primary hypertrophic osteoarthropathy and isolated digital clubbing. Hum Mutat. 2012;33(4):660–664. DOI: 10.1002/humu.22042
12. Diggle C.P., Parry D.A., Logan C.V., et al. Prostaglandin transporter mutations cause pachydermoperiostosis with myelofibrosis. Hum Mutat. 2012;33(8):1175–1181. DOI: 10.1002/humu.22111
13. Matucci-Cerinic M., Lotti T., Jajic I., et al. The clinical spectrum of pachydermoperiostosis (primary hypertrophic osteoarthropathy). Medicine. 1991;70(3):208–214.
14. Martínez-Lavín M., Pineda C., Valdez T., et al. Primary hypertrophic osteoarthropathy. Semin Arthritis Rheum. 1988;17(3):156–162. DOI: 10.1016/0049-0172(88)90017-0
15. Li S.-S., He G.-W., Fu W.-Z., et al. Clinical, Biochemical, and Genetic Features of 41 Han Chinese Families With Primary Hypertrophic Osteoarthropathy, and Their Therapeutic Response to Etoricoxib: Results From a Six-Month Prospective Clinical Intervention. J Bone Miner Res. 2017;32(8):1659–1666. DOI:10.1002/jbmr.3157
16. Korsten P., Bohnenberger H., Vasko R. Hypertrophic osteoarhropathy presenting as inflammatory arthritis. Arthritis Rheumatol. 2015;67(11):3036. DOI: 10.1002/art. 39272
17. Padula S.J., Broketa G., Sampieri A., et al. Increased collagen synthesis in skin fibroblasts from patients with primary hypertrophic osteoarthropathy. Evidence for trans activational regulation of collagen transcription. Arthritis Rheum. 1994;37(9):1386–1394. DOI: 10.1002/art.1780370918
18. Rana R.S., Wu J.S., Eisenberg R.L. Periosteal reaction. AJR Am J Roentgenol. 2009;193(4):W259–W272. DOI: 10.2214/AJR.09.3300
19. Jajic Z., Jajic I., Nemcic T. Primary hypertrophic osteoarthropathy: clinical, radiologic, and scintigraphic characteristics. Arch Med Res. 2001;32(2):136–142. DOI: 10.1016/s0188-4409(01)00251-x
20. Capelastegui A., Astigarraga E., García-Iturraspe C. MR findings in pulmonary hypertrophic osteoarthropathy. Clin Radiol. 2000;55(1):72–75. DOI: 10.1053/crad.1999.0101
21. Santhosh S., Bhattacharya A., Bhadada S., et al. Three-phase skeletal scintigraphy in pachydermoperiostosis. Clin Nucl Med. 2011;36(12):e199–e201. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3182291ee0
22. Aparici C.M., Bains S. Hypertrophic osteoarthropathy seen with NaF18 PET/CT bone imaging. Clin Nucl Med. 2011;36(10):928–929. DOI: 10.1097/RLU.0b013e31821a2728
23. Bozzao F., Bernardi S., Dore F., et al. Hypertrophic osteoarthropathy mimicking a reactive arthritis: a case report and review of the literature. BMC Musculoscelet Disord. 2018;19:145. DOI: 10.1186/s12891-018-2068-9
24. Diamond S., Momeni M. Primary hypertrophic osteoarthropathy in a patient with rheumatoid arthritis. J Clin Rheumatol. 2007;13(4):242–243. DOI: 10.1097/RHU.0b013e31812e00b3
25. Armstrong D.J., McCausland E.M., Wright G.D. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy (HPOA) (Pierre Marie-Bamberger syndrome): two cases presenting as acute inflammatory arthritis. Description and review of the literature. Rheumatol Int. 2007;27(4):399–402. DOI: 10.1007/s00296-006-0224-2
26. Aluoch A.O., Farbman M., Gladue H. An unusual mimicker of systemic lupus erythematosus: a case report. Open Rheumatol J. 2015;9:27–29. DOI: 10.2174/1874312901409010027
27. Shinjo S.K., Borba E., Goncalves C.R., et al. Ankylosing spondylitis in a patient with primary hypertrophic osteoarthropathy. J Clin Rheumatol. 2007;13(3):175. DOI: 10.1097/RHU.0b013e3180690b97
28. Ihde L.L., Forrester D.M., Gottsegen C.J., et al. Sclerosing bone dysplasias: review and differentiation from other causes of osteosclerosis. Radiographics. 2011;31(7):1865–1882. DOI: 10.1148/rg.317115093
29. Pineda C., Martínez-Lavín M. Hypertrophic osteoarthropathy: what a rheumatologist should know about this uncommon condition. Rheum Dis Clin. North Am. 2013;39(2):383–400. DOI: 10.1016/j.rdc.2013.02.008
30. Bucknor M.D., Gross A.J., Link T.M. Voriconazole-induced periostitis in two post-transplant patients. J Radiol Case Rep. 2013;7(8):10–17. DOI: 10.3941/jrcr.v7i8.1458
31. Lucas-Fehm L.M., Makler P.T. Jr, Shapiro B. Technetium-99m MDP uptake in chronic venous insufficiency. Clin Nucl Med. 1986;11(11):803.
32. Wendling D., Hafsaoui C., Laurain J.M., et al. Dysphagia and hypervitaminosis A: cervical hyperostosis. Joint Bone Spine. 2009;76(4):409–411. DOI: 10.1016/j.jbspin.2008.11.004
33. Shakya P., Pokhrel K., Mlunde L.B., et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs among patients with primary hypertrophic osteoarthropathy: A systematic review. J Dermatol Sci. 2018;90(1):21–26. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2017.12.012
34. DaCosta F.V., de Magalhães Souza Fialho S.C., Zimmermann A.F., et al. Infliximab treatment in pachydermoperiostosis: a rare disease without an effective therapeutic option. J Clin Rheumatol. 2010;16(4):183–184. DOI: 10.1097/rhu.0b013e3181df91c6
35. Kikuchi R., Itoh M., Tamamushi M., et al. Hypertrophic Osteoarthropathy Secondary to Lung Cancer: Beneficial Effect of Anti-vascular Endothelial Growth Factor Antibody. J Clin Rheumatol. 2017;23(1):47–50. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000441

Трисветова Е.Л. *orcid.org/0000-0003-4168-7219*