



ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Дифференциальная диагностика и лечение системных заболеваний соединительной ткани

Дисциплина Госпитальная терапия
Специальность 31.05.01 Лечебное дело
Лекция (2 часа)

А.И.Долгушина, д–р мед. наук, доцент
Кафедра Госпитальной терапии
Южно–Уральский государственный
медицинский университет, Челябинск, Россия

План лекции

1. Дифференциальный диагноз системных болезней соединительной ткани (СЗСТ) с другими заболеваниями
2. Дифференциальный диагноз внутри группы СЗСТ

Системные заболевания соединительной ткани

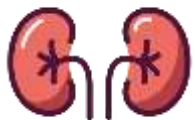
- Системная красная волчанка (СКВ)
- Системная склеродермия (ССД)
- Дерматомиозит (полимиозит) идиопатический (ДМ/ПМ)
- Диффузный фасциит
- Болезнь Шегрена
- Ревматическая полимиалгия
- Рецидивирующий полихондрит
- Рецидивирующий панникулит
- Смешанное заболевание соединительной ткани, при котором сочетаются симптомы СКВ, ССД и ДМ

Наиболее частые синдромы при СЗСТ (1)

- **Конституциональные** (общая слабость, снижение работоспособности, **лихорадка**)
- **Изменения кожи, слизистых и кожных придатков** (сыпь, алопеция)
- **Суставной синдром** (артрит, артралгии)
- **Синдром Рейно** - эпизоды дигитальной ишемии вследствие вазоконстрикции дигитальных артерий, прекапиллярных артериол и кожных артериовенозных шунтов под влиянием холодной температуры и эмоционального стресса.



Наиболее частые синдромы при СЗСТ (2)



Почки

Нефритический синдром
Нефротический синдром
ОПП
ХБП



Органы дыхания

Плеврит
Легочная гипертензия
Интерстициальное заболевание легких



ЖКТ

Абдоминальные боли
Поражение пищевода
Язвенный стоматит
Васкулит мезентериальных сосудов



Сердце

Перикардит
Клапанные поражения
Нарушения ритма



ЦНС

Судорожный синдром
Психоз
Васкулит сосудов головного мозга



Лабораторные симптомы

Анемия
Тромбоцитопения
**↑СОЭ, ↑СРБ, ↑ иммуноглобулинов
специфические аутоантитела**

Как заподозрить системные заболевания соединительной ткани?

- ✓ **Возраст до 50 лет** (исключение ревматическая полимиалгия)
- ✓ **Полисистемность** (тяжесть состояния не соответствует найденным изменениям в одном органе)
- ✓ **Положительный эффект от назначения глюкокортикостероидов**
- ✓ **Признаки системного воспаления** (t тела $>37^\circ$, \uparrow СОЭ, СРБ)
- ✓ **Выявление аутоантител** (антинуклеарные антитела - скрининг)

Дифференциальный диагноз СЗСТ

I. Инфекции

- Туберкулез
- Сифилис
- ВИЧ-инфекция
- Инфекционный мононуклеоз
- Цитомегаловирусная инфекция
- Вирусные гепатиты
- Лайм-боррелиоз
- Бруцеллез
- Иерсиниоз
- Инфекционный эндокардит
- Сепсис

II. Онкологические заболевания

- Паранеопластический синдром
- Лейкозы
- Лимфомы

III. Другие ревматические заболевания

- РА
- Болезнь Стилла
- Системные васкулиты
- ОРЛ
- Первичный антифосфолипидный синдром

IV. Другие заболевания

- Саркоидоз
- Аутоиммунный гепатит
- Амилоидоз
- Тиреотоксикоз
- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
- Семейная средиземноморская лихорадка
- Мастоцитоз

Дифференциальный диагноз с инфекционными заболеваниями

Сходство	Различия
<ul style="list-style-type: none">• Лихорадка• Полисистемность• Могут быть положительные серологические реакции к различным возбудителям (RW)• Аутоантитела могут быть в низком титре	<ul style="list-style-type: none">• Нет эффекта от ГКС• Повышение прокальцитонина (характерно при бактериальных инфекциях)

NB! При вирусных гепатитах – могут быть вторичные васкулиты

Дифференциальный диагноз с инфекционными заболеваниями

Заболевания	Диагностика
Туберкулез	Реакция Манту, Диаскин тест Интерфероновый тест (ИФН-гамма тест) ПЦР мокроты
Сифилис	Реакция иммобилизации бледных трепонем
ВИЧ-инфекция	Лимфоаденопатия Специфические возбудители Иммуноблоттинг
Другие вирусные инфекции (Эпштейн-Барр, цитомегаловирус и др.)	Гепатоспленомегалия Лимфоаденопатия Серологические реакции (IgM, ПЦР)
Инфекционный эндокардит, сепсис (в т.ч. грибковый)	Гепатоспленомегалия Бак. посевы крови ЭХО-КГ Прокальцитонин Выявление очагов инфекции
Лайм-боррелиоз	Сезонность, присасывание клеща, мигрирующая эритема Антиборрелиозные антитела

Дифференциальный диагноз с онкологическими заболеваниями

Сходство	Различия
<p>Паранеопластический синдром (рак легких, яичников, молочных желез, матки, ЖКТ, гемобластозы и др.)</p> <ul style="list-style-type: none">• Полимиозит/дерматомиозит при новообразованиях• Псевдосклеродермический синдром (нижние конечности)• Волчаночноподобный синдром• Синдром Шегрена• Артропатия• Узловатая эритема <p>Лимфопролиферативные заболевания</p>	<ul style="list-style-type: none">• Чаще пожилой возраст• Прогрессирующее течение, устойчивость к лечению ГКС• Часто тромбоцитоз, лейкоцитоз <ul style="list-style-type: none">• Лимфоцитоз• Лимфоаденопатия → биопсия лимфоузла, стеральная пункция, трепанобиопсия с иммуногистохимическим исследованием

Дифференциальный диагноз с другими ревматическими заболеваниями

Сходство	Различия
<p>Болезнь Стилла</p> <ul style="list-style-type: none">• Артрит, высокая лихорадка, серозит <p>Острая ревматическая лихорадка</p> <ul style="list-style-type: none">• Лихорадка• Эритема• Артрит <p>Системные васкулиты</p> <ul style="list-style-type: none">• Лихорадка• Полисистемность	<ul style="list-style-type: none">• Спленомегалия, лимфаденопатия• Мелкопапулезная сыпь кратковременно (связь с лихорадкой)• Нейтрофильный лейкоцитоз• ↑↑↑ Ферритин• отсутствие АНА, РФ <ul style="list-style-type: none">• Возраст 7-15 лет• Поражение сердца• АСЛ-О <ul style="list-style-type: none">• Диагностические критерии васкулитов• АНЦА (гранулематоз с полиангиитом, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит)

Системная красная волчанка

Системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией широкого спектра **органонеспецифических аутоантител** к различным компонентам ядра и иммунных комплексов, вызывающих иммуновоспалительное повреждение внутренних органов.

Диагноз СКВ устанавливается на основании
**классификационных критериев ACR 1997, SLICC 2012
и EULAR/ACR 2019**

Алгоритм диагностики СКВ (EULAR/ACR 2019г)

Основной классификационный критерии

Исследование антинуклеарного фактора (АНФ) при применении метода непрямой иммунофлюоресценции с использованием эпителиальных клеток человека HEp-2

Титр АНФ \geq 1:80

Титр АНФ $<$ 1:80

Используйте дополнительные критерии

**Заболевание не может быть
классифицировано как СКВ**

Критерии (EULAR/ACR 2019г)

Клинические критерии		Баллы
Конституциональные:	Лихорадка > 38,3° С	2
Гематологические проявления:	Лейкопения (< 4000/мкл)	3
	Тромбоцитопения (< 10 000/мкл)	4
	Гемолитическая анемия	4
Нейропсихиатрические симптомы:	Делирий	2
	Психоз	3
	Судороги (генерализованные или частичные/очаговые)	5
Слизисто-кожные:	Безрубцовая алопеция	2
	Язвы полости рта	2
	Подострая кожная красная волчанка или дискоидная красная волчанка	4
	Острая кожная форма СКВ	6



**Подострая
кожная
волчанка**



**Буллезные
высыпания**

Острое активное поражение кожи
А- эритема лица в форме «бабочки»
В- диссеминированное поражение



Хроническая кожная волчанка

А- эритематозные бляшки

В- панникулит

С-дискоидная бляшка

Критерии (EULAR/ACR 2019г)

Клинические критерии		Баллы
Серозные:	Плевральный выпот или перикардальный выпот	5
	Острый перикардит	6
Скелетно-мышечные проявления:	Поражение суставов	6
Почечные нарушения:	Протеинурия (> 0,5 г/24 часа)	4
	Биопсия почки: класс нефрита II или V	8
	Биопсия почки: класс нефрита III или IV	10

Критерии EULAR/ACR 2019г)

Иммунологические критерии		Баллы
Антифосфо- липидные антитела:	Антитела к кардиолипину или Антитела к бета2-гликопротеину 1 или Волчаночный антикоагулянт	2
Белки системы комплемента:	Низкий уровень C3 или низкий уровень C4 Низкий уровень C3 и низкий уровень C4	3 4
СКВ- специфические антитела:	Анти-двуспиральная ДНК-антитела или антитела к антигену Смита	6

- ✓ *Требуется, по крайней мере, один клинический критерий.*
- ✓ *Достаточно хотя бы однократного обнаружения критериев.*
- ✓ *Критерии не обязательно должны присутствовать одномоментно.*
- ✓ *В пределах каждого домена в общий счет включается только критерий с максимальным значением.*

Лекарственная волчанка

- Гидралазин
- Гидрохлортиазид
- Прокаинамид
- Изониазид
- Метилдофа
- Хлорпромазин
- Инфликсимаб

«+» **Антитела к гистонам**

Медикаментозное лечение СКВ

- **Глюкокортикоиды** (преднизолон, метилпреднизолон)
- **Иммуносупрессанты** (циклофосфамид, метотрексат, микофенолата мофетил, азатиоприн)
- **Гидроксихлорохин**
- **НПВП**
- **Химерные моноклональные антитела к CD20 антигену** (ритуксимаб)
- **Моноклональные антитела к стимулятору В-лимфоцитов BLyS** (белимумаб)
- **Моноклональные антитела к рецептору ИФН типа I** (анифролумаб)

Системная склеродермия

или **прогрессирующий системный склероз**, - полиорганное заболевание, в основе которого лежат иммунные нарушения и вазоспастические сосудистые реакции по типу феномена Рейно, сопровождающиеся активацией фиброобразования и избыточным отложением компонентов внеклеточного матрикса (коллагена) в тканях и органах.

Подозрение на **раннюю ССД** должно возникнуть у врача, если при осмотре или в анамнезе у больного имеется феномен Рейно, особенно в сочетании с отечностью кистей → необходимо определить в сыворотке крови АНА.

Триада «феномен Рейно + отек кистей + АНА» = направление на консультацию к ревматологу

Клинические признаки ССД

Интерстициальное поражение легких (ИПЛ)
Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)

Склеродермическое поражение сердца
(перикардит, миокардит, нарушения ритма и проводимости)

ГЭРБ

Склеродермический почечный криз или «острая склеродермическая почка» -
↓ СКФ, злокачественная АГ

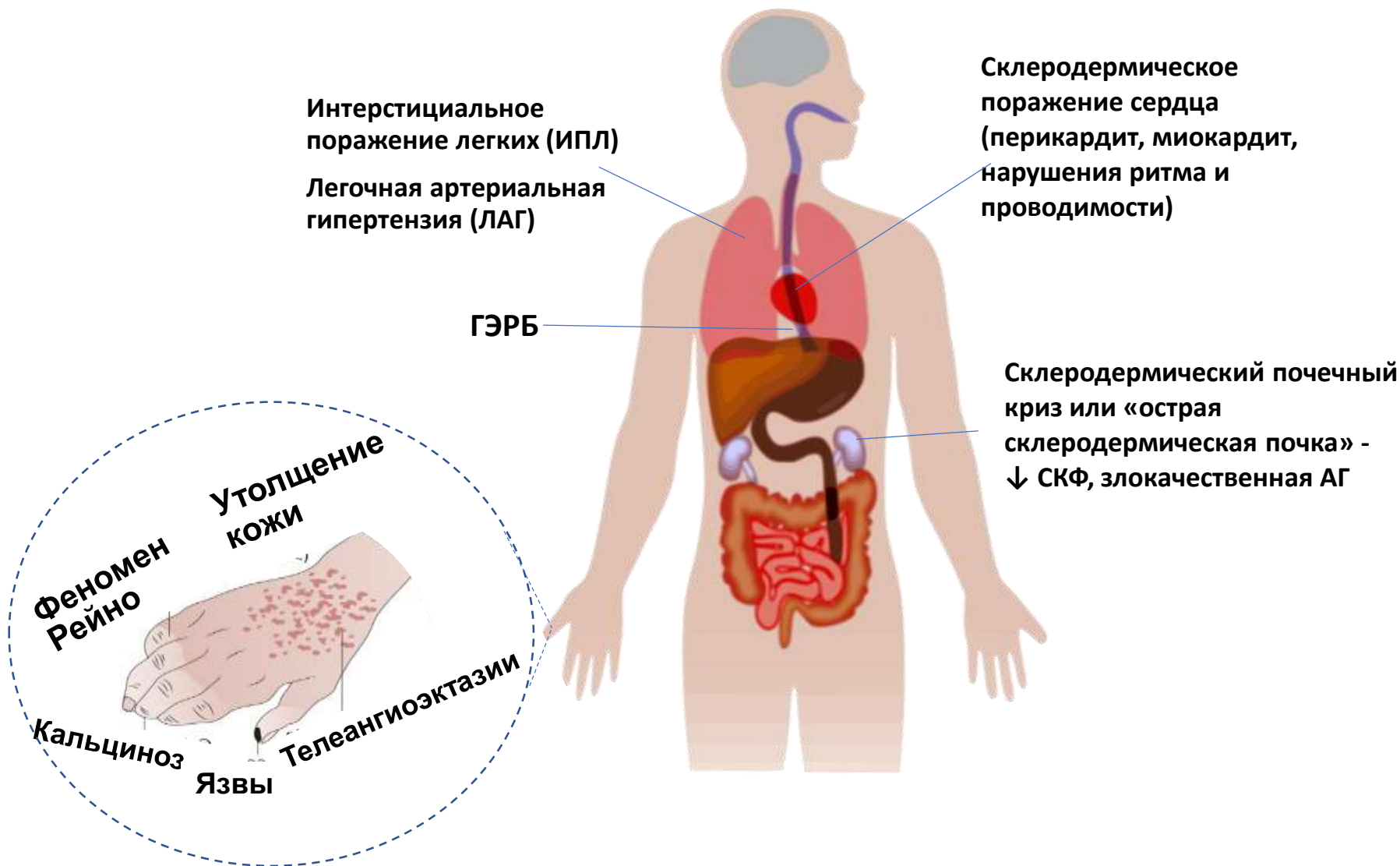
Феномен Рейно

Утолщение кожи

Кальциноз

Язвы

Телеангиоэктазии



Классификационные критерии (ACR/ EULAR, 2013)

Параметры	Варианты признаков	Баллы
Проксимальная склеродерма: симметричное уплотнение и утолщение (индурация) кожи обеих рук выше пястно-фаланговых суставов	-	9
Уплотнение и утолщение кожи пальцев*	Отек пальцев/ Все пальцы дистальнее пястно-фаланговых суставов	2/ 4
Дигитальная ишемия*	Язвочки /Рубчики	2/ 3
Телеангиэктазии	-	2
Капилляроскопические изменения	-	2
ЛАГ и/или ИПЛ	-	2
Феномен Рейно	-	3
Склеродермические аутоантитела (анти ScL-70, антицентромерные, к РНК-полимеразе III)	-	3

* При наличии двух признаков в расчет принимается большее значение.

ССД - 9 баллов и более

анти ScL- антитела к топоизомеразе



А – склеродактилия
В – кисетный рот
С – кальциноз
Д – дигитальные язвочки



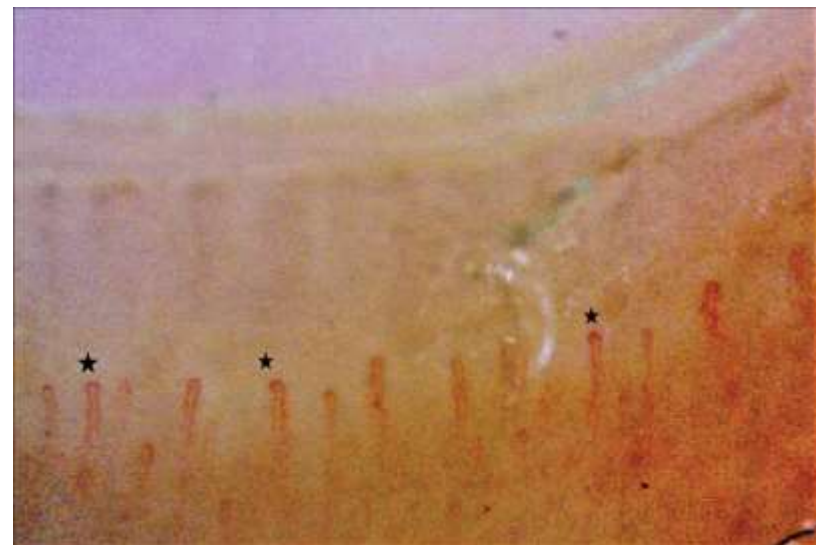
C R E S T



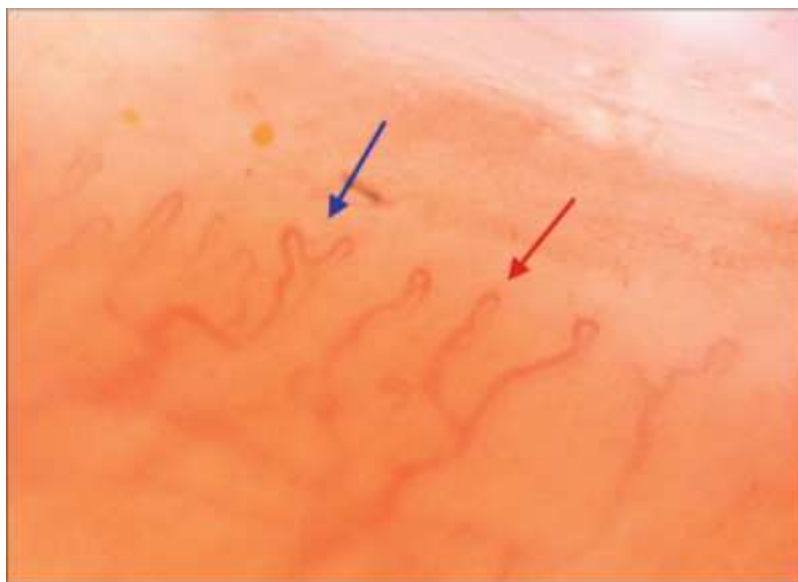
- кальциноз кожи
- феномен Рейно
- дисфункция пищевода
- Склеродактилия
- телеангиэктазия

Капилляроскопия

- Позволяет оценить микроциркуляторное русло
- Дифференциальная диагностика первичного и вторичного синдрома Рейно, ранняя диагностика ССД



Норма



Пациент с ССД: синяя стрелка – неоангиогенез, красная стрелка – расширенный капилляр



Пациент с «поздней» ССД: синяя стрелка – гигантские капилляры, звезды – аваскулярные зоны

Медикаментозное лечение ССД

Поражение кожи	ИПЛ	ЛАГ-специфическая терапия
Блокаторы Са каналов (нифедипин)	Микофенолат	Ант рц ЭТ-1 (бозентан) Агонисты рц простаглицина (селексипаг) Ингибиторы ФДЭ-5 (силденафил, тадалафил, варденафил) Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (риосигуат)
Селективные ингибиторы ФДЭ-5 (силденафил, тадалафил, варденафил) Простаноиды (илопрост, алпростадил)	Циклофосфан Ритуксимаб Тоцилизумаб Нинтеданиб*	
Нинтеданиб* Пирфенидон*	Пирфенидон*	

**Нинтеданиб — является тройным ингибитором ангиокиназы, блокирующим рецепторы фактора роста эндотелия сосудов 1–3 (VEGFR 1–3), рецепторы тромбоцитарного фактора роста α и β (PDGFR α и β) и рецепторы фактора роста фибробластов 1–3 (FGFR 1–3)*

**Пирфенидон — малая молекула, которая снижает уровень TGF- β 1*

Воспалительные миопатии

Группа хронических заболеваний, основным проявлением которых является мышечная слабость, связанная с **воспалением поперечно-полосатой мускулатуры**

- ✓ полимиозит (ПМ)
- ✓ дерматомиозит (ДМ)
- ✓ ювенильный дерматомиозит
- ✓ миозит, сочетающийся с другими заболеваниями

NB! ~ 30% - паранеопластический синдром

Признаки ПМ/ДМ

Гелиотропная сыпь
(пурпурно-красные
эритематозные
высыпания на веках)

Дисфагия

**Интерстициальное
поражение легких**

**Симметричная
проксимальная
слабость мышц**
плечевого и
тазового пояса,
нарастающая в
течение от
нескольких недель
до нескольких
месяцев

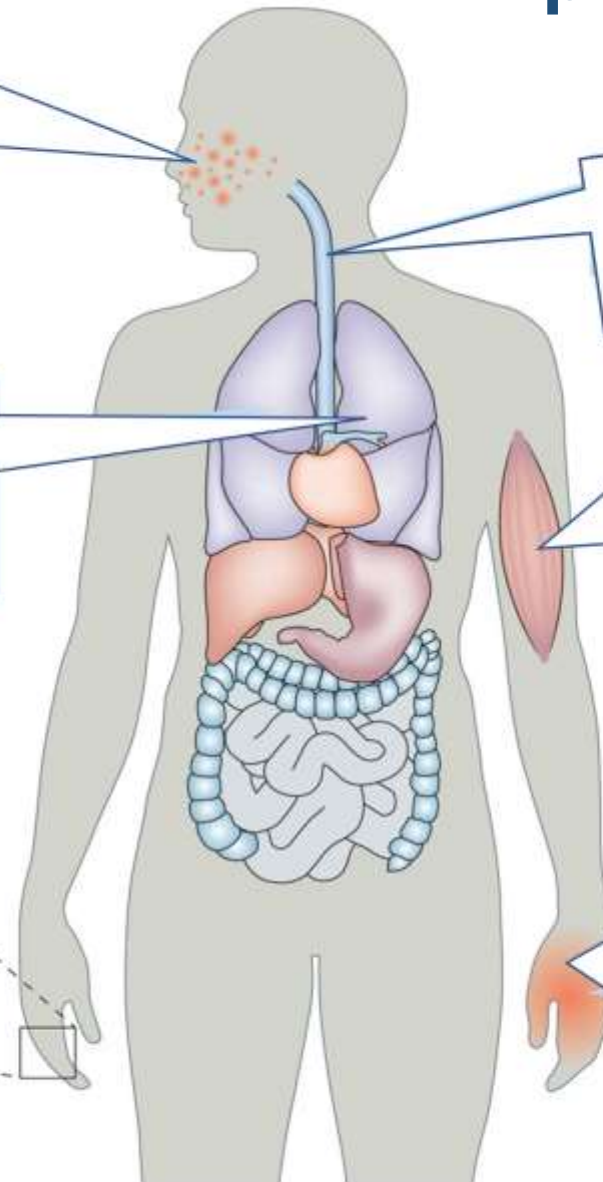
Артрит

Миалгии

**Папулы Готтрона и признак
Готтрона** (пурпурно-
красная, шелушащаяся,
атрофическая эритема или
пятна на разгибательной
поверхности кистей над
суставами)

Анти-Jo-1
Анти-MDA-5
Анти-Mi-2
Анти-TIF-1
Анти-NXP-2

КФК > 50 N
↑СОЭ, ↑СРБ



Диагностические критерии ПМ/ДМ

1. Симметричная проксимальная слабость мышц
2. Характерное поражение кожи:
 - Признак Готтрона
 - Гелиотропная сыпь
 - Эритема на разгибательной поверхности конечностей над локтевыми и коленными суставами, грудной клетке
3. Миогенные изменения на электромиографии
4. Морфологические изменения, соответствующие воспалительному миозиту
5. Повышение уровня КФК, АСТ, АЛТ, ЛДГ, альдолазы в сыворотке

Диагноз ДМ устанавливают при наличии поражения кожи и не менее

Диагноз ПМ устанавливают при наличии не менее 4 признаков

Bohan, Peter 1975

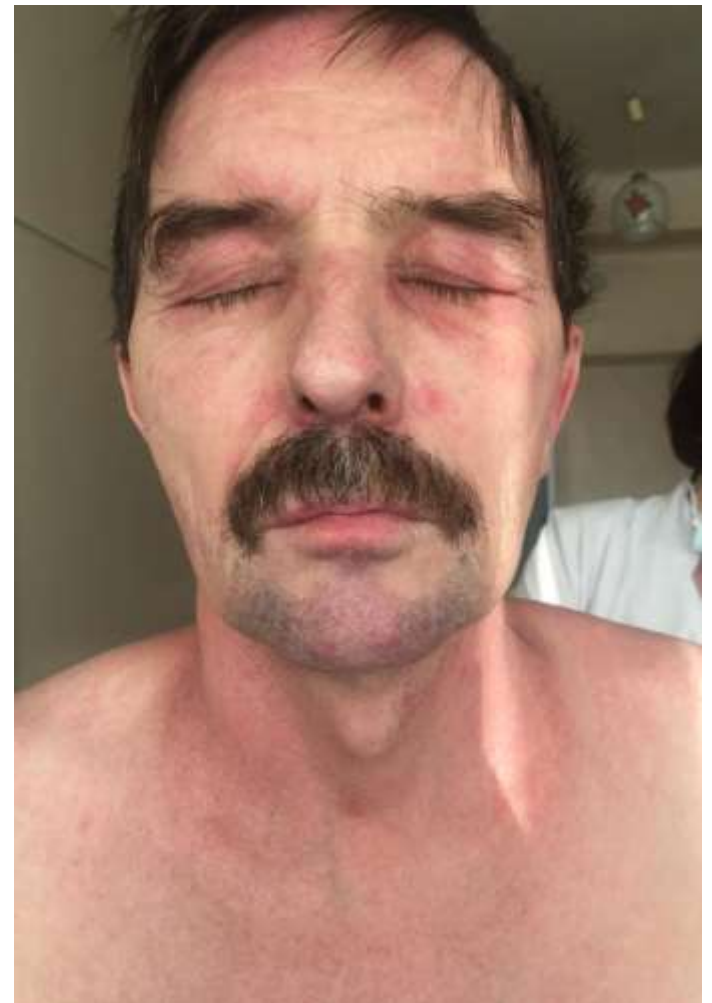
Классификационные критерии воспалительных миопатий IMCCP, ACR, EULAR, 2016 www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/iim



Признак Готтрона



Папулы Готтрона и изменения ногтевых валиков с дистрофической кутикулой
(*архив Emmanuel Laffitte)



Гелиотропная сыпь (из архива)



«Рука механика» - шелушение, болезненные трещины на коже кистей *

V-признак: макулярно-пурпурная эритема верхней части груди и области дельтовидных мышц*



(*архив Emmanuel Laffitte)

Mainetti, C., Terziroli Beretta-Piccoli, B., & Selmi, C. (2017). Cutaneous Manifestations of Dermatomyositis: a Comprehensive Review. Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 53(3), 337–356

Медикаментозное лечение ПМ/ДМ

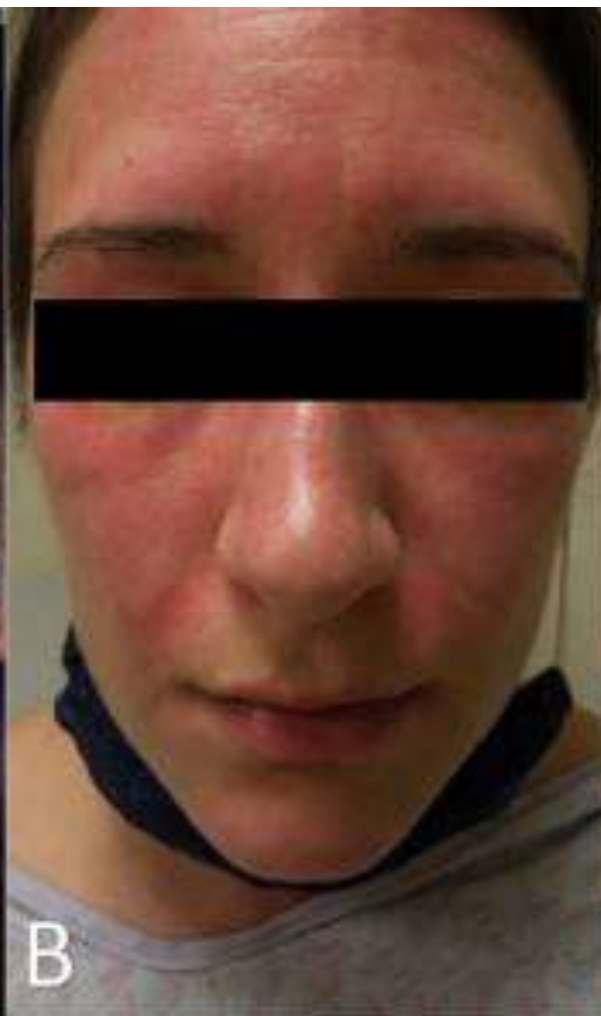
- **Глюкокортикоиды** (преднизолон, метилпреднизолон)
- **Иммуносупрессанты** (микофенолат мофетил, циклофосфамид, метотрексат, азатиоприн)
- **Внутривенный иммуноглобулин**

Дифференциальный диагноз СЗСТ

Признак	СКВ	ССД	ДМ/ПМ
Признаки в дебюте	Конституциональные симптомы Поражение кожи Артриты Серозиты	Поражение кожи Синдром Рейно	Миалгии Проксимальная мышечная слабость Сыпь
Поражение кожи и слизистых	<ul style="list-style-type: none"> • Сыпь на скулах, дискоидная сыпь • Фотосенсибилизация • Язвы в ротовой полости, носоглотке 	<ul style="list-style-type: none"> • Индурация • Атрофия • Гиперпигментация/депигментация • Телеангиоэктазии • Дигитальные рубчики, изъязвления • Алопеция <p>Локализация – лицо, шея, туловище (грудная клетка и живот), кисти (проксимально)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Гелиотропная сыпь (периорбитальные отеки, эритема) • Признак Готтрона • Эритема на разгибательной поверхности конечностей



?



?



?



СКВ



Дерматомиозит



Розацеа

Поражение	СКВ	ССД	ДМ/ПМ
Суставы	Неэрозивные артриты мелких суставов	Неэрозивные артриты мелких суставов	Редко
Миалгии	Около половины больных	Редко	Выражены
Глаза	Синдром Шегрена, ириты, васкулит, инфаркт сетчатки	Синдром Шегрена	-
Миокард	Около трети больных	Часто (нарушение ритма и проводимости)	Редко
Перикардит	Около 30%	Редко	-
Плевра и легкие	Плеврит	ИПЛ ЛАГ	Редко ИПЛ
Лимфоаденопатия	Редко	-	-
Гепато-спленомегалия	Редко	-	-
Поражение ЖКТ	Абдоминальные боли	ГЭРБ Пищеводная дисфагия	Дисфагия ротоглоточная
Поражение почек	Люпус-нефрит	Редко	-
Нервная система	Психозы, депрессии	-	-

Дифференциального диагноз СЗСТ (лабораторные и инструментальные исследования)

Признак	СКВ	ССД	ДМ/ПМ
Серологи- ческие	1. Антитела к двуспиральной ДНК 2. Антитела к SM-антигену 3. Антитела к фосфолипидам: • Кардиолипинам Ig G или Ig M • Волчаночный антикоагулянт • Ложноположительный тест Вассермана	• Антитопоизомеразные антитела (анти-Scl-70) • Антицентромерные антитела • Антитела к РНК-полимеразе II	Миозитспецифические антитела: Антитела к аминоксилсинтетазам тРНК (Jo-1) Анти-MDA-5 Анти-Mi-2 Анти-TIF-1 Анти-NXP-2
Общекли- нические и биохими- ческие	Анемия Лейкопения Тромбоцитопения ↑СОЭ ↑СРБ	-	↑ КФК , ЛДГ, АСТ, АЛТ ↑СОЭ ↑СРБ
Инструмен- тальные	Биопсия почек при люпус-нефрите	Капилляроскопия	Электромиография МРТ мышечной ткани Биопсия кожно-мышечного лоскута

Спасибо за внимание!