© Коллектив авторов, 2007
УДК 616.72-002.77:616-007.17:616-018

СЛУЧАЙ БАРБИТУРОВОГО РЕВМАТИЗМА У БОЛЬНОЙ С СИНДРОМОМ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

А.В. Ягода[1], Н.Н. Гладких[1], Г.И. Гулиева[1], Н.М. Бардакова[2], И.А. Бодулина[2]
[1]Ставропольская государственная медицинская академия
[2]ГУЗ «Ставропольский краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи»

Барбитуровый ревматизм, впервые описанный в 1934 году Bariel и Barbier, относят к группе лекарственных синдромов, связанных с преимущественно трофическими дисфункциями нервной системы и рассматривают как один из классических примеров ятрогенной артропатии [7,8]. Обычно симптомы заболевания возникают через несколько недель, месяцев или лет после начала лечения больных эпилепсией производными барбитуровой кислоты, хотя были описаны случаи острого поражения суставов [1,8]. К особенностям клинической картины барбитурового ревматизма можно отнести наличие артрита с болью и ограничением движений в пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых суставах, возможным присоединением деформации в форме гиперэкстензии, контрактуры и значительное ограничение движений, частое развитие синдрома "плечо-рука", ладонного апоневрозита, поражение тазобедренных суставов, которое иногда манифестирует раньше патологии верхних конечностей либо протекает латентно. При этом рентгенологически обнаруживают слабый остеопороз костей плечевого и тазового пояса при отсутствии отека и изменений в суставах, а также биохимических признаков активности синовита.

Учитывая редкость данного синдрома, приводим клиническое наблюдение.

Больная Ч., 34 лет, находилась в ревматологическом отделении краевой клинической больницы Ставрополя с 8 по 26 февраля 2002 года. Жалобы на боль и «хруст» при движении в плечевых, локтевых, лучезапястных, коленных, голеностопных суставах, суставах стоп, кистей, припухлость проксимальных межфаланговых суставов, утреннюю скованность в течение 2 часов, боль в шейном отделе позвоночника, а также на головокружение, общую слабость, сниженный эмоциональный фон. Вышеуказанные жалобы активно предъявляет с августа 2001 года, лечилась амбулаторно у ревматолога с диагнозом реактивного артрита – антибиотиками, нестероидными противовоспалительными средствами без эффекта. Ухудшение в течение последних 2 месяцев. Страдает эпилепсией, 20 лет принимает бензонал по 0,1 г 3 раза в день и 0,1 г фенобарбитала в сутки. В анамнезе частые простудные заболевания, аппендэктомия (1982), тонзиллэктомия (1988), двусторонняя энуклеация кист яичников (1999). Беременности 2, оба выкидыша до 6 недель.

При осмотре дефигурация проксимальных межфаланговых суставов за счет утолщения мягких тканей. Сгибательная контрактура правой кисти (Дюпюитрена). В области основания 1-го пальца подошвенной поверхности левой стопы определяется красноватое безболезненное утолщение размером 2 х 2 см (синдром Ledderhose) [5]. По внутреннему краю подошвенной поверхности стоп пальпируются мягкотканные болезненные образования – фиброзные узелки (рис. 1). Болезненность в области пораженных суставов при пальпации, пассивных и активных движениях. Симметричные участки депигментации кожи параорбитально и на тыльной поверхности кистей. Легкие, сердце, органы брюшной полости в пределах нормы. ЧСС 90 в 1 минуту, АД 120/75 мм рт.ст. Внешние фенотипические особенности: тип конституции астенический, рост 167 см, вес 50 кг, росто-весовой показатель 29,9% (норма 37 - 40), индекс массы тела 17,9 кг/м^2, индекс Кетле 1,45, площадь поверхности тела 1,66 м^2. Соотношение окружность запястья/длина 2 пальца – 2,0, размах рук/рост – 1,01. Умеренная гипермобильность суставов (переразгибание в локтевом суставе 10°). Витилиго, положительный тест запястья, двузубец стопы. Черепно-лицевой дисморфизм: высокое небо, аномалия положения зубов (неровные ряды), множественный кариес, III тип мочки уха (приращение к лицевой части), искривление носовой перегородки – итого 9 малых внешних морфодисплазий.

При обследовании: общие анализы мочи, крови без патологии, СОЭ 9 мм/ч. Без отклонений от нормы содержание липидов, мочевой кислоты, глюкозы, каль-

Рис. 1. Утолщение в области основания 1-го пальца (синдром Ledderhose), фиброзные узелки на медиальной части стопы.

ция, сывороточного железа в крови. Показатели острой фазы воспаления отрицательные, LE-клетки не обнаружены, количество суммарных антител к кардиолипину 5,9 Ед/мл (норма до 10). Концентрация фенобарбитала в крови 43,1мкг/мл (терапевтическая – от 10 до 30 мкг/мл). Рентгенография кистей, стоп, правого плечевого и тазобедренных суставов: выраженный остеопороз, уплотнение и утолщение мягких тканей, мелкокистозная структура головки плечевой кости, акромиального фрагмента ключицы, лопатки и головок 1 - 4 пястных костей больше слева, крупнокистозная структура костей второго ряда запястья слева; кисты со склерозированным венчиком. Суставные щели фаланг, лучезапястных суставов и костей запястья слева сужены. Деформация костей первого ряда запястья и головок первых пястных костей (рис. 2), вальгусная деформация первых пальцев с краевыми остеофитами головок первых плюсневых костей. Краевые остеофиты и изолированная мелкокистозная тень в головке левой бедренной кости вблизи тазобедренного сустава. Ультразвуковое исследование: желчный пузырь с уплотненными стенками и изгибом в нижней трети, правая почка опущена, с признаками удвоения, в верхнем полюсе левой почки киста размерами 20 х 20 мм. Эхокардиография: пролапс обеих створок митрального клапана 1 ст., аномально расположенная хорда. Заключение эпилептолога: эпилепсия генерализованная с полиморфными приступами (частота 6-8 раз в месяц). Таким образом, определено по меньшей мере 5 висцеральных проявлений дисплазии (слабости) соединительной ткани: пролапс митрального клапана и аномально расположенные хорды, нефроптоз, удвоение и киста почки, аномалия (изгиб) желчного пузыря, поликистозные яичники.

На основании данных обследования выставлен диагноз: барбитуровый ревматизм: полиартрит с преимущественным поражением суставов кистей и стоп, узловой тендовагинит, ладонный апоневрозит, правосторонняя контрактура Дюпюитрена, правосторонний синдром «плечо-кисть», остеопороз. Деформирующий полиостеоартроз. ФН 2 степени. Синдром дисплазии соединительной ткани с множественными внешними и висцеральными проявлениями.

Была произведена замена противосудорожного препарата.

Представленный клинический случай включает все необходимые критерии барбитурового ревматизма: многолетний прием препаратов, высокую концентрацию фенобарбитала в крови, артрит с поражением верхней конечности, стопы, тазобедренных суставов, остеопоротические изменения плечевого и тазового пояса при нормальных биохимических показателях крови.

Полагают, что причиной невротрофического ревматизма при использовании барбитуратов служит их прямое действие на структуры мозга и влияние самой эпилепсии или других заболеваний (опухоль мозга, инфаркт миокарда и др.), усиливающих токсический эффект антиконвульсантов этой группы. Допускается возможность метаболитных нарушений (обмена аминокислот, медиаторов, обусловленных дефицитом витаминов B_6 и PP) подобных таковым при воздействии изониазида [8].

Мы обратили внимание на некоторые особенности процесса у больной Ч. и представили собственную оценку причин развития суставного синдрома. Во-первых, тип поражения определен как преимущественно «суставной» с учетом отсутствия общих симптомов отравления барбитуратами при высокой сывороточной концентрации фенобарбитала [2]. Во-вторых, «типичные» признаки невротрофического ревматизма, включая локализацию процесса, наличие тендовагинита, апоневрозита сочетались с не характерным для барбитурового поражения кистозным остеопорозом, утолщением и уплотнением мягких тканей, сужением суставных щелей, деформацией костей, а также поражением стопы, более свойственном действию противотуберкулезных средств, что указывает на «перекрестный» характер эффектов лекарственных препаратов. Наконец, в-третьих, констатировано большое количество фенотипических признаков синдрома дисплазии соединительной ткани (СДСТ) в виде 9 внешних и, как минимум, 5 висцеральных морфодисплазий, включая поликистозные яичники, гипофункция которых может выступать самостоятельной причиной остеопороза.

Известно, что генам коллагена I типа присуще самое большое количество мутаций, поэтому расстройство его метаболизма зачастую обнаруживается не только у лиц с различными видами несовершенного остеогенеза, синдромами Элерса-Данлоса VII типа, Марфана, но и при недифференцированных дисплазиях соединительной ткани, а также постменопаузальном и идиопатическом ювенильном остеопорозах [3], которые в ряде случаев могут представлять собой нетяжелые варианты поздней формы несовершенного остеогенеза, либо быть результатом гетерозиготного носительства мутаций в генах коллагена I типа, предрасполагающих к остеопорозу, но клинически напоминают недифференцированный СДСТ. Аналогичные диагностические проблемы возможны при легких формах хондродисплазий, обусловленных миссенс-мутацией в гене коллагена 2 типа и опять-таки рассматриваемых клиницистами в рамках недифференцированной соединительнотканной дисплазии [3].

С другой стороны, фенобарбитал способен активировать микросомальные ферменты печени, изменяя кинетику 25-гидроксилирования витамина D и стимулируя секрецию желчи, что вызывает снижение уровней витамина и кальцидиола в сыворотке, и вне зависимости от влияния на их метаболизм подавляет

Рис. 2. Рентгенограмма больной Ч.
Описание в тексте.

всасывание кальция в желудочно-кишечном тракте, способствуя резорбции кости [2,6].

В рассматриваемом случае факт высокой сывороточной концентрации фенобарбитала при приеме суточных доз, уступающих максимальным в 3-5 раз, косвенно свидетельствует о нарушенном выведении из организма, возможно, в результате неустановленных дефектов метаболизма. Если при этом допустить наличие у больной дефицита эстрогенов (поликистоз яичников, повторные выкидыши), негативно влияющего на концентрацию кальцитонина и контролируемые им процессы костного синтеза и абсорбции кальция в кишечнике, то механизм формирования костно-суставного синдрома у больной Ч. и некоторые его клинические особенности представляются вполне объяснимыми: это наличие соматической (гено-фенотипической) предиспозиции (соединительнотканной несостоятельности) в виде нарушенного остеогенеза и/или субклинически протекающей хондродисплазии, рассматриваемых в рамках недифференцированного СДСТ, сниженный эстрогеновый фон и указанные особенности действия барбитуратов на метаболизм кальция.

В заключение следует отметить, что некоторые формы коллагенопатий, не укладывающиеся в картину конкретного клинико-генетического синдрома, но проявляющие себя множеством внешних и висцеральных признаков дисморфизма, могут лежать в основе ряда «идиопатических», в том числе лекарственных (например, стероидных) поражений костно-суставной системы, модифицировать симптоматику хорошо известных заболеваний суставов [4] и должны учитываться при прогнозировании их течения.

Литература

1. Ангелуца, П.А. Лекарственные средства и поражения суставов / П.А.Ангелуца // Тер. архив. – 1992. – №10. – С. 12-17.
2. Внутренние болезни / Ред. Тинсли Р. Харрисон, Фаучи Э., Браунвальд Ю., Иссельбахер К. [и др.]. В 2 кн. – Москва: Практика, 2002.
3. Кадурина, Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация) / Т.И.Кадурина. – СПб: Невский Диалект, 2000.
4. Коршунов, Н.И. Синдром гипермобильности суставов: клиническая характеристика и особенности ревматоидного артрита и остеоартроза, развившихся на его фоне / Н.И.Коршунов, В.Р.Гауэрт // Тер. архив. – 1997. – №12. – С. 23-27.
5. Лазовскис, И.Р. Справочник клинических симптомов и синдромов / И.Р. Лазовскис. – М: Медицина, 1981.
6. Лоуренс, Д.Р. Клиническая фармакология / Д.Р.Лоуренс, П.Н.Бенитт. – В 2 т. – Т. 1. – М: Медицина, 1991.
7. Нестор, Р. Диагностика ревматических заболеваний / Р. Нестор. – Бухарест: Медицинское издательство, 1975.
8. Разбойников, Св. Лекарственные поражения двигательной системы / Св. Разбойников // Лекарственная болезнь (поражение в связи с применением фармакотерапевтических средств в лечебных дозах) / Под ред. Г.Маждракова, П.Попхристова. – София: Медицина и физкультура. – 1973. – С. 441-470.

СЛУЧАЙ БАРБИТУРОВОГО РЕВМАТИЗМА У БОЛЬНОЙ С СИНДРОМОМ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

А.В. ЯГОДА, Н.Н. ГЛАДКИХ, Г.И. ГУЛИЕВА, Н.М. БАРДАКОВА, И.А. БОДУЛИНА

Барбитуровый ревматизм представляет собой редкое ятрогенное заболевание. Описан клинический случай множественных поражений опорно-двигательного аппарата у больной с внешними и висцеральными признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани, получавшей терапевтические дозы барбитуратов по поводу эпилепсии.

Ключевые слова: барбитуровый ревматизм, дисплазия соединительной ткани

CASE OF BARBITURIC RHEUMATISM IN THE PATIENT WITH THE SYNDROME OF CONNECYIVE TISSUE DYSPLASIA

YAGODA A.V., GLADKIKH N.N., GULIYEVA G.I., BARDAKOVA N.M., BODULINA I.A.

The barbituric rheumatism is a rare iatrogenic disease. The clinical case of the plural musculoskeletal affections in the patient with the external and visceral signs of undifferentiated connective tissue dysplasia after applying of the therapeutic doses of barbiturates on account of epilepsy was described.

Key words: barbituric rheumatism, connective tissue dysplasia