Клинический случай

СПОНТАННЫЕ ПОДНОГТЕВЫЕ КРОВОИЗЛИЯНИЯ У ПАЦИЕНТА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

И. Ю. Пчелин, Н. В. Худякова

Санкт-Петербургский государственный университет
Россия, 199034 г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9

✉ Пчелин Иван Юрьевич – cftspbu@mail.ru
✉ Худякова Наталья Валерьевна – cftspbu@mail.ru

Спонтанные (нетравматические) подногтевые кровоизлияния встречаются нередко, однако с учётом их низкой специфичности они, как правило, не становятся поводом для углублённого обследования пациентов при отсутствии других симптомов заболеваний, требующих проведения диагностического поиска. Тем не менее, общепризнанным является факт, что ногтевое ложе – это одна немногих областей организма человека, доступных для прижизненной оценки состояния микрососудов и процесса микроциркуляции. В представленном клиническом случае у пациента 38 лет со спонтанными подногтевыми кровоизлияниями на пальцах стоп при обследовании был выявлен ряд метаболических нарушений: гипергомоцистеинемия, нарушения липидного и углеводного обмена. Проведённые генетические исследования показали наличие нескольких однонуклеотидных замен в генах ферментов фолатного цикла (*MTHFR* A1298C, *MTRR* A66G, *MTR* A2756G) в гетерозиготной форме. На основе представленных данных обследования пациента в работе обсуждаются механизмы и актуальные клинические аспекты взаимосвязи гипергомоцистеинемии с нарушениями углеводного обмена и микроангиопатией.

Ключевые слова: подногтевые кровоизлияния, ногтевое ложе, микроциркуляция, микрососуды, гипергомоцистеинемия, гомоцистеин, метаболический синдром, дифференциальная диагностика, клинический случай.

Case report

SPONTANEOUS SUBUNGUAL HEMORRHAGES IN A PATIENT WITH METABOLIC SYNDROME AND HYPERHOMOCYSTEINEMIA: A CASE REPORT

I. Yu. Pchelin, N. V. Hudiakova
Saint Petersburg State University
7-9 Universitetskaya Emb., 199034 Saint Petersburg, Russia

✉ Pchelin Ivan – cftspbu@mail.ru
✉ Hudiakova Natalia – cftspbu@mail.ru

Spontaneous (nontraumatic) subungual hemorrhages are not uncommon, however, given their low specificity, they usually do not become a reason for an in-depth investigation in the absence of other symptoms of diseases requiring diagnostics. However, it is generally accepted that the nail bed is one of the few areas of the human body available for life-time diagnostics of the state of microvessels and the process of microcirculation. In the presented clinical case, examination of a 38-year-old patient with spontaneous subungual hemorrhages on the toes revealed a number of metabolic disorders: hyperhomocysteinemia, lipid and carbohydrate metabolism disturbances. Genetic tests showed the presence of several single nucleotide polymorphisms in the genes of the folate cycle enzymes (*MTHFR* A1298C, *MTRR* A66G, *MTR* A2756G) in a heterozygous form. Based on the presented results of the patient's examination, the paper discusses the mechanisms and relevant clinical aspects of the relationship between hyperhomocysteinemia, disorders of carbohydrate metabolism, and microangiopathy.

Keywords: subungual hemorrhages, nail bed, microcirculation, microvessels, hyperhomocysteinemia, homocysteine, metabolic syndrome, differential diagnosis, clinical case.

Спонтанные (нетравматические) подногтевые кровоизлияния встречаются нередко, однако с учётом их низкой специфичности они, как правило, не становятся поводом для углублённого обследования пациентов при отсутствии других симптомов заболеваний, требующих проведения диагностического поиска. Тем не менее, общепризнанным является факт, что ногтевое ложе – это одна немногих областей организма человека, доступных для прижизненной оценки состояния микрососудов и процесса микроциркуляции [1]. В частности, при сахарном диабете показано, что показатели капилляроскопии, отражающие состояние сосудов микроциркуляторного русла, коррелируют с тяжестью хронических осложнений заболевания [2].

Описаны, как минимум, два различных типа подногтевых кровоизлияний. Осколочные кровоизлияния (splinter hemorrhages) более часто наблюдаются на пальцах кисти и представляют собой безболезненные линейные (продольные) подногтевые изменения красно-коричневого или почти чёрного цвета, которые могут смещаться по мере роста ногтевой пластины или быть стационарными [3]. Подногтевые кровоизлияния гематомного типа чаще возникают на пальцах стоп, и их, как правило, связывают с травмой или длительной микротравматизацией [4]. Следует подчеркнуть, что такие изменения ногтевого ложа требуют внимательного отношения и, в ряде случаев, мультидисциплинарного подхода, поскольку похожие клинические проявления могут быть следствием локального онкологического процесса, в первую очередь, подногтевой меланомы [5].

По данным систематического обзора R. Haber et al. [6], в качестве возможных этиологических факторов осколочных кровоизлияний в научной литературе упоминаются:

1. Системные васкулиты (гранулематоз Вегенера, облитерирующий тромбангиит и др.).
2. Дерматологические заболевания (красный плоский лишай, псориаз).
3. Терминальная стадия хронической болезни почек (лечение гемодиализом, состояние после трансплантации почки).
4. Инфекционные процессы (инфекционный эндокардит, менингококцемия, пситтакоз, гистоплазмоз).
5. Другие заболевания и синдромы (амилоидоз, гистиоцитоз, гиперэозинофильный синдром и др.).
6. Побочные эффекты лекарственных препаратов (сунитиниб, сорафениб, ганцикловир, тетрациклин, тербинафин).
7. Воздействие ионизирующего излучения.

Причины предрасположенности к более крупным подногтевым кровоизлияниям гематомного типа изучены в меньшей степени, однако в научной литературе описаны случаи, когда они являлись первым клиническим проявлением сахарного диабета 2 типа, отражая развитие микроангиопатии на фоне латентного течения заболевания [7].

Приведём собственное клиническое наблюдение.

Мужчина 38 лет обратился для проведения планового профилактического обследования.

При расспросе: ежедневно (несколько раз в день) – ощущение давления в различных отделах головы, глазах, головокружения (провоцируются сгибанием шейного отдела позвоночника, психоэмоциональным стрессом), на фоне нормального АД (120-130/70-80).

В анамнезе: дегенеративно-дистрофические изменения всех отделов позвоночника с формированием множественных узлов Шморля в грудном отделе, вегетативные нарушения, панические атаки.

Лекарственных препаратов на момент проведения обследования не принимал.

Курение, наличие профессиональных вредностей отрицал.

Объективно: индекс массы тела – 28,7 кг/м^2, окружность талии – 104 см, нормостенического телосложения, кожные покровы чистые, АД – 120/84 мм рт. ст., по сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, мочевыделительной системам – без признаков патологии. На II пальце правой стопы – безбо-

Таблица 1

Результаты биохимических исследований

Параметр	Значение	Референсный интервал
Глюкоза, ммоль/л	5,74	4,1-5,6
Холестерин общий, ммоль/л	4,61	3,2-5,2
Триглицериды, ммоль/л	1,41	<1,7
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	0,88	>1,03
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,09	<3,3
Коэффициент атерогенности	4,25	<3,0
Общий билирубин, мкмоль/л	13,4	3,4-20,5
АЛТ, ЕД/л	19,1	<40,0
Креатинин, мкмоль/л	95,9	44,0-97,0
С-реактивный белок, мг/л	0,48	<5,0
Протромбин, %	103,3	80,0-120,0
Фибриноген, г/л	3,043	2,0-4,0
Гомоцистеин, мкмоль/л	20,19	5,4-15,0
Фолиевая кислота, нг/мл	5,38	3,1-19,9
Ферритин, мкг/л	64,0	20,0-300,0
ТТГ, мМЕ/л	1,05	0,35-4,94
Инсулин, мкМЕ/мл	6,21	1,9-23,0
Индекс HOMA-IR	1,58	<2,7

лезненная подногтевая гематома сине-черного цвета, занимающая практически всё ногтевое ложе. Предшествующей травмы, со слов пациента, не было. Также пациент отметил, что ранее подобные изменения на различных пальцах стоп возникали неоднократно.

По данным обследования: в клиническом анализе крови – гемоглобин 164 г/л, гематокрит 48,5%, MCV – 82,8 фл, MCH – 28,0 пг, лейкоциты – 5,5x10^9/л, лейкоцитарная формула в норме, тромбоциты – 270,0x10^9/л, СОЭ – 3 мм/час. Общий анализ мочи – без патологических изменений. Данные биохимического анализа крови представлены в таблице 1.

По ЭКГ: ритм синусовый, нормальное положение электрической оси сердца, неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

По данным эхокардиографии – незначительно выраженная концентрическая гипертрофия миокарда (толщина задней стенки левого желудочка – 11 мм, межжелудочковой перегородки – 11 мм).

При проведении велоэргометрии – толерантность к физической нагрузке средняя, реакция АД – по нормотоническому типу, нарушений ритма и признаков коронарной недостаточности при проведении пробы не выявлено.

По УЗИ брюшной полости и почек – диффузные изменения печени и поджелудочной железы.

Консультация офтальмолога: миопия слабой степени обоих глаз, синдром сухого глаза, ангиопатия сетчатки (вены расширены, ход

извитой, артерио-венозное соотношение 1:3).

С учётом наличия гипергомоцистеинемии проведено генетическое исследование для выявления полиморфизма генов фолатного цикла. Оценены 4 наиболее частых однонуклеотидных замены в генах метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR* C677T и *MTHFR* A1298C), редуктазы метионинсинтазы (*MTRR* A66G) и метионинсинтазы (*MTR* A2756G). Выявлено наличие 3 из 4 исследованных маркеров (*MTHFR* A1298C, *MTRR* A66G, *MTR* A2756G) в гетерозиготной форме.

Пациенту были даны рекомендации по лечению (диета, препараты витаминов группы В, курс лечения у невролога) и динамическому наблюдению.

В данном случае по результатам проведённого обследования можно было с высокой вероятностью исключить такие причины нарушения микроциркуляции, как системные васкулиты, инфекционный эндокардит и другие инфекционные процессы, дерматологические заболевания, тяжелую патологию почек и т.д. В то же время у данного пациента отмечались: тенденция к эритроцитозу, признаки метаболического синдрома по критериям Международной федерации диабета 2006 г. (абдоминальное ожирение, снижение холестерина ЛПВП и повышение коэффициента атерогенности, тенденция к гипергликемии натощак при нормальном значении индекса инсулинорезистентности) и умеренно выраженная гипергомоцистеинемия. Примечательно также, что, несмотря на отсутствие анамнестических указаний на наличие артериальной гипертензии, при фундоскопии были выявлены признаки ангиопатии, что свидетельствует в пользу наличия нарушений микроциркуляции.

Факторами риска повышения уровня гомоцистеина у пациента являлись: полиморфизм генов фолатного цикла, мужской пол, абдоминальное ожирение [8]. Следует отметить, что данные варианты генетического полиморфизма сравнительно широко распространены в российской популяции. В частности, в исследовании А. В. Колоскова и соавт. частота выявления однонуклеотидной замены A1298C в гене метилентетрагидрофолатредуктазы в гетерозиготной форме среди доноров крови в Санкт-Петербурге составила 36,4% [9]. В исследовании Л. А. Строзенко, проведённом в Алтайском крае, варианты генов *MTHFR* A1298C, *MTRR* A66G и *MTR* A2756G в гетерозиготной форме обнаружены у 39,5%, 30,3% и 22,7% обследованных подростков, соответственно [10]. При этом сочетание полиморфных вариантов генов *MTRR* A66G и *MTR* A2756G, которое наблюдалось у нашего пациента, значительно повышает риск развития гипергомоцистеинемии [11]. В научной литературе также есть данные о взаимосвязи полиморфизма генов фолатного цикла (в особенности, вариантов *MTHFR* C677T и *MTHFR* A1298C) с повышенным риском развития и прогрессирования сосудистых осложнений сахарного диабета [12].

Известно много механизмов негативного влияния повышенного уровня гомоцистеина на состояние микрососудистого русла [13]. В экспериментальных исследованиях показано, что, с одной стороны, гипергомоцистеинемия способствует развитию тромбоза [14], но, с другой стороны, она также повышает проницаемость сосудистой стенки [15]. Кроме того, гомоцистеин потенцирует развитие эндотелиальной дисфункции в условиях гипергликемии [16].

Многочисленными клиническими исследованиями подтверждена взаимосвязь гипергомоцистеинемии с нарушением нормального кровотока в сосудах сердца и головного мозга [17-20]. В работе M. Reimann et al. на группе здоровых добровольцев продемонстрировано, что в условиях гипергомоцистеинемии после нагрузки метионином нарушается регуляция тонуса сосудов сетчатки [21]. При обследовании пациентов с сахарным диабетом установлено, что повышение уровня гомоцистеина увеличивает риск развития синдрома диабетической стопы, при этом подтверждена связь гипергомоцистеинемии не только

с ангиопатией, но и с нейропатией [22]. Повышение сывороточной концентрации гомоцистеина ассоциировано и с другими нарушениями со стороны нервной системы, включая панические атаки [23], которые наблюдались у пациента.

Таким образом, с учётом вышеизложенного представляется вполне вероятным, что в данном случае развитие спонтанных подногтевых кровоизлияний на пальцах стоп могло быть связано с нарушениями микроциркуляции на фоне гипергомоцистеинемии в сочетании с другими метаболическими нарушениями. Описанный клинический случай демонстрирует сложность интерпретации симптоматики такого рода и отсутствие общепринятых представлений о тактике обследования и лечения пациентов, предрасположенных к нетравматическим подногтевым кровоизлияниям. Безусловно, приведённые в работе данные не позволяют делать выводов о причинно-следственных связях. Соответственно, изложенная в ней информация не может служить руководством к определению объёма обследования пациентов с подногтевыми кровоизлияниями. Совершенствование методов оценки микроциркуляции и их широкое внедрение в практику будут способствовать более чёткому пониманию клинического значения нетравматических подногтевых кровоизлияний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фабрикантов О.Л., Проничкина М.М. *Капилляроскопические параметры микроциркуляции ногтевого ложа (обзор литературы)* // Сибирский научный медицинский журнал. **2018**. Т. 38. № 2. С. 62-67. [Fabrikantov OL, Pronichkina MM. *Capillaroscopy parameters of the nailfold microcirculation (review)*. Siberian Scientific Medical Journal. **2018**;38(2):62-67. (In Russ.)]. DOI: 10.15372/SSMJ20180210.
2. Крутиков Е.С., Житова В.А., Крутикова М.С. *Изменение показателей капилляроскопии у больных сахарным диабетом 1-го типа при развитии хронических осложнений* // Международный эндокринологический журнал. **2014**. № 2. С. 40-44. [Krutikov ES, Zhitova VA, Krutikova MS. *Izmenenie pokazatelei kapillyaroskopii u bol'nykh sakharnym diabetom 1-go tipa pri razvitii khronicheskikh oslozhnenii*. International journal of endocrinology. **2014**;(2):40-44. (in Russ)].
3. Saladi RN, Persaud AN, Rudikoff D, Cohen SR. *Idiopathic splinter hemorrhages*. Journal of the American Academy of Dermatology **2004**;50(2):289-292. DOI: 10.1016/j.jaad.2003.07.012.
4. Huang YH, Ohara K. *Medical Pearl: Subungual Hematoma: A Simple and Quick Method for Diagnosis*. J Am Acad Dermatol. **2006**;54(5):877-878. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.10.043.
5. Мяснянкин М.Ю., Анисимов В.В., Гафтон Г.И, и др. *Подногтевая меланома. Особенности клиники, диагностики и лечения* // Вопросы онкологии. **2016**. Т. 62. № 3. С. 474-479. [Myasnyankin MYu, Anisimov VV, Gafton GI, et al. *Subungual melanoma. Features of clinic, diagnostics and treatment*. Problems in oncology. **2016**;62(3):474-479. (in Russ)].
6. Haber R, Khoury R, Kechichian E, Tomb R. *Splinter Hemorrhages of the Nails: A Systematic Review of Clinical Features and Associated Conditions*. Int J Dermatol. **2016**;55(12):1304-1310. DOI: 10.1111/ijd.13347.
7. Iglesias P, Olmos O, Sastre J. *Subungual Hemorrhages. A Primary Manifestation of Diabetes Mellitus*. Arch Fam Med. **1996**;4:169-171.
8. Пчелин И.Ю., Маршалко Д.В., Шишкин А.Н. и др. *Факторы, ассоциированные с гипергомоцистеинемией, у пациентов с абдоминальным ожирением* // Кардиология в Беларуси. **2019**. Том 11. № 5. С. 744-755. [Pchelin I, Marshalko D, Shishkin A, et al. *Factors associated with hyperhomocysteinemia in patients with abdominal obesity*. Cardiology in Belarus. **2019**;11(5):744-755 (in Russ)].
9. Колосков А.В., Филиппова О.И., Лыщев А.А. и др. *Частота встречаемости полиморфизмов гена фактора V (A506G), гена протромбина (G20210G) и гена MTHFR (C677T и A1298C) у здоровых доноров крови Санкт-Петербурга* // Medline.ru. **2015**. Т. 16. № 3. С. 682-689. [Koloskov AV, Philippova

OI, Lyshchev AA. Frequencies of factor V (A506G), prothrombin (G20210A) and mthfr (C677T and A1298S) polymorphisms in healthy blood donors in Saint-Petersburg. Medline.ru. 2015;16(3):682-689. (in Russ)].

10. Строзенко Л.А., Гордеев В.В., Лобанов Ю.Ф. и др. *Распределение генов фолатного цикла в популяции подростков г. Барнаула Алтайского края* // Мать и дитя в Кузбассе. **2015**. № 1(60). С. 29-34. [Strozenko LA, Gordeev VV, Lobanov YuF, et al. *Distribution of genes in the folate cycle adolescent population of Barnaul, Altai Region*. Mother And Baby In Kuzbass. **2015**;(1):29-34. (in Russ)].
11. Laraqui A, Allami A, Carrié A, et al. *Influence of Methionine Synthase (A2756G) and Methionine Synthase Reductase (A66G) Polymorphisms on Plasma Homocysteine Levels and Relation to Risk of Coronary Artery Disease*. Acta Cardiol. **2006**;61(1):51-61. DOI: 10.2143/AC.61.1.2005140.
12. Пчелин И.Ю., Гапешин Р.А., Худякова Н.В., Байрашева В.К. *Гипергомоцистеинемия и диабетическая нефропатия: влияние генетических факторов, клинико-патогенетические взаимосвязи с воспалением и анемией* // Juvenis scientia. **2016**. № 6. С. 12-16. [Pchelin IY, Gapeshin RA, Hudiakova NV, Bayrasheva VK. *Hyperhomocysteinemia and diabetic nephropathy: the influence of genetic factors, clinical and pathogenic interrelations with inflammation and anemia*. Juvenis scientia. **2016**;(6):12-16. (in Russ)].
13. Худякова Н.В., Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н. и др. *Гипергомоцистеинемия и кардиоренальный анемический синдром при сахарном диабете* // Нефрология. **2015**. Т. 19. № 6. С. 20-27. [Hudyakova NV, Pchelin IYu, Shishkin AN, et al. Hyperhomocysteinemia and cardiorenal anemia syndrome in diabetes mellitus. Nephrology (Saint-Petersburg). **2015**;19(6):20-27. (In Russ)].
14. Dionisio N, Jardín I, Salido GM, Rosado JA. *Homocysteine, Intracellular Signaling and Thrombotic Disorders.* Curr Med Chem. **2010**;17(27):3109-3119. DOI: 10.2174/092986710791959783.
15. Tyagi SC, Lominadze D, Roberts AM. *Homocysteine in Microvascular Endothelial Cell Barrier Permeability*. Cell Biochem Biophys. **2005**;43(1):37-44. DOI: 10.1385/CBB:43:1:037.
16. Cheng Z, Jiang X, Pansuria M, et al. *Hyperhomocysteinemia and Hyperglycemia Induce and Potentiate Endothelial Dysfunction via μ-calpain Activation*. Diabetes. **2015**;64(3):947-959. DOI: 10.2337/db14-0784.
17. Demirci E, Çelik O, Kalçık M, et al. *Evaluation of Homocystein and Asymmetric Dimethyl Arginine Levels in Patients With Coronary Slow Flow Phenomenon*. Interv Med Appl Sci. **2019**;11(2):89-94. DOI: 10.1556/1646.11.2019.07.
18. Alihanoglu YI, Yildiz BS, Özcan EE, et al. *Impaired Coronary Blood Flow May Be Related to Elevated Homocysteine Levels in Patients With Metabolic Syndrome* // Wien Klin Wochenschr. **2015**;127(21-22):864-870. DOI: 10.1007/s00508-015-0854-z.
19. Lim MH, Cho YI, Jeong SK. *Homocysteine and Pulsatility Index of Cerebral Arteries*. Stroke. **2009**;40(10):3216-3220. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.558403.
20. Okura T, Miyoshi KI, Irita J, et al. *Hyperhomocysteinemia Is One of the Risk Factors Associated With Cerebrovascular Stiffness in Hypertensive Patients, Especially Elderly Males* // Sci Rep. **2014**;4:5663. DOI: 10.1038/srep05663.
21. Reimann M, Weiss N, Ziemssen T. *Different Responses of the Retinal and Cutaneous Microcirculation to Transient Dysmetabolic Conditions*. Atheroscler Suppl. **2015**;18:1-7. DOI: 10.1016/j.atherosclerosissup.2015.02.001.
22. González R, Pedro T, Real JT, et al. *Plasma Homocysteine Levels Are Associated With Ulceration of the Foot in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*. Diabetes Metab Res Rev. **2010**;26(2):115-120. DOI: 10.1002/dmrr.1061.
23. Meier C, Harbrecht U, Liedtke R. *Relative Hyperhomocysteinemia in Patients With Panic Disorder: A Case-Control Study*. Neuropsychobiology. **2010**;62(3):164-170. DOI: 10.1159/000318573.

Поступила в редакцию: 20.05.2020
После доработки: 25.06.2020