

СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ – СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Л. Н. Шилова, А. Б. Зборовский, О. П. Слюсарь

Кафедра госпитальной терапии ВолгГМУ

Системная склеродермия (ССД) – аутоиммунное заболевание соединительной ткани с характерным поражением кожи, сосудов, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов, в основе которого лежат нарушения микроциркуляции, воспаление и генерализованный фиброз [9]. Распространенность в среднем составляет 240-290 на 1 млн населения [7, 10]. ССД поражает в основном женщин (соотношение женщин и мужчин – 7:1). Заболевают в основном лица 30-50 лет [7,9]. Этиология ССД сложна и недостаточно изучена. Предполагается мультифакториальный генез ССД, обусловленный взаимодействием неблагоприятных экзо - и эндогенных факторов с генети-

ческой предрасположенностью к заболеванию. В основе патогенеза ССД – несколько механизмов: нарушение коллагенообразования, микроциркуляции, гуморального и клеточного иммунитета [9].

Рабочая классификация ССД [7]

I. Клинические формы:

- Диффузная ССД
- Лимитированная ССД
- Перекрестный (overlap) синдром ССД с ревматоидным артритом, дермато/полимиозитом и др. (ССД-РА, ССД-ДМ/ПМ, ССД-СКВ)
- Ювенильная ССД
- Висцеральная ССД.

I. Течение:

- Острое, быстро прогрессирующее (преобладает генерализованный фиброз)
- Подострое, умеренно прогрессирующее: преобладает сосудистая патология
- Хроническое, медленно прогрессирующее: (преобладает иммунное воспаление).

II. Стадии:

- I (начальная): синдром Рейно, суставной

- синдром, плотный отек, редко – висцериты;
- II (генерализованная) индурация, контрактуры, поливисцеральная патология (легкие, сердце, желудочно-кишечный тракт, реже – почки), сосудисто-трофические нарушения (синдром Рейно, изъязвления);
 - III (терминальная): далеко зашедшие периферические и висцеральные поражения, часто – недостаточность органов (сердца, легких, ЖКТ, почек).

Таблица 1

Диагностические признаки ССД

Основные:	Дополнительные:
склеродермическое поражение кожи;	телеангиэктазии;
синдром Рейно, дигитальные язвочки/рубчики;	трофические нарушения
суставно-мышечный синдром (с контрактурами);	полиартралгии;
остеолиз;	полисерозит (чаще адгезивный);
Кальциноз	• хроническая нефропатия
базальный пневмофиброз	полиневрит, тригеминит
кардиосклероз с нарушениями ритма и проводимости	потеря массы тела (более 10 кг);
склеродермическое поражение пищеварительного тракта	увеличение СОЭ (более 20 мм/ч);
острая склеродермическая нефропатия	гипергаммаглобулинемия (более 23%);
наличие специфических антинуклеарных антител (аНТН-Scl-70-антитела и АЦА);	наличие антител к ДНК или АНФ
капилляроскопические признаки (по данным широкопольной капилляроскопии).	наличие ревматоидного фактора

Наличие любых 3 основных признаков или сочетание одного из основных — склеродермического поражения кожи, остеолиза ногтевых фаланг или характерного поражения пищеварительного тракта, с 3 вспомогательными признаками и более достаточно для того, чтобы поставить достоверный диагноз ССД [7].

Особый интерес представляет ранняя диагностика склеродермии. Продолжительность раннего периода болезни существенно отличается в зависимости от формы и течения заболевания. Так при диффузной склеродермии активное формирование типичной клинической картины, в том числе с развитием полиорганной патологии, происходит в среднем за год, при лимитированной – за 5 лет [6]. Важным является факт, что сосудистые изменения и иммунологические сдвиги в строме кожи на раннем этапе – потенциально обратимы. Поэтому очень важно как можно раньше поставить правильный диагноз и назначит активную терапию.

При ранней диагностике следует иметь в виду характерную триаду первоначальных признаков заболевания: синдром Рейно, сустав-

ной синдром (чаще полиартралгии) и плотный отек кожи, реже висцеральные локализации процесса [6, 8, 9]. Рассмотрим основные ранние проявления

Поражение кожи. Поражение кожи, характерным образом меняющее внешний облик, наблюдается у преобладающего большинства больных и является одним из ведущих диагностических признаков заболевания. Типичные склеродермические изменения, проходящие стадии плотного отека, индурации и атрофии с преимущественной локализацией на лице и кистях, нередко сочетаются с сосудистой патологией и трофическими нарушениями (изъязвления, гнойники, деформация ногтей, облысение). Характерна маскообразность лица, первоначально за счет плотного отека, а затем индурации и частичной атрофии тканей: отмечаются кисетообразные морщины вокруг рта, уплотнение и натяжение кожи. При хроническом течении нередко телеангиэктазии, которые локализуются преимущественно на лице, слизистой губ, иногда языка и твердого неба, на груди, спине, конечностях (рис. 1). Склеродактилия – уплотнение (плотный отек и индурация)



Рис. 1. Телеангиэктазии

кожи кистей с нарастающим ограничением движений и развитием контрактур (рис. 2), является характерным признаком заболевания, позволяющим наряду с маскообразностью поставить диагноз уже при первом взгляде на больного.



Рис. 2.

Нередко при ССД наблюдаются очаговая или диффузная гиперпигментация кожных покровов наряду с участками гиперпигментации, а также повышенная сухость кожи, явления гиперкератоза и трофические нарушения (изменения ногтей, выпадение волос и др.). У отдельных больных ССД, чаще с ювенильной формой заболевания, отмечается очаговое поражение кожи по типу ограниченной склеродермии. У некоторых больных наблюдается одновременное поражение слизистых оболочек (хронический конъюнктивит, атрофический или

субатрофический ринит, стоматит, фарингит) и желез. Возможно сочетание ССД с синдромом Шегрена. В зависимости от степени распространенности изменений кожи (преимущественно индурации) выделяют 2 основные клинические формы ССД: 1) лимитированную, при которой поражаются кисти и лицо; 2) диффузную, при которой процесс распространяется также и на туловище. Последняя часто ассоциируется с быстро прогрессирующим течением заболевания. У отдельных больных поражение кожи может быть слабо выраженным или отсутствовать (висцеральная форма).

Синдром Рейно (СР). Клиническим критерием достоверного СР являются повторные эпизоды двух-трехфазного изменения цвета пальцев рук при воздействии холода. Критерием вероятного СР является однофазное изменение цвета в сочетании с онемением или парестезиями при охлаждении. Приблизительно у 15–20% больных СР, у которых выявляются специфические аутоантитела и/или капилляроскопические изменения, но отсутствуют симптомы заболеваний соединительной ткани, в дальнейшем (обычно в течение 2 лет) развивается то или иное заболевание соединительной ткани, чаще – ССД [2, 5]. При дифференциальной диагностике следует учитывать, что первичный СР чаще встречается у молодых женщин и членов семей с БР, значительно реже – после 60 лет. Вторичный СР чаще развивается после 30 лет, причем у мужчин так же часто, как и у женщин (в зависимости от подлежащей патологии), нередко сочетается со структурными изменениями капилляров. Предлагаются разные способы определения степени выраженности СР, что важно для динамического наблюдения и контроля эффективности лечения. Достаточно информативна и проста клиническая оценка СР с выделением 4 степеней его выраженности, которая может использоваться и как полуколичественная (в баллах) [5].

I степень: только изменения цвета кожи, субъективных и трофических нарушений нет.

II степень: во время атаки больной ощущает онемение или покалывание в пальцах, могут быть единичные дигитальные рубцы.

III степень: выраженные болевые ощущения во время атаки и/или единичные активные изъязвления.

IV степень: множественные изъязвления или гангрена.

В последние годы все более широкое применение находит метод широкопольной капилляроскопии ногтевого ложа: при ССД отмечаются расширение и извитость капиллярных петель, уменьшение числа капилляров («аваскулярные поля»), геморрагии и др (рис. 3-5).

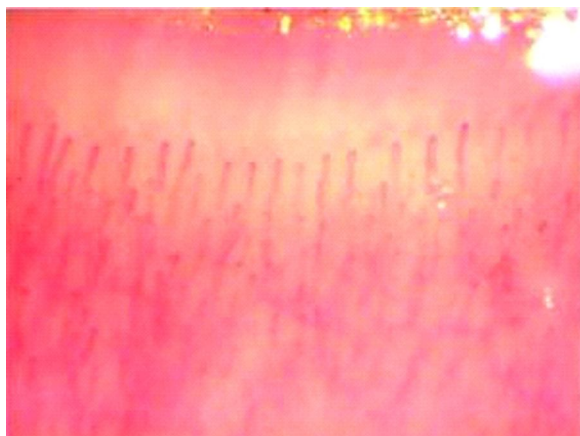


Рис. 3 Капилляроскопическая картина в норме (по Гусевой Н.Г.[5])

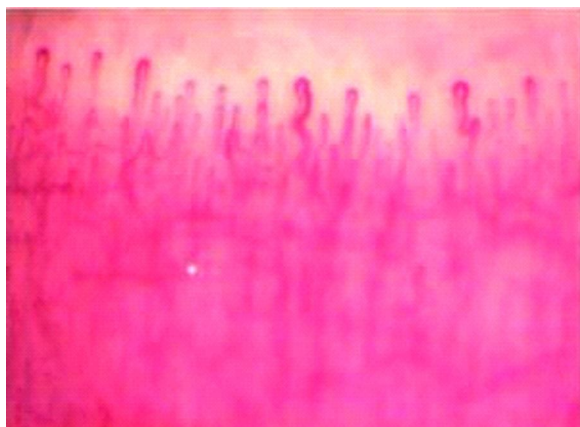


Рис. 4 Капилляроскопическая картина при первичном синдроме Рейно (по Гусевой Н.Г.[5])

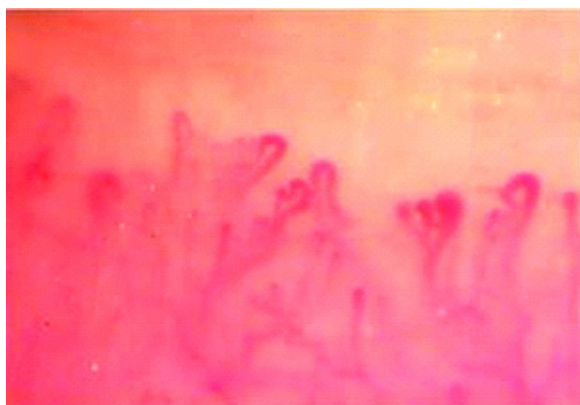


Рис. 5 Капилляроскопическая картина при ССД (по Гусевой Н.Г [5])

Суставной синдром по частоте выходит на первый план и нередко является одним из

начальных признаков заболевания (уступая в этом отношении лишь синдрому Рейно), поэтому играет важную роль в ранней диагностике ССД. Может проявляться полиартралгиями, своеобразным (склеродермическим) полиартритом с преобладанием экссудативно-пролиферативных (ревматоидоподобный артрит или фиброзно-индуративных изменений) и периартритом с развитием контрактур. От РА поражение суставов при ССД отличается преобладанием фиброзных изменений и отсутствием выраженной деструкции суставов. Возможно сочетание ССД с РА (так называемый перекрестный синдром: ССД + РА).

Лечение ССД представляет сложную задачу и, к сожалению, пока каких-либо очень эффективных препаратов, решающих все проблемы не создано.

Основными целями проводимой терапии является:

- достижение клинической ремиссии;
- предупреждение развития висцеральной патологии;
- стабилизация имеющегося функционального состояния больных.

Лечение должно проводиться особенно активно в первые годы болезни, когда происходят наиболее значительные изменения в органах и системах, в патогенезе преобладает воспалительный компонент и возможно некоторое обратное развитие фиброзных явлений [6, 8].

Комплексное назначение адекватной терапии в ранние сроки болезни позволяет предупредить развитие тяжелых висцеральных поражений. Основные виды лечения при ССД: антифиброзные, сосудистые, противовоспалительные, иммуносупрессивные средства, представляющие патогенетическую терапию, а также экстракорпоральная, локальная, реабилитационная и симптоматическая терапия.

Из группы **антифиброзных средств** наиболее часто применяется **D-пеницилламин (купренил)**, оказывающий многостороннее действие на метаболизм соединительной ткани и активно подавляющий избыточное фиброобразование. Является средством выбора при быстро прогрессирующей склеродермии, диффузной индурации кожи и висцерофиброзах. Антифиброзное действие препарата реализуется при длительном (не менее 6–12 мес) применении по схеме (250–500–750–1000 мг/день

с последующим снижением) и использованием поддерживающих доз (250–300 мг/день) в течение 2–5 лет. Клинический эффект проявляется положительной динамикой кожного синдрома (уменьшение индурации и др.), суставно-мышечного (с увеличением объема движений) и сосудистого (уменьшение синдрома Рейно, улучшение трофики). У части больных отмечаются также положительная динамика изменений со стороны сердца, легких и пищеварительного тракта, замедление прогрессирования и даже регрессия (частичная) патологического процесса. В связи с побочным действием препарата (дерматит, диспепсические нарушения, нефропатия и др.), выявляющимся у $1/3$ больных, необходимы строгий врачебный контроль, прекращение лечения или снижение дозы пенициллина при осложнениях. Из них наиболее опасными, требующими отмены препарата являются его воздействие на систему кроветворения и нефротоксическое действие.

Доказанным положительным действием на кожный синдром обладает метотрексат, особенно у больных с ранней склеродермией. В нескольких рандомизированных исследованиях показано снижение кожного счета при применении препарата 10 мг в неделю в течение года [4]. Помимо метотрексата влияние на кожный счет оказывают и другие иммуносупрессивные средства циклофосфан, микофенолата мофетил [3], азатиоприн.

При хроническом течении заболевания положительный эффект оказывают ферментативные препараты: **лидаза**, **ронидаза**, воздействующие на систему «гиалуроновая кислота–гиалуронидаза». Лечение лидазой проводится повторными курсами подкожных или внутримышечных инъекций по 64 ЕД (раз водится в 1 мл 0,5% раствора новокаина) через день, на курс 12–14 инъекций. Возможны также электрофорез с лидазой (гиалуронидазой) или использование ронидазы в виде аппликаций на область контрактур и индуративно измененных тканей.

Глюкокортикостероидные гормоны используют по показаниям с учетом их действия на клеточный и гуморальный компоненты воспаления, на фибробласты. Преднизолон (метипред, триамцинолон, дексаметазон) следует назначать при подостром и остром течении и II, III степенях активности процесса в дозах 20–30 мг/день. Необходимо учитывать

также характер органной патологии. Так, при явлениях альвеолярного фиброза целесообразно назначение 40 мг преднизолона, а поражение мышц по типу полимиозита требует повышения суточной дозы до 50–60 мг в течение 1–2 мес с последующим снижением до общепринятой дозировки. Высокие дозы ГКС могут ускорять развитие «склеродермической почки», тем самым значительно ухудшая прогноз заболевания. Поэтому у больных принимающих ГКС должен быть регулярный мониторинг функции почек.

Иммунодепрессанты включают в комплексное лечение больных ССД при активности и выраженном прогрессировании заболевания [4], фиброзирующем альвеолите, отчетливых иммунологических сдвигах, отсутствии эффекта от предшествующей терапии. Используют циклофосфан по 100 мг/день, 200–400 мг/нед внутримышечно. Абсолютным показанием для назначения циклофосфана является интерстициальное поражение легких [12]. Препарат рекомендуется вводить 1 раз в месяц внутривенно капельно в дозе 800–1000 мг. Длительность подобной терапии определяется переносимостью лечения больным и в каждом конкретном случае решается индивидуально. По данным рандомизированных исследований на фоне введения циклофосфана отмечается уменьшение счета одышки, улучшение показателей функции внешнего дыхания [4]. Имеется положительный опыт лечения больных ССД циклопорином, однако его использование затруднено в связи с токсическим влиянием на почки.

Принципиально важно своевременное воздействие на систему микроциркуляции при синдроме Рейно [11], которым нередко дебютирует ССД. Имеется большой арсенал хорошо известных **сосудистых средств**, из которых на первый план выходят блокаторы кальциевых каналов (нифедипин и др.), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл и др.), внутривенные простагоиды (илопрост), вазопростан (простагландин Е), дающие выраженный вазодилатационный, антиишемический эффект. Блокаторы кальциевых каналов назначают уже в начале заболевания в адекватной дозе с учетом выраженности сосудистых нарушений и переносимости препарата. Имеющий определенные преимущества нифедипин (коринфар и др.) назначают в дозе 30–80 мг/день отдельными курсами или

длительно (в течение года). Возможно также использование верапамила в дозе 120–360 мг/день, форилона в дозе 60–90 мг/день и других препаратов этой группы. Побочные явления (головная боль, тошнота, отеки, аллергические реакции) встречаются относительно редко, при этом требуется снижение дозы или перерыв в лечении. Вазодилататоры целесообразно сочетать с дезагрегантами: тренталом (перорально 400–800 мг/день, при необходимости внутривенно) или вазонитом (600–1200 мг/день), курантилом (дипиридамом) (150–200 мг/день), парентеральным введением реополиглюкина (капельно по 400 мл через* день, 8–12 перфузии на курс) и другими ангиопротекторами. Целесообразно проведение 2–3 курсов в год, в интервалах — пероральный прием антиагрегантов. Внутривенное введение илоprostа (0,5–2 нг/кг в минуту в течение 3–5 дней каждые 6–8 недель) достоверно уменьшает количество дигитальных язв. Вазапостан оказывает выраженный положительный эффект при распространенном синдроме Рейно и тяжелых сосудистых поражениях с ишемическими некрозами пальцев рук (ног). Рекомендуется медленное (в течение 120–360 мин) внутривенное введение препарата в дозе, эквивалентной 20–40 мкг альпостадилла (содержимое 1 ампулы вазапостана разводится 250 мл физиологического раствора), 10–20 перфузии на курс, 2 курса в год. Благодаря многоплановому фармакологическому действию вазапостана (вазодилатация, подавление активности и агрегации тромбоцитов, антирадикальное действие, повышение деформируемости эритроцитов и др.) можно ожидать и системного эффекта препарата. Важное место в лечении больных ССД занимают ингибиторы АПФ: каптоприл и др., существенно изменившие прогноз у больных с истинной склеродермической почкой (с летальным исходом). При острой склеродермической нефропатии, протекающей, как правило, с гипертензией и вазоконстрикцией, ингибиторы АПФ назначают по витальным показаниям в дозе, контролирующей артериальное давление — АД (каптоприл по 50 — 150 мг/день, максимально до 450 мг/день). Именно благодаря активному внедрению данной группы в комплексную терапию ССД, поражение почек перестало быть первостепенной причиной летального исхода больных ССД, уступив место поражению сердца и легких. Эффект ин-

гибиторов АПФ выражается в снижении и нормализации АД, уменьшении или исчезновении головных болей, стабилизации функции почек, общем улучшении состояния. Следует также иметь в виду положительное действие ингибиторов АПФ при легочной гипертензии, явлениях сердечной недостаточности, нарушениях микроциркуляции, что обуславливает более широкое применение препаратов этой группы у больных ССД. При наличии признаков гиперкоагуляции, микротромбозов рекомендуется включение в терапевтический комплекс антикоагулянтов прямого и непрямого действия — гепарина по 5000 ЕД подкожно 2–3 раза в день, фраксипарина, фенилина, малых доз аспирина. При недостаточном эффекте перечисленных препаратов при наличии множественных дигитальных язв эксперты EULAR рекомендуют назначение бозентана (траклир). Бозентан — неселективный антагонист рецепторов эндотелина-1, применяется в дозе 62,5 мг 2 раза в день — 4 недели, затем по 125 мг в сутки в 2 раза, снижает вероятность появления новых дигитальных язв. Кроме того для лечения рефрактерных язв может использоваться силденафил — ингибитор фосфодиэстеразы, в дозе 50 мг в день [1].

Одна из наиболее сложных проблем — лечение легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), ассоциированной с ССД [4]. Наиболее эффективными являются:

- бозентан 62,5 мг 2 раза в день — 4 недели, затем по 125 мг 2 раза в день; рекомендован для лечения ЛАГ III – IV ФК по NYHA;
- силденафил 50–100 мг в сутки;
- внутривенное введение эпопростенола.

Возможна комбинация препаратов при тяжелой форме ЛАГ.

Аминохинолиновые препараты — плаквенил по 0,2–0,4 г в сутки — нередко включают в комплексную терапию, особенно при хроническом течении ССД. Препараты аминохинолинового ряда больные получают непрерывно в течение года, после чего можно перейти на курсовой прием препарата в весенний и осенний периоды. Нестероидные противовоспалительные средства (ортофен, ибупрофен, индометацин, вольтарен, пироксикам и др.) в общепринятых дозировках могут использоваться для лечения больных ССД (например, в комбинации с аминохинолиновыми препаратами) при наличии суставного синдрома или при

снижении дозы глюкокортикостероидов, однако их изолированное применение недостаточно для появления активности процесса.

При поражении пищеварительного тракта (пептический эзофагит, гастрит, дуоденит) назначают ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопризол), прокинетики (мотилиум). Синдром нарушения всасывания, развивающийся вследствие поражения тонкой кишки и сопровождающийся, как правило, ростом бактериальной флоры, обуславливает назначение антибиотиков широкого спектра действия (ампициллин, тетрациклин и др.) [4].

Экстракорпоральная терапия чаще применяется при остром течении, поражении почек и, как правило, комбинируется с активной фармакотерапией. В отдельных клинических испытаниях отмечен положительный эффект применения моноклональных антител, в частности препарата ритуксимаб.

В систему комплексного лечения больных ССД входит также применение лечебной гимнастики, массажа и локальной терапии. Местно на наиболее пораженные области (кисти, стопы и др.) рекомендуется использовать 50—70% раствор диметилсульфоксида {ДМСО} в виде аппликаций, возможно его сочетание с сосудистыми и противовоспалительными препаратами: на курс 10 аппликаций по 30—40 мин;

при хорошей переносимости — повторные курсы или длительное в течение года применение ДМСО. При отсутствии или небольшой активности процесса возможно применение тепловых процедур (парафина и др.), а также электропроцедур — электрофорез или ионофорез с лидазой на кисти и стопы, использование ультразвука, лазерной терапии, акупунктуры и др.

Санаторно-курортное лечение, которое показано в основном больным с хроническим течением ССД, включает реабилитационные мероприятия с дифференцированным использованием бальнео-, физиотерапии, грязелечения и других курортных факторов. Профилактика ССД включает выявление так называемых факторов риска и тех, кому угрожает эта болезнь, проведение активной вторичной профилактики обострения и генерализации склеродермического процесса. Необходимо правильное трудоустройство больных, которые должны быть освобождены от тяжелой физической работы, воздействия химических агентов, вибрации, охлаждения, а при остром и подостром течении ССД необходимо ставить вопрос об их переводе на инвалидность. Правильное своевременное лечение и трудоустройство улучшают прогноз заболевания в целом, позволяют сохранить работоспособность и поддерживать жизненный уровень больных ССД.

Литература

1. Алекперов Р.Т. Силденафил в лечении синдрома Рейно./ Алекперов Р.Т.// Научно-практическая ревматология. – 2009. - № 3. - С. 38 - 45.
2. Алекперов Р.Т. Склеродермическая ангиопатия: факторы патогенеза и классификация./ Алекперов Р. Т.// Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. – Москва. – 2004. – 46 с.
3. Ананьева Л.П. Перспективы применения микофенолата мофетила при системной склеродермии./ Ананьева Л.П.// Современная ревматология.- 2009. - № 1. – С. 24 – 28.
4. Волков А.В. Комментарии к рекомендациям EULAR по лечению системной склеродермии./ Волков А.В. // Современная ревматология. – 2009. - № 3. – С. 4 - 7.
5. Гусева Н.Г. Кисти – зеркало феномена Рейно./ Гусева Н.Г.// Consilium medicum. – 2005. - Том 07.- N 2. – С.90 - 94.
6. Гусева Н.Г. Системная склеродермия: ранняя диагностика и прогноз./ Гусева Н.Г. // Научно-практическая ревматология. – 2007. - №1. – с. 39 - 45.
7. Насонов Е.Л. . Национальное руководство по ревматологии/ под ред. Е.Л.Насонова. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 320 с.
8. Невская Т.А. Т-клеточные иммунные нарушения при ранней системной склеродермии./ Невская Т.А., Гусева Н.Г, Раденска-Лоповок С.Г., Сперанский А.И. // Научно-практическая ревматология. – 2006. - №4.- с.35 - 42.
9. Сигидин Я.А. Диффузные болезни соединительной ткани (системные ревматические заболевания)./ Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М.// М. – Медицина. – 1994. – 542 с.
10. Фоломеева О.М. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. / Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф.// Научно-практическая ревматология. – 2008. - №4. – с. 4 - 13.
11. Awami M. Low level laser therapy for treatment of primary and secondary Raynaud's phenomenon./ Awami M., Schillinger M., Maca T., Pollanz S., Minar E.// Vasa.- 2004. - Feb; 33(1). - P 25 - 29.
12. Marasini B. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. // Marasini B., Belloli L., Massarotti M. // Int-J-Immunopathol-Pharmacol. – 2007 - Apr-Jun; 20(2). – P. 223 - 228.

