

## 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)

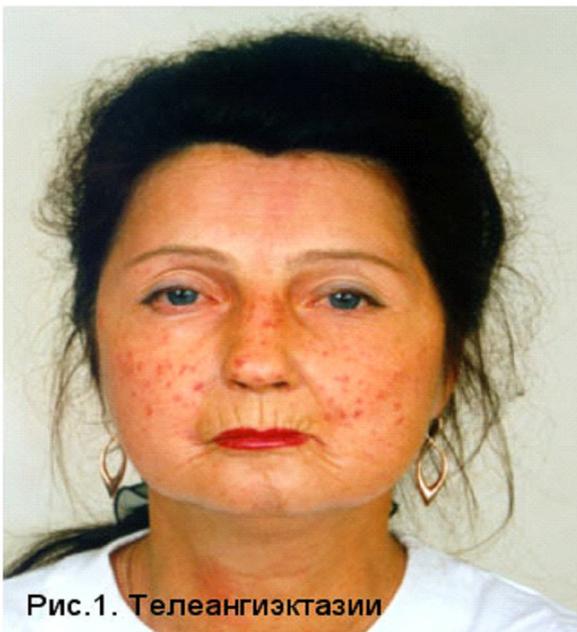


Рис. 1. Телеангиэктазии

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).

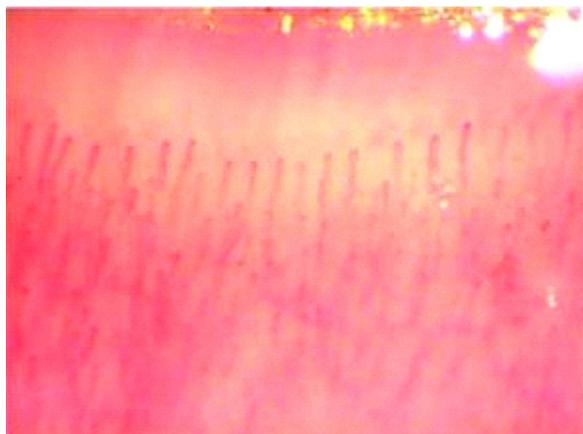


Рис. 3 Капилляроскопическая картина в норме (по Гусевой Н.Г.[5])

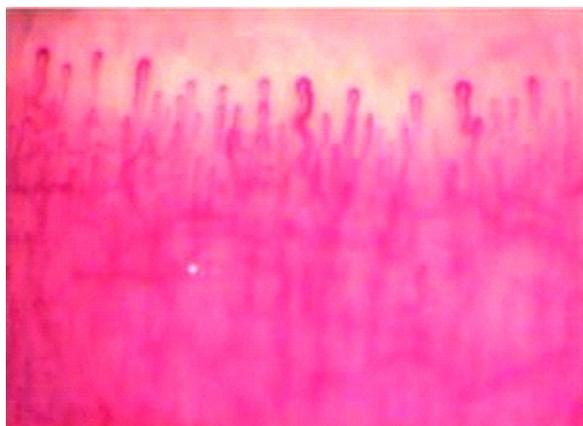


Рис. 4 Капилляроскопическая картина при первичном синдроме Рейно (по Гусевой Н.Г.[5])

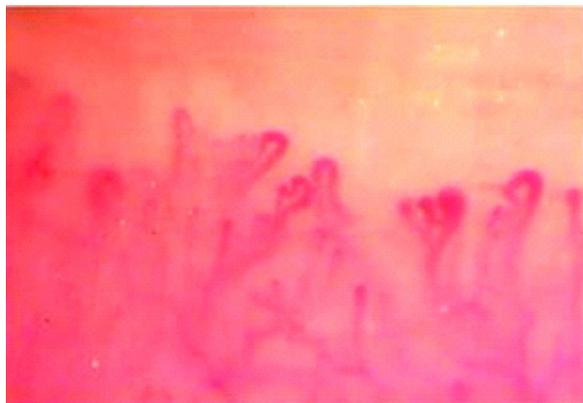


Рис. 5 Капилляроскопическая картина при ССД (по Гусевой Н.Г [5])

**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 **Д-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 альпростадилла (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.

