

Глава 157 :: Склеродермия

:: P. Moinzadeh, Christopher P. Denton,
T. Kreig, Carol M. Black

SYNOPSIS: КРАТКИЙ ОБЗОР

- Системная склеродермия (ССД) представляет собой мультисистемное заболевание, характеризующееся выраженным фиброзом, воспалением и васкулопатией.
- Патогенез этого аутоиммунного процесса остается неясным.
- Дифференциальный диагноз системной склеродермии включает тяжелые формы локализованной склеродермии, а также много других склеродермо-подобных состояний.
- Больные склеродермией разделяются на две основные группы в зависимости от распространенности склероза кожи [диффузный системный склероз и ограниченный системный склероз]. Пациенты с комбинированным синдромом характеризуются дополнительными клиническими признаками других ревматических заболеваний.
- Клинические признаки, которые присутствуют практически всегда, включают феномен Рейно и склероз кожи.
- ССД характеризуется склеротическими/фиброзными нарушениями кожи и внутренних органов (желудочно-кишечного тракта, легких, почек и сердца), которые могут привести к тяжелой дисфункции почти любой системы организма.
- Разнообразие проявлений и течения ССД требует срочной помощи различных специалистов и последующих, как минимум ежегодных профилактических осмотров.
- Несмотря на неизлечимый характер заболевания, достигнуты значительные успехи в лечении органоассоциированных осложнений ССД.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Системная склеродермия (ССД) — это редкое, мультисистемное заболевание, в основе которого лежат аутоиммунные процессы, дисфункция эндотелиальных клеток сосудов и активация фибробластов. Заболевание характеризуется большой индивидуальной вариабельностью в выраженности поражения кожи и внутренних органов, а также в течении патологического процесса и прогнозе. Наиболее часто поражаемыми органами являются кожа, пищевод, легкие, сердце и почки.

ССД чаще болеют женщины, соотношение мужчин и женщин — от 3:1 до 14:1¹⁻⁴ Возраст начала заболевания варьирует от 30 до 50 лет.⁴ У мужчин отмечено более раннее начало. Представители негроидной расы заболевают ССД раньше, чем европеоиды. Опубликованные данные о заболеваемости возросли с 0.6 до 16 на миллион человек, что также справедливо в отношении распространенности, которая возросла с 2 до 233 пациентов на 1 миллион населения в год.^{1-3,5}, что объяснялось методологическими различиями в отношении определения и подтверждения диагноза, а также периода исследования.

Смертность от ССД наивысшая среди всех аутоиммунных ревматических заболеваний, индивидуально варьирующая от расовых и этнических особенностей, давности и тяжести поражения органов, типа ССД, возраста установления диагноза, гендерных различий. Несмотря на неизлечимый характер заболевания, достигнуты значительные успехи в лечении органоассоциированных осложнений ССД.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез этого комплексного заболевания предполагает вовлечение различных типов клеток (эндотелиальных, эпителиальных, фибробластов и лимфоцитов), воздействующих друг с другом с помощью различных механизмов, зависящих от их микроокружения и ключевых медиаторов.

Клиническая гетерогенность системной склеродермии не исключает того, что у каждого отдельного пациента или среди подтипов болезни преобладают определенные патогенетические механизмы. Также, похоже, что на разных стадиях системной склеродермии сочетание механизмов различается. Кроме того, вполне вероятен генетический механизм этиопатогенеза, что находит отражение в тяжести заболевания и предрасположенности к его развитию; также высока вероятность влияния факторов окружающей среды и химических агентов в качестве триггеров заболевания.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Лучшее доказательство вклада генетических факторов в развитие системной склеродермии получено в исследованиях, которые сообщают о семейном характере заболевания, а также в исследованиях близнецовым методом. Хотя риск развития склеродермии у родственников довольно низок, относительный риск развития у родственников первой линии родства в 13 раз выше, чем в популяции.⁶ Некоторые исследования показывают, чтоотягощенный семейный анамнез по склеродермии

является наиболее серьезным риском, равно как и этническая принадлежность.⁶ Assassi и соавт. предполагают, что у членов семей, отягощенных по склеродермии, выявляются конкордантные специфичные для склеродермии антитела.⁷ Полное генетическое исследование хромосомной экспрессии в кожных биоптатах и циркулирующих клетках крови подтверждает мультифакторный комплексный путь развития склеродермии.⁶ Кроме того, это подтверждено сопутствующими генетическими исследованиями в контексте подхода «ген-кандидат». Наибольший успех наблюдается при генетическом анализе индивидуальных компонентов болезни, таких как профиль аутоантител. Вероятно, он генетически строго детерминирован, и это может лежать в основе взаимной специфичности характерной для системного склероза реактивности. Было показано, что способность вызывать иммунный ответ к определенным антигенам, ассоциированным с системной склеродермией, определяется гаплотипами главного комплекса гистосовместимости. Ряд исследований предполагает связь HLA-DRB1*1302, DQB0604/0605 гаплотипов и пациентов положительных на антифибриллин,⁸ в то время как HLA SRB1*0301 выявляется у пациентов с анти-полимиозитно-склеродермическими антителами (anti-Pm-Scl).⁹ По итогам множества исследований генетических маркеров выделен ряд «генов-кандидатов» (AIF-1, CD19, CD22, CD86, CTLA-4, CCL-2, CCL-5, CXCL-8, CXCR-2, IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-10, IL-13, MIF, PTPN22, TNF- α).^{6,10} Однако как и при других системных заболеваниях, по очень многим причинам возможность воспроизвести эти изначально многообещающие результаты не была доказана. Исследования генетически гомогенных популяций, включая коренное американское племя Чокто, были особенно информа-

тивны. Интересно, что некоторые связи очень вероятны с точки зрения молекулярного патогенеза. Вероятно, эпистаз и эффект многочисленных модификационных генов не позволяют получить простые генетические связи при системной склеродермии, как и при других системных заболеваниях.¹¹

ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ

Получены убедительные доказательства воспалительных изменений кожи и легких при системной склеродермии. Один из примеров — присутствие высокоспецифичных патогномоничных аутоантител. Обобщение приведено в табл. 157-1. Первичные воспалительные инфильтраты пораженных участков кожи преимущественно представлены клетками моноцитарного ряда¹³ (Т-клетки, макрофаги, В-клетки и тучные клетки). В дальнейшем преобладают Т-лимфоциты, они выявляются как в пораженных органах, так и в циркуляторном русле. Т-клетки обычно представлены CD4+ (ключевым маркером активации), что указывает на олигоклональную экспансию и антиген-спровоцированную пролиферацию с увеличением количества Т 2-хелперов.^{14,15} В результате у пациентов со склеродермией наблюдается увеличение сывороточного уровня Т 2-стимулирующих цитокинов, а именно, IL-2, IL-4, IL-10, IL-13 и IL-7.^{16,17} Кроме того, в пораженных участках кожи обнаруживаются В-клетки. Ряд исследований указывает на то, что В-клетки могут индуцировать продукцию экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) посредством секреции IL-6 и преобразующего фактора роста- β (ПФР- β) и участвовать в синтезе антител. Установлена связь не-

ТАБЛИЦА 157-1

Клиническая связь характерных аутоантител при системной склеродермии (ССД)

| Реактивность | Антиген-мишень | Встречаемость при ССД (%) | Связь с HLA | Клиническая связь |
|--------------|---|---------------------------|----------------------------------|--|
| Центромеры | CENP белки (крапчатое свечение) | 20–30 | HLA-DRB1 HLA-DQB1 | Ограниченная склеродермия, тяжелые заболевания кишечника, изолированная легочная артериальная гипертензия, кальциноз |
| Scl-70 | Топоизомераза-1 (крапчатое свечение) | 15–20 | HLA-DRB1 HLA-DQB1 HLA-DPB1 | Диффузный склероз кожи, легочный фиброз, вторичная легочная гипертензия, увеличенный риск смертности от ССД |
| RNAP III | РНК-полимераза-III (крапчатое свечение) | 20 | HLA-DQB1 | Диффузный склероз кожи, гипертензивный склероз кожи, коррелирующий с повышенном риском смерти |
| nRNP | U1-RNP (крапчатое свечение) | 15 | HLA-DR2, -DR4 HLADQw5, -DQw8 | Перекрестные признаки СКВ, артрита |
| PM-Scl | Полимиозит/Scl-нуклеолярное свечение | 3 | HLA-DQA1 HLA-DRB1 | Ограниченная кожная склеродермия, перекрестные симптомы склеродермии и миозита, кальциноз |
| Фибриллярин | U3-RNP нуклеолярное свечение | 4 | HLA-DQB1 | Диффузный склероз кожи, миозит, ЛГ, поражение почек |
| Th/To | 7-2RNP нуклеолярное свечение | 2–5 | HLA-DRB1 | Ограниченный склероз кожи, фиброз легких |

которых антител с конкретным подтипом заболевания, что делает их важными диагностическими маркерами (табл. 157-1). В большинстве случаев системной склеродермии имеются положительные антинуклеарные антитела. Оно включает ряд отличительных реактивностей и антитела, образующиеся и при других аутоиммунных ревматических заболеваниях (например, антициклический цитруллинированный пептид, ревматоидный фактор). Ряд антител, имеет функциональную значимость, поскольку они направлены против антигенов поверхности клетки (антиэндотелиальные клеточные антитела (АЭКА), антифибриллиновые антитела, антитела к рецепторам тромбоцитарного фактора роста, и т.д.). Однако функциональный вклад этих аутоантител остается областью для исследований. Некоторые исследования показали, что антигены, узнаваемые специфическими для системной склеродермии аутоантителами, могут быть экспрессированы на поверхности клеток. Лучшие доказательства функциональной значимости получены для антиэндотелиальных клеточных аутоантител и для аутофибрилласт-реагирующих антител. Недавние работы показали присутствие аутоантител к фибриллину и стимулированных аутоантител, реагирующих с рецепторами фактора роста, выделенного из тромбоцитов (PRGF), однако эти наблюдения требуют дальнейшего подтверждения.

В некоторых случаях предложены механизмы микрохимизма и болезни «трансплантат против хозяина», хотя относительно высокая частота микрохимизма у здоровых людей или при других патологических состояниях указывает на то, что это может быть только предрасполагающим фактором, но не причиной, если это и играет роль при системной склеродермии.

ВАСКУЛОПАТИЯ

Васкулопатия при склеродермии обусловлена нарушением сосудистого ремоделирования и восстановления. Этот процесс затрагивает микроциркуляторное русло и артериолы, а также, вероятно, является первичным звеном в патогенезе заболевания и последующего фиброза. Сосудистые нарушения включают в себя вазоконстрикцию, пролиферацию адвентиции и интимы, воспаление и тромбоз.¹⁸ Ранние проявления васкулярной дисфункции представлены увеличением сосудистой проницаемости с нарушением баланса между сосудорасширяющими и сосудосуживающими медиаторами (оксид азота, простаглицлин, генетически-связанный белок кальцитонина), а также медиаторами вазоконстрикции (эндотелин 1 (ЭТ 1), ангиотензин 2, $\alpha 2$ -адренорецепторы). В результате нарушений кровотока развивается гипоксия тканей, что ведет к усиленной экспрессии эндотелиального сосудистого фактора роста (ЭСФР) и его рецепторов наряду с нарушением образования сосудов. Тем не менее, воспалительные цитокины, такие как TNF- α , могут стимулировать или ингибировать ангиогенез в зависимости от длительности стимуляции.¹⁹ В дополнение к данным функциональным нарушениям, внутрисосудистые и структурные изменения вызывают активный феномен Рейно (синдром Рейно) (ФР, СР) и с течением времени приводят к атро-

фии сосудов и ухудшению микроциркуляции. Эти васкулопатии клинически проявляются в поражении сосудов практически всех органов. Ранние нарушения в микроциркуляторном русле в результате структурных изменений обнаруживаются прежде всего в капиллярах ногтевого ложа в виде вазоспазма при СР. К тому же, сосудистые изменения, а именно, пролиферация эндотелия и накопление рубцовой ткани провоцируют одни из самых значимых осложнений склеродермии, включая гипертензию легочной артерии (ГЛА), склеродермический почечный криз (СПК) и васкулопатию пальцев.

ФИБРОЗ

Системная склеродермия — прототип мультисистемного фибротического заболевания. Первичное воспаление и гипоксия фибробластов запускают продукцию ряда белков, участвующих в ремоделировании внеклеточного матрикса, к примеру, тромбоспондина-1, фибронектина-1, лизилгидроксилазы-2, белка индуцированного трансформирующим фактором роста β (TGF- β).²⁰ Отложение избыточного количества внеклеточного матрикса в специализированных органах является основной причиной большей части осложнений и летальных исходов при этой болезни. Грубоволокнистая соединительная ткань вырабатывается активированными фибробластами и миофибробластами. На ранних этапах болезни была установлена аутосомная популяция фибробластов, ответственная за усиленную продукцию и аккумуляцию экстрацеллюлярного матрикса. Инициаторами этого процесса является множество ключевых цитокинов и факторов роста, которые могут представлять логические терапевтические цели. Ключевым фактором служит нарушение баланса между механизмами синтеза и разрушения. Дремлющие фибробласты могут быть активированы трансформирующим фактором роста β (TGF- β), фактором роста соединительной ткани (ФРСТ), тромбоцитарным фактором роста (PDGF) или эндотелином-1.²¹⁻²⁴ Вероятно, фибробласты проходят процесс дифференцировки в миофибробласты, что сопровождается повышением сократительной способности, ростом продукции внеклеточного матрикса и высвобождением цитокинов. Одновременно с изменением биофизических свойств соединительной ткани это приводит к постоянной активации фибробластов и, следовательно, к усиленному накоплению компонентов внеклеточного матрикса.

Схематическое обобщение патогенетических механизмов при системной склеродермии показано на рисунке 158-1.

ФАКТОРЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Синдромы, сходные со склеродермией, были описаны в связи с воздействием внешних токсинов и лекарств. Эти агенты включают растворители (винилхлорид, бензол, толуол, эпоксидная смола), лекарственные препараты и наркотики (блеомицин, кардиопа, пентазоцин, кокаин, доцетаксел, метафенилендиамин), а также смешанные субстанции.²⁵

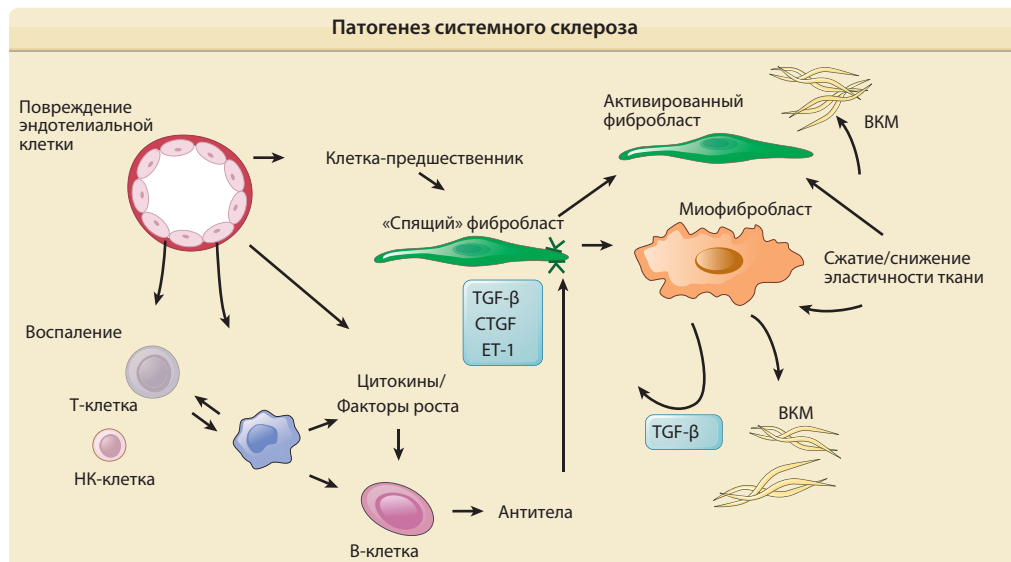


Рисунок 157-1 Патогенез системного склероза. На схеме показано, как системный склероз развивается при комплексном взаимодействии между клетками иммунной системы, включая адаптивный и врожденный компоненты, сосудистое русло и соединительную ткань. Взаимодействия клеточного матрикса также потенциально важны. Ранние сосудистые события приводят к последующему развитию относительно автономной популяции активированных фибробластов и миофибробластов, которые сжимают мягкие ткани и запасают избыточный внеклеточный матрикс. Эти клетки могут развиваться из резидентных соединительнотканых фибробластов: трансдифференциацией из других типов клеток, включая активированные перicytes микрососудов, с привлечением циркулирующих клеток-предшественников (фиброцитов). Вклад каждой линии клеток в фибротическое повреждение неясен. Многие факторы роста и цитокины вовлечены в этот процесс в качестве медиаторов, комплексные реципрокные сети могут приводить к формированию профибротического микроокружения. Потенциальная терапия, модифицирующая заболевание, может быть направлена на медиаторы селективно или комбинированно [например, фактор некроза опухоли-β (TNF-β), эндотелин (ET-1), фактор роста соединительной ткани (CTGF), фактор роста, выделенный из тромбоцитов, (PDGF)] или модулирование иммунных клеток (например, циклофосфамид) или эндотелиальных клеток (например, аналоги простаглицина). Внеклеточный матрикс (ВКМ) может быть важным хранилищем медиаторов, которые позже высвобождаются и играют ключевую роль в патогенезе.

Склеродермия часто возникает у работников на добыче угля и золота. У мужчин старше 40 лет, страдающих от силикоза, вероятность развития склеродермии примерно в 190 раз выше по сравнению с теми, кто не подвергался воздействию пыли оксида кремния.²⁶ Изучается также роль силиконовых имплантов и других продуктов, содержащих кремний, в развитии склеродермии.²⁷ Тем не менее, в большинстве эпидемиологических исследований достоверной связи установлено не было. Необычная форма склеродермии, характеризующаяся развитием синдрома Рейно, склеродермоподобными изменениями кожи, нарушениями строения капилляров ногтевого валика (сходными с таковыми при склеродермии), остеоллизом дистальных фаланг, печеночным и легочным фиброзом (ЛФ), может развиваться у работников, подвергающихся воздействию поливинилхлорида. Блеомицин также провоцирует развитие ЛФ, синдрома Рейно, и кожных изменений неотличимых от характерных для склеродермии.²⁷ Развитие вышеописанных изменений дозозависимо и обратимо при прекращении воздействия поражающего агента. В совокупности, химическими агентами вызвано небольшое количество склеродермо-подобных заболеваний. Крупные эпидемиологические исследования до сих пор не установили значимость роли токсинов и лекарственных препаратов в развитии склеродермии.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ СИСТЕМОГО СКЛЕРОЗА

Клинические проявления склеродермии зависят в значительной степени от разновидности и стадии заболевания. Клинические симптомы при подтвержденном диагнозе склеродермии различны и включают в себя тяжелые фиброзы кожи со всеми совокупными кожными проявлениями и отражают множественные паттерны вовлеченности в процесс внутренних органов, а также последствия прогрессирования патогенетических процессов в виде васкулопатии, воспаления и фиброза. Отдельное внимание следует уделить особо тяжелым осложнениям — почечному кризу при склеродермии, ГЛА, ЛФ и нарушениям перистальтики ЖКТ.

КЛАССИФИКАЦИЯ И КВАЛИФИКАЦИЯ РАЗЛИЧНЫХ СЛУЧАЕВ СКЛЕРОДЕРМИИ

Гетерогенность системной склеродермии обусловлена разнообразием проявлений болезни, которые отличаются по объему поражения и тяжести. Тем не менее, наиболее часто встречающимися клиническими проявлениями являются СР и кожный склероз. Каждый основ-

ной подтип болезни определяется распространенностью склероза кожи. Каждый подтип имеет особые признаки, однако встречаются признаки, общие для всех.

Американский институт ревматологии (АИР) в 1980 году опубликовал предварительные классификационные критерии склеродермии для выделения групп пациентов с очерченной патологией,²⁸ демонстрирующей 97% чувствительности и 98% специфичности для склеродермии. Диагноз доказан, если выявлены хотя бы один из больших критериев и как минимум два малых. В качестве большого критерия была выбрана склеродерма, расположенная проксимально по отношению к пястно-фаланговому или плюсне-фаланговому суставам, а малые критерии включают склеродактилию, изъязвление пальцев и/или точковидные шрамы кончиков пальцев, ЛФ базальных отделов. К тому же, в 1988 году описательное разделение ограниченной и диффузной склеродермий по LeRoy,²⁹ которое было главным образом связано со степенью вовлеченности кожи в патологический процесс, было широко принято и использовалось в клинической практике. В 2001 году LeRoy и Medsger³⁰ опубликовали исправленные критерии, с добавлением аутоантител и капилляроскопических изменений в ногтевом валике. Также этот критерий включает отдельную группу пациентов с ранним дебютом склеродермии и минимальным утолщением кожи. Кроме того, необходимо, чтобы у пациента с ранней (ограниченной) склеродермией наблюдался СР и специфические для склеродермии антитела и/или капилляроскопические признаки поражения ногтевого валика.^{31,32} Тем не менее, существует несколько других опубликованных классификаций, к примеру, Nadashkevich O. и соавт., Maricq и Valter и т. д.^{32,33}

Диффузная кожная склеродермия (ДКС) определена как прогрессивная форма с ранним началом СР и, как правило, с утолщением кожи в течение первого года. Эта форма характеризуется быстрым вовлечением кожи тела, лица, верхних конечностей и бедер, а также часто сопровождается образованием анти-склеродермических⁷⁰ (антитопоизомеразы-1) или анти-РНК-полимеразы — III антител.²⁹ К тому же, высока вероятность развития ЛФ, поражения сердца и почечного криза при склеродермии. Ограниченная кожная склеродермия характеризуется длительным анамнезом по СР и кожными изменениями на конечностях дистальнее коленных и локтевых суставов, а также поражением кожи лица.²⁹ Такой вариант склеродермии часто (50–70%) сочетается с антицентромерными антителами (АЦА) и, как правило, с изолированной легочной гипертензией. Стандартная аббревиатура CREST (calcinosis, RP, esophageal dysmotility, sclerodactyly, telangiectasias; кальциноз, синдром Рейно, нарушение перистальтики пищевода, склеродактилия и телеангиэктазии) на сегодняшний день устарела и относится только к ограниченной форме склеродермии. Пациенты с признаками склеродермии и других аутоиммунных ревматических заболеваний демонстрируют перекрещивающиеся синдромы. Данные случаи определены как заболевание, развивающееся с клиническими признаками склеродермии (согласно АИР-критериям) или рядом симптомов склеродермии совместно с признаками других заболеваний соединительных тканей или же другими аутоиммунными заболеваниями, например, дерматомиозитом,

синдромом Шегрена, системной красной волчанкой, васкулитом или полиартритом. У данных пациентов чаще всего выявляются высокие титры анти-рибонуклеиновых-, анти-яРНКП-, антифибриллин- или анти-полимиозит/склеродермия-антител.³⁴

Пациенты, страдающие ранней склеродермией, также известной как недифференцированная склеродермия, характеризуются сочетанием признаков: синдромом Рейно и как минимум одним из нижеперечисленных симптомов склеродермии (изменения капилляров ногтевого валика, припухлость пальцев, легочная гипертензия) и/или имеют склеродермиассоциированные антитела без полного соответствия критериям АИР.³⁵

В небольшом проценте случаев (1,5%) развивается сосудистые (СР и/или ЛАГ), иммунологические (чаще всего антицентромерные антитела) или симптомы органного фиброза без признаков кожного склероза.³⁶ Данная разновидность болезни была классифицирована как склеродермия без склеродермы. К тому же, частота и время возникновения различных висцеральных проявлений склеродермии различаются у основных подтипов болезни. Тем не менее, существуют некоторые общие черты в том, что касается нарушения функционирования внутренних органов, а также степени выраженности и тяжести кожных проявлений. У всех пациентов степень распространенности и тяжесть склероза кожи можно определить при помощи модифицированного кожного индекса Роднана (mRSS). Баллы изначально коррелируют с тяжестью болезни и исходом диффузной кожной склеродермии. Утолщение и фиброз кожи — один из первых распознаваемых признаков при склеродермии — до сих пор составляет основу для большинства классификационных критериев и предполагаемых подтипов заболевания.

Также была предложена классификация, основанная на аутоантителах, что по результатам большинства ассоциативных исследований имеет клинический смысл, как описано в табл. 157-1. Более того, генетический ассоциативный анализ с использованием подхода «ген-кандидат» показал наиболее значимую связь между серологическим разделением подтипов болезни. Значимость этого еще не очевидна, необходимо упомянуть, что генетические основы для антигенной реактивности были тщательно описаны, на основании этого можно предполагать, что серологические варианты являются генетически более гомогенными, чем отдельные случаи склеродермии или клинически разделенные ее подтипы.

ОРГАНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

ВАСКУЛОПАТИЯ. Определяющим для данной патологии является первичное возникновение СР, которые развивается более чем в 90% случаев среди пациентов со склеродермией. Это обусловлено постоянными приступами сосудистых спазмов в малого калибра артериолах/артериях пальцев кистей и стоп, чаще всего в ответ на холод и/или другие стимулы, к примеру, эмоциональный стресс. СР клинически развивается внезапно и напрямую связан и сопровождается болью, побледнением/ишемией одного или нескольких пальцев, затем



Рисунок 157-2 Клинические симптомы раннего периода заболевания. А. Синдром Рейно, развивающийся в результате вазоспазма, с типичным изменением цвета кожи (цианотичная бледность), ограниченный обычно пальцами рук и ног. Атаки обычно провоцируются переохлаждением или эмоциональным стрессом. Б. Локализованная форма с отеками пальцами.

развивается реактивная гиперемия после нагревания в конце приступа СР, в тяжелых случаях также возникает цианоз (феномен триколора) (рис. 157-2).

Пациентов с изолированным СР необходимо проверить на капиллярные изменения и определить их антителый статус. Для определения и визуализации капиллярно-кожных изменений, характерных для склеродермии, наиболее распространенным, прогностически верным, неинвазивным и простым методом является капиллярскопия ногтевого валика (табл. 157-2). К тому же, этот метод удобно использовать для дифференциальной диагностики капиллярных изменений при ранней, активной и поздних формах. Более того, лазерная доплеровская визуализация перфузии (laser Doppler perfusion imaging — LDPI) также является неинвазивной техникой визуализации микроваскулярного русла, способной дать представление о картине кожного кровотока.³⁷

КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Вовлечение кожи — основной признак склеродермии, который чаще возникает вначале на пальцах и руках. С течением времени у пациента развивается плотный отек пальцев (пухлые пальцы) (рис. 157-2), кистей и конечностей, после чего — нарастание индурации и утолщение кожи (склеродактилия). В зависимости от локализации кожного утолщения, может встречаться ограничение подвижности суставов (дерматологические контрактуры) и/или ограничение легочной экскурсии. Типичными признаками на лице являются телеангиэктазии, нарушение формы носа, наряду с уменьшением открытия ротовой полости (микростомия). Типичный внешний вид пациента со склеродермией лица характеризуется наличием радиальных спаек вокруг рта, застывшим, маскообразным выражением лица и склерозом уздечки языка. Помимо косметических/эстетических проблем, кожный склероз вызывает существенные трудности в питании и гигиене полости рта (рис. 157-3). Избыточное накопление кожного и/или подкожного кальция (кальциноз кожи) чаще возникает вокруг участков, подвергающихся высокому давлению (конечности, су-

ставы) (рис. 157-4). Кожный кальциноз вокруг суставов входит в синдром Тиберже–Вейсенбаха. Также среди кожных проявлений наблюдаются гипо- и гиперпигментация кожи («соль и перец») (рис. 157-3), потеря волосяных фолликулов и потовых желез (гипо-/ анhidроз). Поражение кожи (склеродерму) следует оценивать с помощью модифицированного кожного индекса Родмана (mRSS). Как правило, исследуют 17 участков кожи и утолщение оценивается по степени — от 1 до 3 (1,2,3), что соответствует умеренной, средней и тяжелой степеням поражения, согласно пальпаторному исследованию опытного специалиста (рис. 157-5). К тому же, разработаны новые техники для определения толщины кожного покрова. Помимо mRSS³⁸ существуют другие значимые методики исследования утолщения кожи, такие как 20-Гц ультразвук,³⁹ МРТ,⁴⁰ и пликотметр⁴¹ (рекомендуемые диагностические процедуры приведены в табл. 157-2). К другим процедурам обследования для оценки кожного фиброза относят дюрометр,⁴² кутометр,⁴³ и эластометр.⁴⁴ Помимо всех вышеперечисленных неинвазивных методик существуют также эффективные, но инвазивные диагностические процедуры, включающие кожную биопсию с гистологическим подтверждением утолщения дермы. Данная методика позволяет также охарактеризовать воспалительный инфильтрат.

Около 50% пациентов со склеродермией страдают от язвообразования в области пальцев, что отчасти связано с васкулопатией при данной патологии. Это основной внешний признак структурной патологии сосудов, возможно развивающейся в результате утолщения интимы и закрытия просвета сосуда. Часто наблюдаются нежные и болезненные отечные шрамы, в некоторых случаях прогрессирующие до язв. Они возникают на пальцах, в области ногтевого ложа, на разгибательной поверхности суставов в ответ на микротравмы или в связи с выше упомянутым кожным кальцинозом. Язвы на пальцах сопряжены с сильной локальной болезненностью и существенно влияют на качество жизни, учитывая ежедневные процедуры, такие как одевание, прием пищи и т. д. Другие осложнения включают критическую ишемию пальцев, паронихий, инфекции, гангрену, остеомиелит и потерю тканей пальца или ампутацию.



Рисунок 157-3 Распространенное поражение кожи у пациентов с диффузной ССД. А. Склеродактилия с дерматогенными контрактурами (ограничение движений в суставах пальцев) с гипер- и гипопигментаций по типу «соли и перца». Б. Микростомия (образование радиальных складок вокруг рта) с типичным склерозом уздечки языка. В. Уплотнение/утолщение кожи проксимальнее пястнофаланговых суставов. Г. Склеродерма — характерный вид лица с гипермимией, микростомией, телеангиэктазиями и крючковидным носом.

СЕРДЕЧНЫЕ И ЛЕГОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Существуют разные возможные проявления данных осложнений, самые распространенные из которых — это фиброз и легочная гипертензия (ЛГ). Дифференциальная диагностика всегда сложна, учитывая схожесть и перекрест клинических симптомов, таких как одышка, непродуктивный кашель, нарушение диффузионной способности и цианоз. ЛГ на сегодня является наиболее частой причиной смерти пациентов со склеродермией. Она возникает как при ограниченной, так и при распространенной формах болезни, при этом типичными являются случаи ЛГ при ограниченной склеродермии (ОСД), связанной с изолированной ЛГ. Данное состояние напоминает идиопатическую ЛГ. Таким образом, два вида данной патологии возникают при склеродермии. ЛГ развивается в большинстве случаев,

но также встречаются клинические варианты склеродермии, при которых, как осложнение поздних форм интерстициального фиброза легких, развивается вторичная ЛГ. Помимо изменений правых отделов сердца в ответ на ЛГ, вследствие интерстициального кардиофиброза также поражается миокард. Все эти изменения могут привести к диастолической дисфункции, а также снижению сократительной способности миокарда. Клинические проявления у таких пациентов представлены аритмиями, пароксизмальной тахикардией, полной или неполной блокадой в правых отделах сердца и сердечной недостаточностью. Пациенты со склеродермией нуждаются в ежегодном контроле функции легких, эхокардиографии, проведении тредмил-теста, КТВР. Исследование легочной функции является основным способом выявления возможной сердечно-легочной патологии, в связи со снижением фракции выброса ($ФВ \leq 75\%$), которая является ранним признаком как фиброза легких, так и ЛГ.

Для выявления поражения интерстициальной ткани легких, а именно, субплеврально локализованного линейного уплотнения, субплевральных очагов по типу «матового стекла» и субплевральных кист по типу «пчелиных сот», необходимо использовать КТВР и рентгенологическое исследование.

При дальнейшем динамическом наблюдении необходимо использовать трансторакальную доплеровскую эхокардиографию — неинвазивную методику, которая может обнаружить гипертрофию с или без увеличения правого желудочка, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, недостаточность трикуспидального клапана и перикардиальный выпот. Катетеризация правых отделов сердца является золотым стандартом определения ЛГ, но одновременно и инвазивной процедурой. Легочная гипертензия характеризуется давлением в легочной артерии > 25 мм рт.ст. в совокупности с капиллярным легочным давлением < 15 мм рт.ст., что установлено при катетеризации правых отделов сердца.^{45,46}

МРТ-исследование сердца является следующим исследованием выбора для определения поражения сердца при склеродермии. Помимо визуализации, для опреде-

ления поражения правых отделов сердца существует также методика использования N-концевого мозгового натриуретического пептида (НКМНП — NTproBNP) (табл. 157-2).

ПОРАЖЕНИЕ ЖКТ

Поражение ЖКТ является наиболее частым вариантом вовлечения в патологический процесс внутренних органов у пациентов с ограниченной и диффузной формами склеродермии (> 60%).⁴ При данной патологии может поражаться большая часть пищеварительного тракта, с нарушением моторной, пищеварительной, абсорбционной и экскреторной функций.⁴⁷

При поражении пищевода наблюдаются дисфагия, жжение за грудиной в связи с рефлюксом, тошнота и/или рвота. Ослабленный нижний сфинктер пищевода и нарушение перистальтики повышают риск развития эзофагита. При отсутствии адекватного лечения это может привести к рефлюкс-эзофагиту, желудочной/пищеводной язвенной болезни, развитию пептической

ТАБЛИЦА 157-2

Рекомендованные диагностические мероприятия при ССД

| Поражение органов | Клинические проявления | Диагностические процедуры |
|---------------------------|-------------------------------------|--|
| Сосудистая система | Синдром Рейно | <ul style="list-style-type: none"> ■ Провоцирование холодом ■ Капилляроскопия ногтевого ложа ■ Уровень антинуклеарных антител |
| Кожа | Склеродерма Кальциноз кожи | <ul style="list-style-type: none"> ■ Клинический осмотр: припухлость пальцев, телеангиэктазии, склеродактилия, участки гипо/гиперпигментации, дигитальные язвы, дерматогенные контрактуры ■ Модифицированный индекс кожного счета Роднана ■ УЗИ 20МГц ■ Визуализация (МРТ, КТ, рентгенография) |
| Скелетно-мышечная система | Артралгия, синовиит, слабость мышц | <ul style="list-style-type: none"> ■ Клинический осмотр на предмет невозможности сгибания пальцев в кулак, контрактур суставов, шума трения сухожилий, слабости мышц. ■ Лабораторные исследования: СОЭ, ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела ■ КФК (> 3 норм) ■ МРТ, ЭНМГ ■ Биопсия мышц |
| ЖКТ | Рефлюкс Дисфагия Диарея/запор | <ul style="list-style-type: none"> ■ ЭГДС ■ Сцинтиграфия пищевода ■ Эзофагоманометрия ■ Колоноскопия |
| Дыхательная система | Одышка | <ul style="list-style-type: none"> ■ Спирометрия (DLCO, ЖЕЛ, ФЖЕЛ) ■ Лучевая диагностика (рентгенография, КТВР) ■ Исследование бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) (по показаниям) |
| Система сердца | Одышка, аритмии | <ul style="list-style-type: none"> ■ ЭКГ (блокада проведения?) ■ ЭхоКГ (СДЛА, диастолическая дисфункция?, фракция выброса желудочков) ■ Спиро-эргометрия ■ СМАД ■ Катетеризация правых отделов сердца |
| Почки | Нарушение функции почек | <ul style="list-style-type: none"> ■ Регулярный контроль АД (> 140/90 мм рт.ст.) ■ УЗИ ■ Креатинин сыворотки, анализ мочи (альбумино- протеинурия, микроэлектродиффузия мочи) |



Рисунок 157-4 Осложненные поражения пальцев. А. Дигитальные язвы на подушечках пальцев. Б. Дигитальные язвы с некрозом на подушечках пальцев. В. Выраженная кальцификация с подкожными отложениями. Г. Множественные язвы в области костных выступов с воспалением окружающей склерозированной кожи.

стриктуры и свища. Хронический гастроэзофагеальный рефлюкс с течением времени может осложниться развитием пищевода Барретта, что, в свою очередь, приводит к аденокарциноме.

Возможные поражения желудка включают в себя атрофию слизистой, связанную с ахлогидрией, язвообразование и ухудшение желудочной перистальтики.

Склеродермия также может поражать кишечник, вызывая атоническую дилатацию, спайки, мальабсорбцию, псевдонепроходимость, диарею, недержание стула и кахексию.

Наличие эзофагита можно выявить при эндоскопии верхних отделов ЖКТ с гистологической верификацией. Нарушение моторики пищевода может быть обнаружено с помощью скинтиграфии с использованием пищи с радиоактивной меткой или 24-часовым мониторингом pH (табл. 157-2).

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК

Склеродермический почечный криз (СПК) возникает в 5–10% случаев и может спровоцировать внезапное развитие значимой системной гипертензии (> 150/85 мм рт. ст.), протеинурии (> 200 мг/г мочи-креатинина), а затем острой почечной недостаточности ($\geq 30\%$ снижение скорости клубочковой фильтрации). Исследования показывают, что хроническая васкулопатия часто сочетается со снижением скорости клубочко-

вой фильтрации. К тому же, при склеродермии повышено накопление фибриллярного коллагена в почечном интерстиции. Большинство случаев развивается в первые 12 месяцев болезни и у практически четверти пациентов с почечным кризом в момент обращения с характерными жалобами в стационар впервые выставляют диагноз склеродермии. Повреждение органов-мишеней может привести к энцефалопатии с генерализованными судорогами или острому отеку легких. Часто встречается микроангиопатическая анемия, а в некоторых случаях ДВС-синдром. У пациентов со склеродермией необходимо избегать применения нефротоксических препаратов и высоких доз преднизолона (> 7,5 мг/день). Ключевую роль в улучшении прогноза при почечном кризе играет ранняя диагностика с помощью регулярного мониторинга уровня артериального давления, анализа мочи методом микроэлектрофореза и определение клиренса креатинина (табл. 157-2).

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Гистологическая картина системной склеродермии представлена фиброзом внутренних двух третей дермы и подкожным фиброзом трабекул (рис. 157-6).

Панникулит может быть также значимым признаком на ранних стадиях, при этом подкожная жировая клетчатка замещается грубоволокнистой соединительной тканью. С одной стороны, возможно дифференцировать