



Одеський
Національний
Медичний
Університет

Ювенильная системная склеродермия

Выполнила:

Студентка VI курса 1 группы
Ткаченко Ирина Олеговна

Ювенильная системная склеродермия(ЮССД)

- это системное заболевание соединительной ткани, для которого характерны прогрессирующий фиброз и распространенная сосудистая патология по типу облитерирующей микроангиопатии, что приводит к развитию генерализованного синдрома Рейно, индуративному изменению кожи, поражению опорно-двигательного аппарата и внутренних органов (легких, сердца, почек, желудочно-кишечного тракта).



Эпидемиология ☐

- ЮССД-редкое заболевание. Первичная заболеваемость-0,05 на 100 000 населения. ССД у детей чаще начинается в дошкольном и младшем школьном возрасте. В возрасте до 8 лет встречается одинаково часто у мальчиков и девочек, а среди детей более старшего возраста преобладают девочки(3:1)

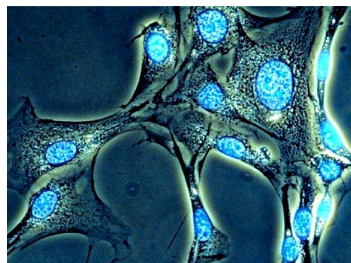


Этиология

- Неизвестна.
- К провоцирующим факторам принадлежат: вибрация, контакт с химическими веществами (промышленные, бытовые, алиментарные), длительное переохлаждение, психическое напряжение. Заболевание реализуется на фоне генетической предрасположенности : установлено, что ССД ассоциируется с носительством антигенов HLA A9, B8, B35, DR1, DR3.
- Важную роль играет и вирусная инфекция, которой присуща склонность к персистенции.
- Таким образом, сочетание влияния вирусной инфекции и триггерных факторов может реализоваться манифестацией ССД при условии генетической склонности организма



Патогенез



Патогенез СД включает следующие основные моменты:

- 1 Нарушение функции фибробластов: ускорение биосинтеза коллагена, формирование аномальных коллагеновых волокон.
- 2 Поражение мелких сосудов: облитерация мелких артерий, артериол, капилляров, нарушение микроциркуляции, нарушение строения (изменение гистологической структуры) и функции пораженной ткани.
- 3 Аутоиммунные сдвиги: образование аутоантител к коллагену, ядрам клеток, эндотелию сосудов, мышцам.



Нормальный кровоток



Кровоток при спазме



Классификация

- Выделяют следующие клинические формы ССД :
 - 1) пресклеродермия – может быть диагностирована у ребенка с изолированным феноменом Рейно при наличии специфических АТ
 - 2) диффузная кожная форма характеризуется симметричным утолщением кожи лица, туловища, конечностей в течение года, а также быстрым вовлечением в патологический процесс внутренних органов (интерстициальное поражение легких, поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), миокарда, почек). Обнаруживаются антитела к топоизомеразы-1 (Scl-70);
 - 3) лимитированная кожная форма - длительный период изолированного феномена Рейно. Поражение кожи ограничено участком лица и кистей / стоп. Одним из вариантов является CREST-синдром (подкожный кальциноз (calcinosis), феномен Рейно (Reynaud phenomenon), нарушение моторики пищевода (esophageal motility disorders), склеродактилия (sclerodactyly) и телеангиэктазии (teleangiectasia). Выявляются антицентромерные антитела;
 - 4) склеродермия без склеродермы – висцеральные формы, изменения кожи минимальны (признаки легочного фиброза, острой склеродермической почки, поражения сердца и ЖКТ. Выявляются антинуклеарные антитела
 - 5) перекрестные формы (overlap-syndromes) - характерно сочетание клинических признаков ССД с другими аутоиммунными заболеваниями, например ССД и ревматоидный артрит и т.д.);

Варианты течения:

- Острый, быстро прогрессирующий - характеризуется развитием генерализованного фиброза кожи и внутренних органов (сердца, легких, почек) в течение первых двух лет от начала заболевания;
- Подострый, умеренно прогрессирующее - прослеживается преобладание признаков иммунного воспаления (плотный отек кожи, артрит, миозит), частые overlap-синдромы
- Хронический, медленно прогрессирующий - отличается преобладанием сосудистой патологии: в начале заболевания - многолетний синдром Рейно с постепенным развитием (лимитированная форма), ростом сосудистых ишемических расстройств, висцеральной патологии (поражение ЖКТ, легочная гипертензия).

Стадии ССД

- I - начальная: синдром Рейно, суставной синдром, плотный отек кожи;
- II - стадия генерализации: отображает системный, полисиндромный характер процесса;
- III - терминальная: недостаточность функции органов.

По клинико-лабораторным показателям выделяют **3 степени активности** воспалительного процесса.

Параметры классификации важны для диагностики, выбора терапевтической тактики и определения прогноза.



Клиническая картина

- В дебюте системной склеродермии у больных можно продолжительно наблюдать изолированный синдром Рейно. Отмечают потерю массы тела, слабость, снижение толерантности к физической нагрузке. Острое начало болезни характеризуется повышением температуры тела, у части больных - высокой лихорадкой.



Поражение кожи

- Кожный синдром наблюдают практически у всех больных. Он играет ведущую роль в точной диагностике.

Выделяют 3 стадии кожного поражения:

Отек → Индурация → Склероз

- **Стадия отека** — появление на коже участков сосудистого стаза, пятен с характерным лиловым венчиком по периферии.
- **Стадия индурации** — утолщение кожи тестовидной консистенцией. Цвет становится бело-жёлтым, восковидным, может приобретать окраску слоновой кости.
- **Стадия склероза и атрофии** — первоначально кожа становится плотной и утолщённой, имеет характерный блеск, желтоватую окраску; Позже кожа истончается, приобретает пергаментный вид, становится неравномерно окрашенной, сухой. Сквозь истончённую кожу просвечивают подкожные сосуды, формируя своеобразный сосудистый рисунок. В местах костных выступов кожа изъязвляется, развиваются грубые трофические нарушения, трещины с вторичным инфицированием.



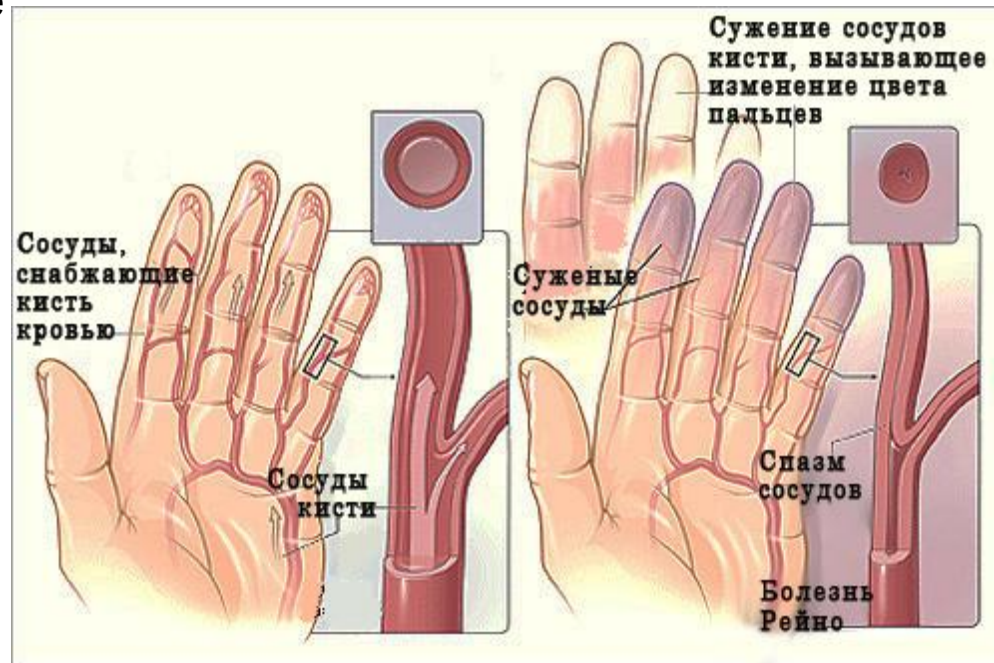
В зависимости от распространённости и характера поражения выделяют несколько вариантов кожного синдрома при системной склеродермии у детей:

- Системная склеродермия с диффузным поражением кожи — быстрое тотальное индуративное поражение кожного покрова. При поражении кожи туловища у детей может появиться ощущение «корсета» или «панцыря», в некоторых случаях ограничивающее экскурсию грудной клетки.
- При акросклеротическом варианте системной склеродермии в первую очередь поражаются дистальные отделы конечностей (кисти рук, реже стопы). Типичные склеродермические изменения кожи лица приводят к выпадению ресниц, бровей, возникают маскообразность лица, гипомимия; истончаются ушные раковины, нос («птичий нос»), губы, затруднено открывание рта, вокруг которого формируются морщины («кисетный» рот).
- Проксимальная форма системной склеродермии — поражение кожи туловища и проксимальных отделов конечностей выше пястных и плюсневых суставов.
- Гемисклеродермия — поражение одной конечности и одностороннее поражение туловища и одноимённых конечностей, иногда с распространением области поражения на кожу шеи и половины лица; приводит к инвалидизации ребёнка.
- Атипичная форма системной склеродермии — стёртое или очаговое поражение кожи.
- Телеангиэктазии (локальные расширения капилляров и мелких сосудов, нередко напоминающие звёздочки) характерны для системной склеродермии с ограниченным поражением кожи, их обнаруживают у 80% больных в поздних стадиях развития заболевания.



Синдром Рейно

- Наблюдается у 75% больных ювенильной системной склеродермией и представляет собой феномен трёхфазного изменения цвета кожи пальцев рук, реже рук и ног (в отдельных случаях кончика носа, губ, кончика языка, ушных раковин), обусловленный симметричным пароксизмальным вазоспазмом.
- В первой фазе отмечается побледнение кожи, возникает чувство похолодания или онемения; во второй фазе развивается цианоз, а в третьей - покраснение пальцев с ощущением жара, «ползания мурашек», болезненности.
- При длительно сохраняющемся синдроме Рейно нарастает фиброз, отмечается уменьшение объёма концевых фаланг пальцев, возможно появление язв на их кончиках с последующим рубцеванием, а в отдельных случаях — развитие гангрены.



Поражение опорно-двигательного аппарата

Суставный синдром может быть одним из ранних признаков системной склеродермии.

Выделяют три его основных варианта:

- *полиартралгии*;
- *склеродермический полиартрит* с преобладанием экссудативно-пролиферативных или фиброзно-индуративных изменений;
- *периартрит* (иногда безболевой) с развитием контрактур вследствие вовлечения в патологический процесс периартикулярных тканей.

Поражение костей – резорбция костной ткани

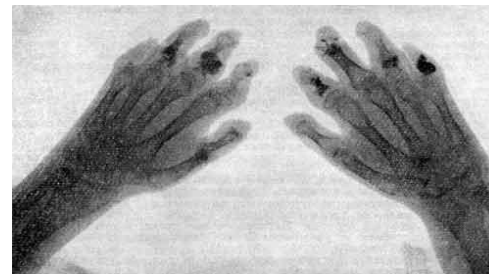
- остеолитичес ногтевых фаланг (крайне редко резорбция грудины, лучевой и локтевой кости)
- связаны с сосудисто-трофическими нарушениями

Кальциноз мягких тканей

является составной частью CREST-синдрома (кальциноз + синдром Рейно + эзофагит + склеродактилия + телеангиэктазии). Кальций откладывается преимущественно в области пальцев рук и периартикулярно в виде белых очагов, просвечивающих сквозь кожу (синдром Тибьержа-Вейссенбаха).

Миозит интерстициальный или полимиозит с развитием атрофии мышечных волокон

- мышечные боли и мышечная слабость



Ограниченные симптомы склеродермии или синдром CREST

Кальциноз - отложения кальция в коже



Феномен Рейно - спазм кровеносных сосудов в реакции на холод или стресс



Дисфункция пищевода - кислотный рефлюкс и снижение моторики пищевода



Склеродактилия - утолщение и стягивание кожи на пальцах и кистях рук



Телеангиэктазия - расширение капилляров с появлением красных отметин на коже



Поражение ЖКТ

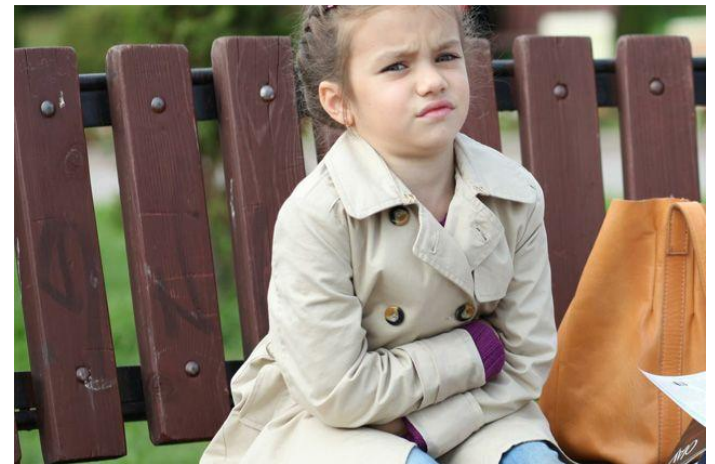
- Эзофагит

- дисфагия
- рефлюкс-эзофагит
- на Р-скопии с барием
диффузное расширение
пищевода, сужение в нижней
1/3, ослабление
перистальтики



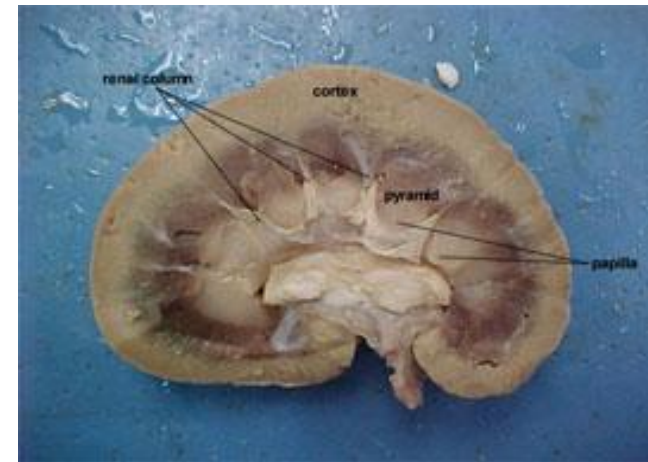
- Дуоденит, энтерит, колит

- нарушение перистальтики
- нарушение всасывания –
синдром мальабсорбции
- расширение просвета кишки,
стаз содержимого,
дисбактериоз
- вздутие живота, боли, запоры,
вплоть до кишечной
непроходимости или диарея



Поражение почек

- Острая нефропатия
 - Истинная склеродермическая почка – генерализованное поражение артериол почки развитие кортикальных некрозов
 - Острый почечный криз (ОПН): олигоанурия, протеинурия, злокачественная АГ, ретинопатия с кровоизлияниями и отеком соска зрительного нерва, энцефалопатия
- Хроническая нефропатия
 - Поражение сосудов клубочков, канальцев и стромы почек
 - Симптоматика хронического гломерулонефрита – протеинурия, микрогематурия, АГ, снижение скорости клубочковой фильтрации, ХПН



Поражение других органов

- Органы дыхания

фиброзирующий альвеолит, диффузный пневмофиброз, легочная гипертензия. Клиника – одышка, непродуктивный кашель при физической нагрузке, аускультативно крепитация

- Сердце

кардиосклероз, кардиомегалия, аритмии, внезапная смерть, сердечная недостаточность, склеродермический порок – НМК

- Нервная система

полинейропатия (боли в кистях и стопах, нарушение чувствительности в виде гипер и гипостезий, снижение сухожильных рефлексов), тригеминит (воспаление тройничного нерва). Локализация очага склеродермии на голове («удар саблей») может сопровождаться судорожным синдромом.



Диагностика

Диагностические критерии Американской ревматологической ассоциации (1980)

- ☐ «Большой» критерий: склеродермическое поражение кожи туловища (проксимальная склеродермия).
- ☐ «Малые» критерии: склеродактилия, рубцы на подушечках пальцев, симметричный базальный пневмосклероз.

Диагноз системной склеродермии достоверен при наличии одного «большого» и двух «малых» критериев.

Лабораторные данные

Лабораторные исследования имеют относительное диагностическое значение, но помогают оценить степень активности, функциональное состояние некоторых внутренних органов.

- **Клинический анализ крови.** Увеличение СОЭ, умеренный транзиторный лейкоцитоз и/или эозинофилию отмечают лишь у 20-30% больных, поэтому их изменения не всегда коррелируют с активностью болезни.
- **Общий анализ мочи,** анализ мочи по Зимницкому, пробу Реберга выполняют при подозрении на поражение почек — выявляют умеренный мочево́й синдром, снижение фильтрационной и концентрационной функций почек.
- **Биохимический анализ крови.** Гиперпротеинемию, главным образом за счёт повышения фракции гамма-глобулинов, отмечают у 10% больных.



Иммунологические исследования

- Содержание сывороточного иммуноглобулина G повышено у 30%, С-реактивного белка — у 13% больных ювенильной системной склеродермией; ревматоидный фактор выявляют у 20% больных системной склеродермией, АНФ (чаще гомогенного, крапчатого свечения) — у 80% больных, что свидетельствует об активности заболевания и нередко определяет выбор более агрессивной терапии.
- Специфические для склеродермии антитела — **ScI-70** (антитопоизомеразные) выявляет у 20-30% детей с системной склеродермией, чаще при диффузной форме заболевания, антицентромерные антитела — примерно у 7% детей при лимитированной форме системной склеродермии.



Инструментальные исследования

- Опорно-двигательный аппарат:
 - рентгенография суставов;
 - ЭМГ для оценки степени поражения мышц.
- Органы дыхания:
 - исследование функции внешнего дыхания;
 - рентгенография грудной клетки;
 - КТ высокого разрешения (по показаниям).
- Сердечно-сосудистая система:
 - ЭКГ;
 - ЭхоКГ;
 - мониторирование ЭКГ по Холтеру (по показаниям).
- Желудочно-кишечный тракт:
 - копрограмма;
 - УЗИ брюшной полости;
 - рентгенография пищевода с барием;
 - эзофагогастродуоденоскопия;
 - ректо- и колоноскопия (по показаниям).
- Нервная система:
 - электроэнцефалография;
 - МРТ головного мозга (по показаниям).



Дифференциальная диагностика

- Дифференциальную диагностику системной склеродермии следует проводить с другими заболеваниями склеродермической группы: ограниченной склеродермией, смешанным заболеванием соединительной ткани, склеродермой Бушке, диффузным эозинофильным фасциитом, а также с ювенильным ревматоидным артритом, ювенильным дерматомиозитом.
- Склеродермоподобные изменения кожи могут наблюдаться и при некоторых неревматических заболеваниях: фенилкетонурии, прогерии, кожной порфирии, диабете и т.д.



Лечение

Цели лечения:

- профилактика и лечение сосудистых осложнений;
- подавление прогрессирования фиброза;
- воздействие на иммуновоспалительные механизмы;
- профилактика и лечение поражения внутр.органов.



В качестве базисной терапии используют:

- глюкокортикостероиды;
- антифиброзные препараты;
- цитотоксические средства

При наличии клинических и лабораторных признаков воспалительной и иммунологической активности в раннюю фазу системной склеродермии показаны **глюкокортикостероиды**: преднизолон или метилпреднизалон в средних дозах 15-30мг/сут с последующим снижением. Глюкокортикостероиды позволяют стабилизировать кожный процесс, купировать проявления артрита, активного миозита, серозита, альвеолита. При выраженном фиброзе, в позднюю стадию болезни, глюкокортикостероиды не только неэффективны, но и усиливают склеротические процессы.

Имеются сообщения об эффективности пульс-терапии ГК в лечении легочной гипертензии, обусловленной поражением сосудов легких.



Антифиброзная терапия показана на ранней стадии диффузной формы ССД.

- **Д-пеницилламин** - основной препарат, подавляющий развитие фиброза.
Д-пеницилламин назначается внутрь по 250-500 мг / сут. Антифиброзное действие реализуется при длительном (не менее 6-12 мес.) лечении, которое продолжается при отсутствии побочных реакций, в течение 2-5 лет.
Основные побочные эффекты Д-пеницилламина: аллергические реакции, гемато, нефро- и гепатотоксичность. Возможно развитие миастении, волчаночноподобного синдрома.
- Другие препараты, имеющие более слабую антифиброзную действие]:
- **Мадекасол** - экстракт *Centella asiatica*. Препарат ингибирует синтез коллагена и других компонентов соединительной ткани. Назначается по 10 мг три раза в день или в виде мази на область язв в течение 1-3-6 мес.
- **Унитиол** как донатор SH-групп препятствует созреванию коллагена и фиброзообразованию. Применяется 5% раствор по 5-10 мл внутримышечно, курс 20-25 инъекций дважды в год.
- **Диуцифон** имеет умеренный антифиброзный, противовоспалительное и иммунокорригирующий эффект. Применяют дозы по 0,1-0,2 г три раза в сутки или 5% раствор по 4,0-5,0 мл внутримышечно.
- Из других медикаментозных средств, имеющих потенциальную возможность препятствовать фиброзообразованию, можно отметить *колхицин, циклофенил и рекомбинантный гамма-интерферон*.



Цитотоксические средства

- снижают клинические и лабораторные признаки иммунного воспаления. Применяют на ранней (воспалительной) стадии ССД и при быстро прогрессирующем течении заболевания при наличии отчетливых иммунологических нарушений и при отсутствии эффекта или непереносимости базисной терапии (D-пеницилламина)
 - **Циклофосфамид** — цитотоксический препарат из группы алкилирующих агентов, препарат выбора для лечения интерстициального поражения лёгких, диффузной формы ювенильной системной склеродермии быстропрогрессирующего течения.
 - **Метотрексат** эффективен в лечении ранней (<3 лет от начала заболевания) диффузной системной склеродермии при подкожном введении и приёме внутрь. Метотрексат показан при выраженном поражении суставов, мышц, периартикулярных контрактурах, распространённом поражении кожи. Следует с осторожностью назначать метотрексат детям с хроническими очагами инфекции, временно отменять препарат при возникновении интеркуррентных заболеваний. Лечение метотрексатом проводят не менее 2 лет. Необходимо проводить мониторинг безопасности лечения, контролируя ежеквартально гемограмму, биохимические показатели функций печени.
- = Циклоспорин используют в лечении системной склеродермии, однако потенциальная нефротоксичность ограничивает широкое применение препарата в клинической практике



Коррекция нарушений микроциркуляции

Используют препараты различных групп — вазодилататоры, дезагреганты, при необходимости — антикоагулянты. Показания к назначению — синдром Рейно и его осложнения (ишемия, некрозы), лёгочная, почечная гипертензия.

- **Блокаторы кальциевых каналов** приводят к умеренному, но достоверному уменьшению частоты и тяжести приступов вазоспазма. Подбор дозы блокаторов кальциевых каналов у детей осуществляют с учётом индивидуальной переносимости, возраста и массы ребенка. Препараты короткого действия — нифедипин, препараты пролонгированного действия — нифедипин (коринфар ретард), амлодипин (норваск), назначение которых предпочтительнее.
- **Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ)** — каптоприл или эналаприл назначают больным с истинной склеродермической почкой, сопровождающейся выраженной вазоконстрикцией и артериальной гипертензией.
- **Селективный ингибитор обратного захвата серотонина** — кетансерин показал эффективность в отношении лечения синдрома Рейно в плацебо-контролируемых исследованиях у взрослых.



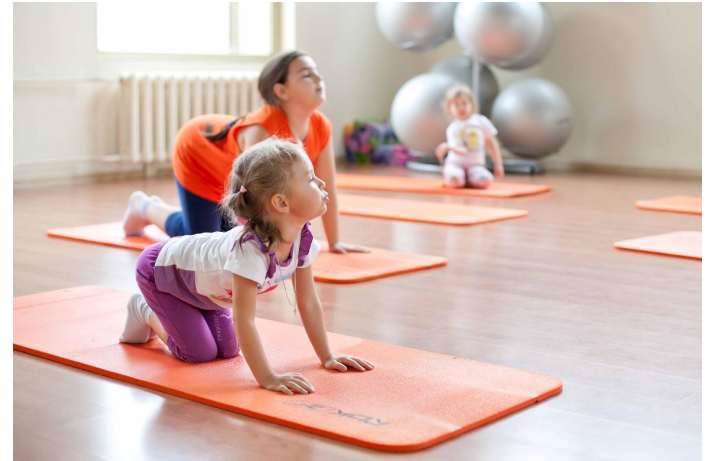
Местное лечение системной склеродермии

- Наружно применяют аппликации 20-30% раствора диметилсульфоксида с добавлением сосудорасширяющих, противовоспалительных средств на пораженные участки кожи. Для введения препаратов используют фонофорез. Применяют мази, содержащие кортикостероиды, метилпреднизолона ацепонат (адвантан), мометазон (элоком); вазотропные препараты - гепариновая мазь, троксерутин (троксевазин); средства для улучшения трофики тканей - хондроитина сульфат (хондроксид), актовегин\ солкосерил контрактубекс и др.



Немедикаментозное лечение

- Больным показаны физиотерапия, бальнеотерапия, массаж и лечебная физкультура, которые способствуют поддержанию функциональных возможностей опорно-двигательного аппарата, укреплению мышц, расширению амплитуды движений в суставах, препятствуют нарастанию сгибательных контрактур.



Прогноз

- Прогноз в отношении жизни у детей с системной склеродермией значительно более благоприятен, чем у взрослых. Смертность у детей с системной склеродермией в возрасте до 14 лет составляет всего 0,04 на 1000 000 населения в год. Пятилетняя выживаемость детей с системной склеродермией составляет 95%. Причины летального исхода - прогрессирующая сердечно-лёгочная недостаточность, склеродермический почечный криз. Возможны формирование выраженных косметических дефектов, инвалидизация больных в связи с нарушением функции опорно-двигательного аппарата и развитием висцеральных поражений.



Профилактика

Профилактика ССД включает выявление так называемых факторов риска и тех, кому угрожает эта болезнь, проведение активной вторичной профилактики обострения и генерализации склеродермического процесса. Правильное и своевременное лечение улучшают прогноз заболевания в целом.



Спасибо за внимание 😊