

системная склеродермия

Кафедра поликлинической терапии с
внутренними болезнями педиатрического и
стоматологического факультетов

Системная склеродермия (ССД) - системное заболевание соединительной ткани, характеризующееся воспалением и прогрессирующим фиброзом кожи и висцеральных органов

Классификация :

- Пресклеродермия
- Диффузная кожная склеродермия
- Лимитированная кожная склеродермия (в т.ч. CREST – синдром)
- Склеродермия без склеродермы
- Перекрестный синдром

Этиология ССД

- Наследственная предрасположенность (ассоциация ССД с HLA- DR5 и HLA- DR3 у европейцев и белых американцев)
- Инфекционные агенты (вирусы)
- Химические агенты (промышленные, бытовые, алиментарные , некоторые лекарства , силиконовые имплантанты), токсины
- Стресс, травмы, охлаждения

Патогенез

- Активация/ повреждение сосудистого эндотелия
- Инфильтрация поражения кожи активированными (экспрессирующими DR антиген) Т-лимфоцитами
- Синтез цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6 и др.)
- Пролиферация фибробластов и синтез коллагена типа I и III
- Высвобождение из тромбоцитов тромбоцитарного фактора роста и трансформирующего фактора роста- β
- Селекция популяции фибробластов, устойчивых к апоптозу и функционирующих в автономном режиме максимальной синтетической активности
- Активация тучных клеток, синтезирующих триптазу, выделение гистамина (стимулирует пролиферацию фибробластов и синтез компонентов матрикса) эозинофильного катионного белка

Варианты течения ССД

- **Хроническое течение** (феномен Рейно – в течение многих лет м.б. единственным симптомом болезни. В дальнейшем постепенно развиваются поражения кожи и внутренних органов , остеолиз, контрактуры)
- **Подострое течение** (типичная развернутая картина заболевания с поражением кожи, суставов, внутренних органов .Основные проявления: плотный отек кожи с последующей индурацией, рецидивир. полиартрит, поражение сердца, легких)
- **Острое течение**(необычайно быстрое – в течение 1 года- развитие фиброза кожи, подлежащих тканей и внутренних органов- развитие истинной склеродермической почки)

Феномен Рейно при ССД:

Развитие феномена Рейно обусловлено взаимодействием :

- Эндотелиальных медиаторов (оксид азота, эндотелин-1, простагландины)
- Тромбоцитарных медиаторов (серотонин, бета-тромбоглобулин)
- Нейропептидов (пептид, связанный с геном кальцитонина, вазоактивный интерстициальный полипептид)

Клинические проявления :

- **Синдром Рейно**
- **Поражения кожи** (плотный отек, телеангиоэктазии , подкожный кальциноз, склеродактилия)
- **Поражение суставов** (полиартралгии, полиартрит, остеолит дистальных фаланг, кальциноз мягких тканей)
- **Поражение мышц** (проксимальная мышечная слабость, увеличение КФК, изменения при ЭМГ и мышечной биопсии, атрофия мышц)
- **Поражение ЖКТ** (поражение пищевода – расширение верхних отделов, сужение в нижней трети, эзофагит; поражение кишечника)



Рисунок 15-27. Системная склеродермия: синдром Рейно и склеродактилия. Кисти отечны (ямка при надавливании не остается); кожа лоснится, малоподвижна и натянута; волос нет; бледные участки кожи (спазм сосудов) располагаются вперемешку с красными (гиперемия). Кончики пальцев сужаются на конус, ногти деформированы, дистальная фаланга указательного пальца левой руки частично утрачена



Рисунок 15-28. Системная склеродермия: склеродактилия. Болезненные язвы на кончиках пальцев напоминают крысиные укусы

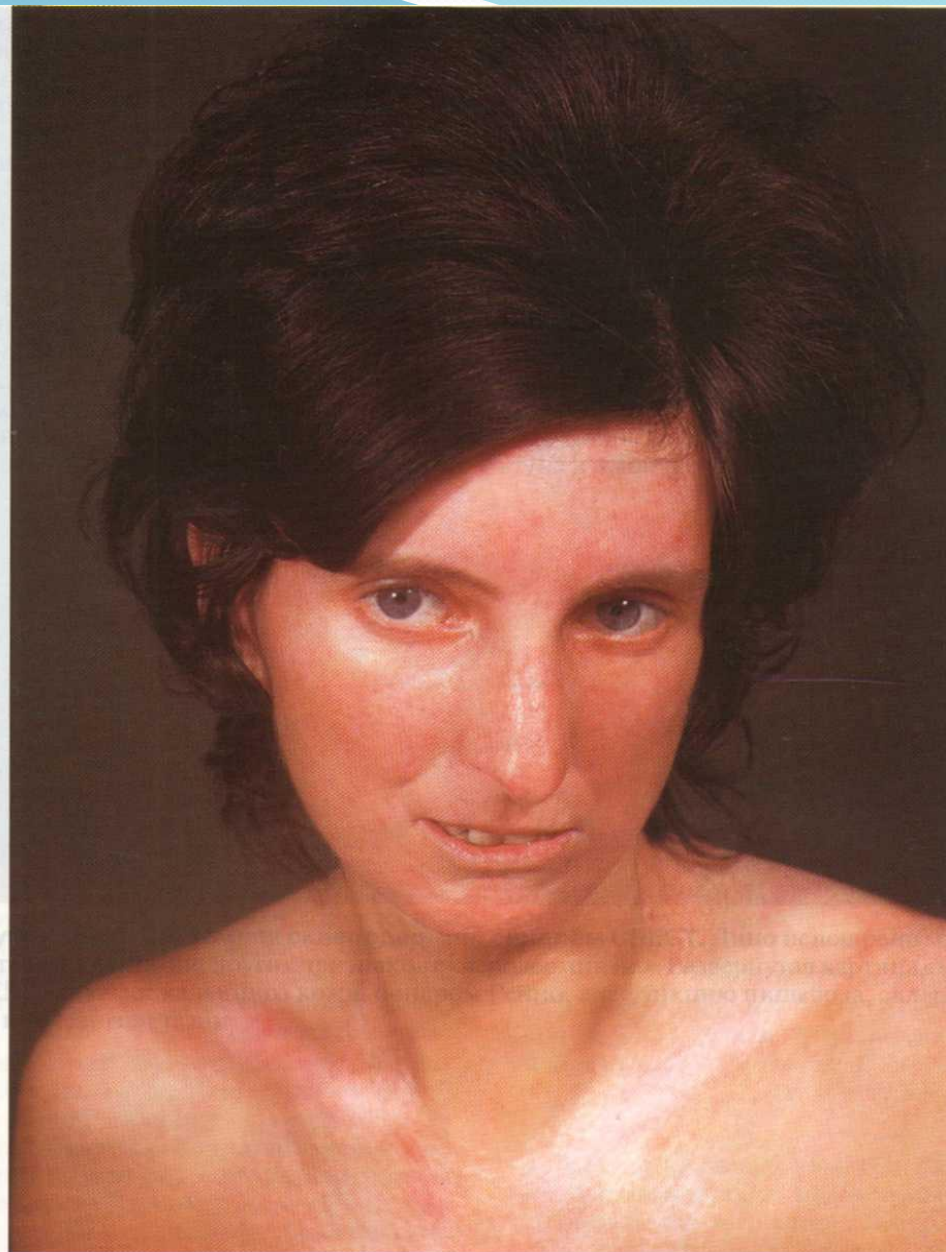


Рисунок 15-29. Системная склеродермия: маскообразное лицо. Натянутая лоснящаяся кожа, заострившийся нос, тонкие губы и морщины вокруг рта изменили внешность больной. Она выглядит значительно моложе своих лет. Подведенные брови и свежее окрашенные волосы усиливают впечатление. Асимметричный рот придает лицу злобное выражение. На плечах и груди видны очаги склероза и множественные телеангиэктазии

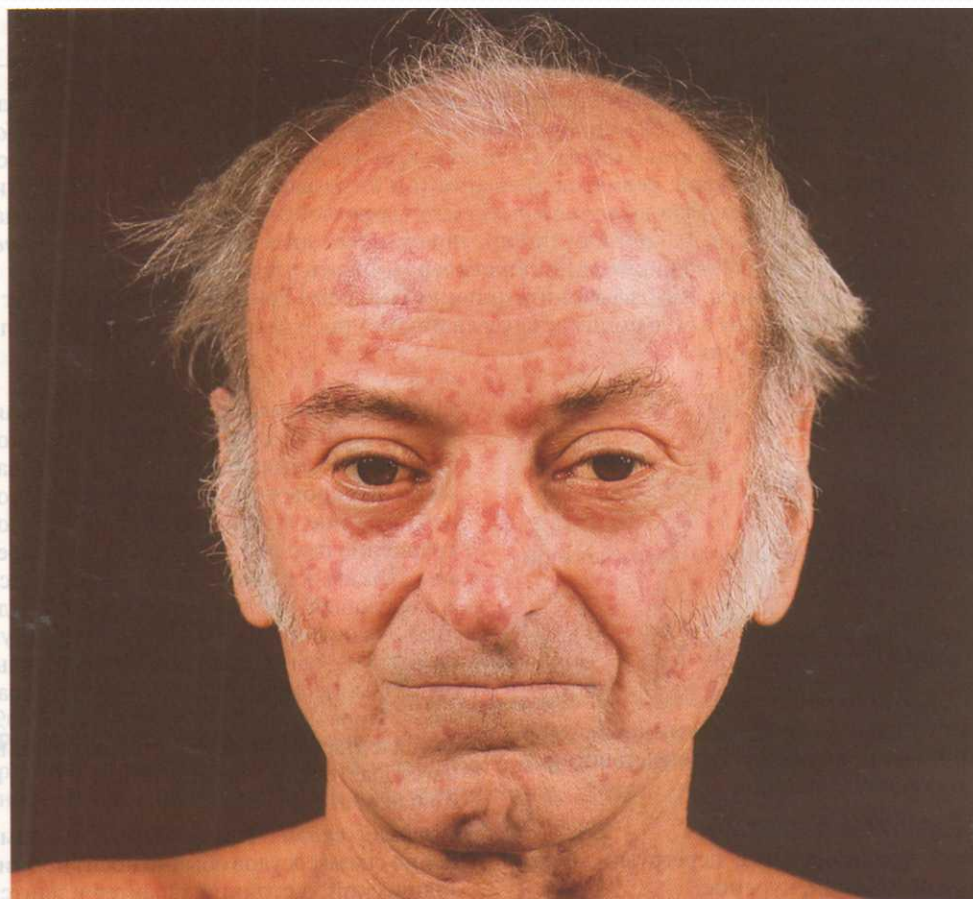


Рисунок 15-30. Системная склеродермия: синдром CREST. Лицо испещрено множеством телеангиэктазий, других признаков склеродермии нет. Развернутая картина синдрома CREST включает кальциноз кожи, синдром Рейно, дисфункцию пищевода, склеродактилию и телеангиэктазии



2.136 Морфея (ограниченная склеродермия, «удар сабли»).

Рубец, похожий на поражение кожи от удара саблей. При этой локализованной форме морфеи вовлекаются подкожные ткани и даже кости. Это вариант линейной склеродермии, при котором поражение волосистой часть головы может сопровождаться рубцеванием и последующим выпадением волос. Несмотря на тяжелое локализованное вовлечение, системная склеродермия при этом заболевании не наблюдается.



486. Системная склеродермия: инфаркты подушечек пальцев. Одновременно видны ярко-красные, темные, вдавленные, шелушащиеся («синие укусы») участки кожи — это инфаркты на разных стадиях.

Клинические проявления (продолжение)

- **Поражение легких** (базальный, а затем диффузный пневмосклероз, легочная гипертензия)
- **Поражение сердца** (фиброз миокарда, эндокарда; поражение мелких сосудов, нарушения микроциркуляции; аритмии, нарушения проводимости, адгезивный перикардит)
- **Поражение почек** (ОПН – склеродермический почечный криз, злокачественная АГ, протеинурия)
- **Поражение нервной системы** (полиневротич. синдром, невропатии черепных нервов)
- **Синдром Шегрена**
- **Поражение щитовидной железы**
- **Первичный биллиарный цирроз печени**

Диагностические критерии АРА

Большие критерии:

- Проксимальная склеродерма - симметричное утолщение и индурация кожи пальцев, а также участков кожи, расположенных проксимально от пястно-фаланговых и плюсне-фаланговых суставов. Изменения могут затрагивать лицо, шею, туловище, грудную клетку и живот

Малые критерии :

- Склеродактилия
- Рубцы на кончиках пальцев или потеря вещества подушечек пальцев
- Двусторонний базальный легочный фиброз

Диагностические критерии (продолжение)

Лабораторное исследование :

- Анемия
- Умеренное повышение СОЭ
- Лейкоцитоз или лейкопения
- Микрогематурия, протеинурия, цилиндрурия – при поражении почек

Иммунологическое исследование :

- РФ – у пациентов с синдромом Шегрена
- АНФ – 80 – 90 % случаев
- «склеродермические аутоантитела» (АТ к топоизомеразе-1, АТ к центромерам, АТ к РНК-полимеразе III)

Дифференциальная диагностика

Д\д с другими заболеваниями склеродермической группы

- Ограниченная склеродермия
- Диффузный эозинофильный фасциит
- Склередема Бушке
- Мультифокальный фиброз
- Паранеопластическая склеродермия
- Псевдосклеродерия
- Хроническая реакция «трансплантат против хозяина»
- Индуцированная склеродермия

Лечение ССД

Цели лечения :

- Замедление прогрессирования фиброза
- Коррекция сосудистых нарушений и профилактика их осложнений
- Профилактика и лечение поражений внутренних органов
- Улучшение качества жизни
- Увеличение продолжительности жизни

Принципы медикаментозного лечения

Коррекция сосудистых нарушений:

- БКК(нифедипин 30-60 мг\сутки; амлодипин 5-20 мг\сут., верапамил 120-360 мг\сутки, дилтиазем 90-240 мг\сутки) – отдельными курсами или длительно
- Простагландин E₁(вазапростан) – препарат выбора при прогрессирующем синдроме Рейно и тяжелых сосудистых поражениях
- Антиагреганты (пентоксифиллин 400-800 мг\сут. внутрь, дипиридамол 150-200 мг\сут.

Подавление прогрессирования фиброза

- **Пеницилламин (купренил).** – основной препарат , подавляющий развитие фиброза (показан при диффузной форме ССД, противопоказан при поражении почек). Начальная доза 125-250 мг через день, затем увеличивают до 300-600 мг в день (не менее 6-12 мес.)

Противовоспалительная терапия

- НПВП (для лечения мышечно-суставных проявлений ССД, стойкой субфебрильной лихорадки) – стандартные терапевтические дозы
- Глюкокортикоиды (при прогрессирующем диффузном поражении кожи и высокой клинико-лабораторной активности) – в небольших дозах (15-20 мг/сут)
- Циклофосфамид (при фиброзирующем альвеолите, ранней ССД, быстро прогрессирующем течении, обычно в сочетании с ГКС и пеницилламином) в дозе 800-1000 мг 1 раз в месяц
- Метотрексат (при выраженном поражении суставов и мышц)

Симптоматическая терапия

- **Поражения ЖКТ** – частое дробное питание, омепразол, ранитидин, мотилиум
- **Поражение почек** – ингибиторы АПФ :
каптоприл 12,5-50 мг 3 раза в сутки; эналаприл 10-40 мг/сутки. Плазмаферез, ГКС и цитостатики противопоказаны при прогрессировании почечной патологии и могут способствовать обострению процесса
- **Кальцификация** - при образовании кальцификатов рекомендуется прием дилтиазема, а при купировании локального воспаления – колхицин.

Дерматомиозит/полимиозит

- МКБ-10: М33
- *Дерматомиозит (ДМ) и полимиозит (ПМ)* – идиопатические воспалительные миопатии, характеризующиеся системным поражением поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры с нарушением двигательной функции, а при ДМ – также поражением кожи в виде эритемы и отёка, преимущественно на открытых участках тела.

Этиология

- **Этиология** неизвестна. Обсуждают возможную этиологическую роль вирусных факторов, прежде всего, пикорнавирусов. Наличие связи между онкопатологией и ДМ позволяет предположить аутоиммунную реакцию, обусловленную антигенной мимикрией тканей опухоли и мышечной

Патогенез

Предполагается, что в патогенезе ДМ основная роль принадлежит гуморальным реакциям, протекающим с активацией комплемента и приводящим к развитию васкулопатий, в то время как при ПМ основное значение придают клеточным цитотоксическим реакциям. Различия в патогенезе отражаются в гистологической картине. При ДМ в составе периваскулярных инфильтратов обнаруживают CD4+Т-лимфоциты, В-лимфоциты и макрофаги. При ПМ мононуклеарные инфильтраты, содержащие цитотоксические CD4+Т-лимфоциты, обнаруживают в эндомизии (результатом цитотоксических реакций является некроз миофибрилл). При полимиозите и ДМ обнаруживают миозитспецифические АТ, однако их патогенетическое значение оспаривают.

Клиническая классификация

Форма:

- полимиозит идиопатический;
- дерматомиозит идиопатический;
- полимиозит (дерматомиозит), связанный с опухолями;
- полимиозит (дерматомиозит), связанный с васкулитами (детский);
- overlap-синдром (перекрестный);
- антисинтетазный синдром.

Течение:

- острое;
- подострое;
- хроническое.

Степень активности

- 0 (отсутствует).
- I (минимальная).
- II (умеренная).
- III (высокая).

Клиническая картина

- Проксимальная мышечная слабость: затруднения при причёсывании, чистке зубов, вставании с низкого стула, посадке в транспорт
- Поражение кожи • фотодерматит и «гелиотропный» отёк параорбитальной области • эритема кожи лица и в зоне «декольте» • эритематозные шелушащиеся высыпания над мелкими суставами кистей (симптом Готрона) • покраснение и шелушение кожи ладоней (рука механика)
- Дисфагия • Синдром Шёгрена
- Феномен Рейно, особенно при перекрёстных синдромах и при антисинтетазном синдроме, включающем, помимо синдрома Рейно, лихорадку, развитие «руки механика», интерстициального фиброза лёгких и ревматоидоподобного артрита





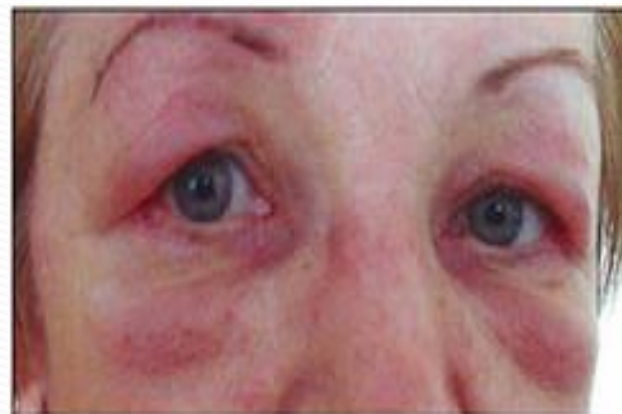


Рис. 1. Параорбитальный отек

Клиническая картина

(продолжение)

- Поражение лёгких: острый диффузный альвеолит, интерстициальный лёгочный фиброз
- • Поражение миокарда •• сложные нарушения ритма и проводимости вплоть до полной АВ - блокады (редко) •• возможно развитие дилатационной кардиомиопатии (редко)
- • Симметричный полиартрит без деформаций, поражающий чаще всего мелкие суставы кистей; часто развивается в дебюте заболевания • Синдром запястного канала: отёк кистей, боль и снижение чувствительности в I–III пальцах кистей и лучевой стороне IV пальца • Кальциноз кожи (у детей)
- • Поражение почек (редко): протеинурия, нефротический синдром, миоглобинурия с развитием ОПН.

Основные осложнения дерматомиозита:

- аспирационная пневмония;
- дыхательная недостаточность;
- асфиксия;
- трофические язвы и пролежни.

Непосредственными причинами смерти, чаще всего, являются злокачественные опухоли, пневмония, дыхательная и сердечная недостаточность, осложнения глюкокортикостероидной терапии, общая дистрофия, глубокие трофические осложнения, в особенности со стороны желудочно-кишечного тракта (эрозии, язвы, перфорации, кровотечения).

Лабораторные методы исследования

- **Обязательные:**
 - 1) клинический анализ крови (изменения неспецифичны). Увеличение СОЭ (редко – при развитии системных проявлений);
- 2) биохимический анализ крови:
 - КФК, МВ-КФК – увеличение содержания;
 - альдолаза – повышение уровня;
 - трансаминазы – повышение уровня;
 - лактатдегидрогеназа – повышение уровня;
 - креатинин – повышение уровня (менее чем у 50% пациентов);
 - острофазовые показатели (СРБ, сиаловые кислоты, серомукоид) – повышение уровня; показатели неспецифичны, но, в сочетании с клинической картиной, помогают оценить степень активности заболевания;
 - α и γ -глобулины – повышение уровня;
 - фибриноген – повышение уровня;
- 3) анализ мочи:
 - наличие миоглобина в моче;

- 4) иммунологические исследования:
 - АТ к аминокислотсинтетазам транспортной РНК: гистидин (анти-Jo-1), треонин (PL-7), глицин (EJ), лизин, изолейцин (OJ), аланин (PL-12) тРНК-синтетазам.

Дополнительные:

- мочевая кислота;
- LE-клетки;
- антитела к ДНК;
- ревматоидный фактор.

Инструментальные методы исследования (обязательные)

- **Обязательные:**

- 1) электромиография – мышечная возбудимость повышена, потенциалы действия – с низкой амплитудой, полифазные потенциалы действия, фибрилляции;
- 2) биопсия мышц (дельтовидной или четырёхглавой мышцы бедра): характерные воспалительные изменения обнаруживают в 75% случаев (воспалительная инфильтрация скелетной мускулатуры с дегенерацией и некрозом мышечных фибрилл, признаки активного фагоцитоза и регенерации);
- 3) ЭКГ – аритмии, нарушения проводимости;
- 4) рентгенография органов грудной клетки и (с целью усиления чувствительности) компьютерная томография – применяют для рентгенологической диагностики интерстициального фиброза лёгких;
- 5) капилляроскопия сосудов ногтевого ложа – расширение и дилатация капиллярных петель.

Дополнительные:

- УЗИ органов брюшной полости;
- УЗИ сердца;
- ФГДС;
- ирригоскопия;
- колоноскопия;
- рентгенологическое исследование суставов.

инструментальные методы исследования (дополнительные)

- *Дополнительные:*
 - УЗИ органов брюшной полости;
 - УЗИ сердца;
 - ФГДС;
 - ирригоскопия;
 - колоноскопия;
 - рентгенологическое исследование суставов.

Диагностические критерии дерматополимиозита (ДМ), предложенные Tanimoto и соавторами (1995)

Кожные критерии:

- гелиотропная сыпь – пурпурно-красная отечная эритема верхнего века;
- признак Готтрона – пурпурно-красная шелушащаяся атрофическая эритема на разгибательной поверхности суставов пальцев;
- эритема кожи разгибательной поверхности суставов конечностей.

Критерии полимиозита:

- 1) слабость в проксимальных группах мышц верхних, нижних конечностей и туловища;
- 2) повышение уровня сывороточной креатинкиназы или альдолазы;
- 3) спонтанные мышечные боли;
- 4) изменения на электромиограмме; полифазные потенциалы короткой продолжительности, спонтанные фибрилляции;
- 5) положительный тест на анти-Jo1 (гистатидил – тРНК синтетаза) антитела;
- 6) неструктивные артриты и артралгии;
- 7) признаки системного воспаления:
 - лихорадка $> 37^{\circ}\text{C}$;
 - повышение уровня СРБ, СОЭ > 20 мм/ч по Вестергрену;
- 8) данные микроскопии биопсийного материала – воспалительная инфильтрация скелетной мускулатуры с дегенерацией и некрозом мышечных фибрилл, признаки активного фагоцитоза и регенерации.

При наличии одного и более кожных критериев и не менее 4 критериев полимиозита можно поставить диагноз «Дерматополимиозит».

