

Ранняя системная склеродермия – современный алгоритм диагностики (лекция)

Л.П. Ананьева

Информация об авторе статьи: зав. лабораторией микроциркуляции и воспаления отдела сосудистой патологии ФБГУ «НИИР» РАМН, профессор, доктор мед. наук

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Лидия Петровна Ананьева
ananieva@iramn.ru

Contact: Lidia Petrovna Ananyeva
ananieva@iramn.ru

Поступила 19.09.2011

Вопросы, которые будут рассмотрены в лекции:

1. Основные клинические формы системной склеродермии и различия в выживаемости.
2. Применяющиеся сегодня диагностические критерии болезни и их недостатки.
3. Направления в разработке новых подходов для раннего выявления болезни.
4. Предварительные критерии диагностики очень раннего системного склероза.
5. Алгоритм ранней (доклинической) диагностики системной склеродермии при выявлении у больного феномена Рейно.

Системная склеродермия (ССД) – яркий представитель склеродермической группы болезней, объединенных по признаку избыточного фиброзообразования. Эта группа включает также очаговую склеродермию, диффузный эозинофильный фасциит, склеродерму Бушке, индуцированную склеродермию, паранеопластическую или опухоль-ассоциированную склеродермию, некоторые генетически детерминированные болезни, склеродермоподобные синдромы при болезнях нарушения обмена веществ, поражение кожи при хронической реакции отторжения трансплантата («адьювантная» болезнь), IgG4-связанные системные заболевания (в том числе мультифокальный фиброз) и др. [1].

ССД (согласно МКБ-10 – прогрессирующий системный склероз, М34.0) – стадийно протекающее полиорганное заболевание с характерными вазоспастическими сосудистыми реакциями и прогрессирующей генерализованной васкулопатией с ишемическими нарушениями, при котором развиваются своеобразные аутоиммунные расстройства, сопровождающиеся активацией фиброзообразования с избыточным отложением коллагена и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса в тканях.

Патогенез ССД схематично представляют как сложный многоэтапный процесс, начинающийся, по-видимому, с микроваскулярного повреждения [2, 3]. Уже на ранних этапах болезни наблюдается генерализован-

ная васкулопатия, прогрессирование которой приводит к фиброзной гиперплазии интимы, фиброзу адвентиции, резкому сужению и/или облитерации сосудов и последующей ишемии [4, 5]. Предполагается, что повреждение эндотелия микрососудов ассоциируется с аутоиммунными и воспалительными реакциями [2, 5]. Прямое и косвенное следствие этих процессов – активация фибробластов, ключевое событие в развитии фиброза [3, 6]. Активированные фибробласты в поврежденных тканях трансформируются в миофибробласты, которые начинают синтезировать белки экстрацеллюлярного матрикса в избыточном количестве, что завершается фиброзированием тканей и органов. Таким образом, стадийное течение ССД закономерно приводит к развитию необратимых распространенных фиброзных изменений, определяющих высокую инвалидизацию больных и общий плохой прогноз болезни.

ССД как самостоятельная нозологическая единица, относящаяся к системным аутоиммунным ревматическим болезням, отличается большой клинико-патогенетической гетерогенностью. Общепринятой классификации ССД нет, в то же время классификации болезни в разных странах имеют много общего [1, 7, 8]. Все многообразие клинических вариантов ССД сведено к нескольким основным формам:

1. Диффузная склеродермия.
2. Лимитированная склеродермия, включая так называемый CREST-синдром (кальциноз, феномен Рейно, гипотония пищевода, склеродактилия, телеангиэктазии).
3. Склеродермия без склеродермы (поражение только висцеральных органов) – редкая форма болезни, которая диагностируется примерно в 2% случаев.
4. Перекрестные формы, когда ССД сочетается с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, воспалительными миопатиями и др. Таким образом, распространенный за рубежом термин «Overlap-синдром» означает сочетание у больного нозологически самостоятельных заболеваний, удовлетворяющих существующим критериям их диагноза.

Более детальная классификация ССД была предложена Н.Г. Гусевой [4]. Эта классификация включает, кроме вышеупомянутых клинических форм, ювенильную ССД с нача-

лом болезни до 16 лет. Ювенильная ССД — редкое заболевание детского возраста. Среди взрослых больных ССД частота ювенильной формы составляет предположительно 1,5–11,5%. Спектр клинических проявлений болезни сходен с таковым у взрослых, однако имеются определенные различия. Висцериты встречаются так же часто, как у взрослых, и определяют прогноз болезни, но в целом прогноз лучше, чем у взрослых: 5-летняя выживаемость составляет 95% [9]. Отечественная классификация ССД включает также определение характера течения и темпов прогрессирования (острое быстро прогрессирующее, подострое умеренно прогрессирующее и хроническое медленно прогрессирующее) и стадии болезни (начальная, генерализованная и поздняя, или терминальная) [10]. Конкретизация по всем трем параметрам отечественной классификации — клинической форме, варианту течения и стадии болезни — важна для диагностики, выбора терапевтической программы и определения прогноза [3]. Важно, что при ССД формирование висцеральной патологии и характер течения заболевания детерминируются на ранней стадии, длительность которой зависит от темпа прогрессирования болезни [11].

Разные формы ССД существенно различаются механизмами развития патологических реакций, клиническими проявлениями и прогнозом. Наиболее часто встречаются диффузная и лимитированная формы, общая характеристика которых представлена в табл. 1.

Уже в дебюте имеются четкие различия между этими формами ССД [11]. Так, при диффузной ССД (дССД) полисиндромная картина заболевания, включая характерное поражение кожи, синдром Рейно, суставные проявления, формируется уже в первые 3–6 мес болезни, у 2/3 больных наблюдаются такие общие симптомы, как лихорадка и значительная потеря массы тела. Активное формирование симптомокомплекса болезни, включая висцериты, происходит быстро, и диагноз может быть установлен уже в первый год болезни. При лимитированной форме (лССД) на-

чало болезни моносимптомное, проявляется длительным, нередко многолетним феноменом Рейно, а первые симптомы поражения кожи кистей и лица появляются в среднем через 5 лет от начала синдрома Рейно. Постепенно присоединяются ишемические и трофические изменения на пальцах (рубчики и изъязвления, уменьшение объема мягких тканей дистальных фаланг, остеолиз), умеренно выраженное склеротическое поражение внутренних органов. Развернутая картина болезни формируется в среднем через 3–5 лет после появления первого «не-Рейно» симптома.

Известно, что различия в клинической картине и темпах прогрессирования закономерно отражаются на прогнозе, который значительно хуже у больных с диффузной формой болезни, особенно при присоединении поражения висцеральных органов. Крайне неблагоприятным был прогноз быстро прогрессирующей формы болезни в прошлом веке, до разработки основных принципов патогенетического лечения. По российским данным, 5-летняя выживаемость при этой форме болезни составила всего 4% [4]. В последние годы выживаемость при ССД улучшилась, но различия по выживаемости между лимитированной и диффузной формами сохраняются [13, 14]. При сравнении больных, заболевших в Великобритании в 1990–1993 и в 2000–2003 г., оказалось, что 5-летняя выживаемость при лССД оставалась достаточно высокой и составляла 93 и 91%. При дССД 5-летняя выживаемость в последние годы заметно улучшилась, но была ниже, чем при лимитированной форме: 69 и 84% соответственно [13]. При анализе канадской когорты из 158 больных ССД, заболевших в 1994–2004 гг., 5-летняя выживаемость при лимитированной форме составила 95%, а при диффузной — 81%, различия в 10-летней выживаемости оказались еще более очевидными — 92 и 65% соответственно [14]. Учитывая различия в прогнозе разных форм ССД, значимость ранней диагностики трудно переоценить в плане своевременного активного воздействия на прогрессирование патологического процесса.

Особенности дебюта позволяют прогнозировать течение болезни еще до развития развернутого симптомокомплекса, что очень важно при определении стратегии терапии. К сожалению, нередко ССД диагностируется на стадии выраженных клинических проявлений, когда изменения в органах приобрели необратимый характер и терапия неэффективна. Так, по данным канадского регистра, включившего 359 больных, диагноз ССД был установлен в среднем через 6 лет после начала синдрома Рейно и через 2,7 года после появления первых «не-Рейно» симптомов [15]. В России диагноз устанавливается через 2,0–2,7 года от возникновения феномена Рейно при дССД и только через 4,8–6,5 года при лССД. В определенной степени это объясняется существующими подходами к диагностике ССД.

Достоверный диагноз ССД в настоящее время устанавливается на основании предварительных классификационных критериев, предложенных Американской коллегией ревматологов (ACR) в 1980 г., т. е. более 30 лет назад [16]. Согласно этим критериям достоверный диагноз ССД устанавливается при наличии **большого критерия** — это проксимальная склеродерма, т. е. типичные склеродермические изменения кожи (уплотнение, утолщение), наблюдающиеся проксимально по отношению к пястно-фалан-

Таблица 1 Характеристика основных клинических форм системной склеродермии (в модификации по Н.Г. Гусевой [11], F.A. Wollheim [12])

Диффузная	Лимитированная
Распространенное поражение кожи конечностей и туловища (выше локтевых и коленных суставов)	Ограниченное поражение кожи (кисти, стопы, лицо)
Течение острое, быстро прогрессирующее	Течение хроническое, медленно прогрессирующее
Одновременное (в течение года) развитие поражения кожи и синдрома Рейно	Длительно «изолированный» феномен Рейно — за несколько лет до вовлечения кожи и появления других признаков
Раннее и частое поражение внутренних органов (легких, почек, сердца, ЖКТ), симптом крепитации сухожилий	Типичны телеангиэктазии, кальциноз, позднее развитие легочной гипертензии (около 10% больных)
Часто выявляются антитопоизомерные аутоантитела (анти-Scl-70)	Часто выявляются АЦА
Деструкция капилляров	Дилатация капилляров
Плохой прогноз	Относительно доброкачественное течение

Примечание. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, АЦА — антицентромерные антитела.

говым и плюснефаланговым суставам, а также охватывающие другие части конечностей, лицо, шею или туловище (грудь или живот); эти изменения обычно двусторонние и симметричные. **Малые критерии** включают всего три признака — склеродактилию, ишемические дигитальные рубчики и двусторонний базальный легочный фиброз (на рентгенограмме грудной клетки). При создании этих критериев анализировались больные, имеющие развернутую яркую клиническую картину болезни, позволяющую отличить ССД от других заболеваний. Известно, что примерно 20% больных ССД (в основном с лимитированной формой) не удовлетворяют этим критериям. Будучи направленными на выявление развернутой картины болезни, критерии практически не выявляют ранние стадии, наиболее перспективные в отношении терапии. При использовании этих критериев диагноз нередко запаздывает. Так, среди больных, обследованных в ФГУП «НИИР» РАМН, на первом году болезни диагноз устанавливался только у 28% больных дССД и у 32% больных лССД, а при первом обращении к врачу — только в 31 и 47% случаев соответственно.

Трудности диагностики ССД нередко носят объективный характер и связаны в первую очередь с тем, что синдром Рейно — маркер ССД, который встречается у 90–95% больных, — длительно может протекать изолированно, предшествуя развитию других клинических проявлений болезни, особенно при лимитированной форме. Развитие характерных клинических симптомов у ряда больных происходит постепенно, а висцеральная патология может отсутствовать даже в период кожных проявлений. В то же время именно этот временной промежуток — между дебютом синдрома Рейно и первым «не-Рейно» симптомом ССД, — по сути, является тем «окном терапевтических возможностей», когда можно остановить прогрессирование процесса и предотвратить необратимые склеротические повреждения. Однако чтобы установить диагноз ССД и определить адекватные терапевтические подходы на этом начальном этапе болезни, существующих критериев АСР недостаточно. Попытки создания критериев, направленных на более адекватную и раннюю диагностику ССД, повторялись многократно и продолжаются в настоящее время.

Один из подходов к ранней диагностике ССД состоял в проспективном наблюдении за больными с феноменом Рейно. Феномен Рейно — полиэтиологическое периферическое сосудистое вазоспастическое заболевание, в основе которого лежат эпизоды вазоконстрикции дигитальных артерий, прекапиллярных артериол и кожных артериовенозных шунтов под влиянием холодной температуры и эмоционального стресса, по-видимому, связанные с дефектом центральных и локальных механизмов регуляции сосудистого тонуса. Атака вазоспазма протекает в три фазы — побледнения, цианоза и гиперемии, которые последовательно сменяют друг друга. Частота феномена Рейно в популяции составляет примерно 5–10%. У большинства он носит доброкачественный характер, не влияя на прогноз жизни (так называемый первичный феномен, или болезнь Рейно). В то же время этот феномен нередко ассоциируется с целым рядом различных болезней, включая ревматические (системная красная волчанка, смешанное заболевание соединительной ткани, ревматоидный артрит с системными проявлениями, дермато/полимиозит и др.) и является «вторичным» по отношению к основному забо-

леванием, т. е. синдромом определенной болезни. Алгоритмы дифференциальной диагностики первичного и вторичного синдрома Рейно посвящены публикации, детально отражающие схему обследования таких больных [17–19].

Динамическое наблюдение за больными с феноменом Рейно в плане «ожидания» развития системного ревматического заболевания (РЗ) подтвердило закономерность возникновения РЗ у ряда больных, но оказалось очень трудоемким, дорогим и малоэффективным. Так, эволюция первичного феномена Рейно во вторичный, ассоциированный с разными РЗ, произошла лишь в 14,9% случаев при проспективном наблюдении 236 больных в среднем в течение 11 лет [20]. При этом ежегодная трансформация первичного феномена во вторичный происходила лишь в 1% случаев. Метаанализ 10 исследований, в которых проспективно (в среднем 4 года) наблюдались пациенты с феноменом Рейно, вторичный его характер, т. е. ассоциацию с системными заболеваниями, показал в 13% случаев при среднем сроке наблюдения 4 года [21].

Уже давно стало очевидным, что необходим поиск дополнительных информативных параметров, на основании которых врач может заподозрить ССД у больных с феноменом Рейно, не имеющих клинических признаков системного РЗ.

Ценным методом, имеющим диагностическую значимость, оказалась широкопольная видеокапилляроскопия ногтевого ложа. Капилляроскопия — хорошо известный метод прижизненной визуальной оценки структурных и функциональных качеств капилляров. Объектом наблюдения при широкопольной капилляроскопии являются капилляры ногтевого ложа. Выбор этой локализации объясняется свойственным только ногтевому ложу расположением сосочков дермы параллельно поверхности кожи, что дает возможность визуализации капилляров в продольном сечении. Еще в 1977 г. было показано, что капилляроскопия ногтевого ложа — полезный неинвазивный метод визуализации микроангиопатических процессов при ССД [22]. Оказалось, что при ССД капилляроскопическая картина имеет своеобразный и типичный вид. Для «склеродермического» типа характерны появление расширенных капилляров и уменьшение их числа [23]. Более того, описанный «склеродермический» профиль капилляроскопии у больных с феноменом Рейно имеет прогностическое значение в плане эволюции в системный склероз [24]. Последующее применение капилляроскопии подтвердило, что она выявляет специфичные для ССД изменения на раннем и даже на доклиническом этапе болезни. Поэтому широкопольная видеокапилляроскопия ногтевого ложа широко внедрилась в практику ревматологических центров за рубежом и используется для дифференциальной диагностики болезни Рейно, при которой изменения минимальны и неспецифичны, и синдрома Рейно при ССД. Можно отметить, что из всех РЗ только при ССД капилляроскопические изменения имеют четкое нозологическое своеобразие.

Важное направление в ранней диагностике ССД — выявление иммунных нарушений и, в частности, специфичных для этой болезни циркулирующих аутоантител. Развитие аутоиммунных нарушений — характерная черта ССД, отражающая активацию иммунной системы [25]. Так, антинуклеарный фактор (АНФ) выявляется у 90–95% больных. В настоящее время описан целый ряд аутоантител, характерных именно для ССД и отличающих ее от

других РЗ [26–28]. Эти антитела направлены на узкий спектр ядерных аутоантигенов – растворимых ядерных белков. Патогенетическое значение данной группы аутоантител остается неясным. Известно, что уровень некоторых аутоантител коррелирует с тяжестью и активностью процесса и имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение. К специфичным для ССД относят антитела к топоизомеразе I (Scl-70), антицентромерные (АЦА), антитела к РНК-полимеразе III, Th/To, U11/U12РНП, U1РНП, U3РНП, РМ-Scl (РМ/Scl-100, РМ/Scl-75, hRrp4p), к гистону и др. Как правило, у конкретного больного ССД обнаруживается только один тип антител, который не меняется на протяжении болезни. Каждый из этих типов обнаруживается у небольшой группы больных (1–30%), но в пределах такой группы больные имеют схожие клинические черты и характер течения болезни. Таким образом, профиль аутоантител при ССД имеет фенотипические ассоциации, т. е. «склеродермические» аутоантитела относятся к серологическим маркерам определенных клинических симптомокомплексов [29, 30]. Так, АЦА ассоциируются с лимитированным поражением кожи, дигитальными язвами, кальцинозом мягких тканей. Для носителей АЦА характерно развитие CREST-варианта ССД, изолированной легочной гипертензии (до 20%), тяжелого поражения ЖКТ, но у них не возникает тяжелого легочного фиброза. Клинические ассоциации антител к Scl-70 – диффузное поражение кожи, тяжелое интерстициальное поражение легких. Полагают, что антитела к Scl-70 и АЦА не только позволяют прогнозировать течение заболевания и, соответственно, назначать адекватную терапию, но также имеют диагностическое значение, появляясь на самом раннем этапе (изолированный феномен Рейно) и сохраняясь в течение всего периода болезни. Аутоантитела к РНК-полимеразе III чаще обнаруживаются у мужчин, при начале ССД в пожилом возрасте все носители этих антител имеют диффузное поражение кожи, а у 43% из них развивается поражение почек («почечный кризис»). Важно, что носительство определенных аутоантител имеет также четкие генетические ассоциации, отражая определенный субтип болезни.

Накопленные знания по специфичности капилляроскопической картины при ССД и особенностях аутоиммунных сдвигов легли в основу **новых классификационных критериев ССД**, предложенных в 2001 г. [29] Эти критерии, наряду с такими хорошо охарактеризованными кожными формами, как диффузная и лимитированная, включили и самую раннюю стадию, когда кожные проявления еще не развились и определенная клиническая форма еще не сформировалась. Авторы назвали этот начальный этап развития ССД «пресклеродермой», или неклассифицируемой (по форме) ССД, и для ее выявления впервые включили новые параметры диагностики – «склеродермическую» капилляроскопическую картину и выявление специфичных для ССД аутоантител.

Вариант классификационных критериев ССД по Е.С. Le Roy, Т.А. Medsger [29]

1. Лимитированный системный склероз: неклассифицируемая ССД, или «пресклеродерма» (unclassified/pre-scleroderma).
2. Лимитированный кожный системный склероз.
3. Диффузный кожный системный склероз.
4. Диффузный фасциит с эозинофилией: проксимальные изменения кожи без критериев 1 и 2.

Подчеркнем, что первую форму – «неклассифицируемый лимитированный системный склероз» – необходимо отличать от второй формы – лимитированного поражения кожи (т. е. лимитированной формы ССД). Авторы детально охарактеризовали признаки ранней неклассифицируемой ССД, или «пресклеродермы» (unclassified/pre-scleroderma). По мнению авторов, диагноз «пресклеродермы» правомочен, если у больного имеется феномен Рейно (при осмотре или по медицинским документам) и плюс как минимум один из двух признаков:

- 1) капилляроскопические изменения, характерные для ССД, и/или
- 2) аутоантитела, специфичные для склеродермии.

Если феномен Рейно определен только со слов больного, т. е. субъективно, для установления диагноза ССД необходимо наличие обоих указанных объективных признаков.

Предложенные критерии не были валидированы авторами, поэтому в дальнейшем не использовались в научных исследованиях, но постепенно внедрились в реальную практику. В 2008 г. были опубликованы результаты большой работы, продолжавшейся 20 лет, в которой эти критерии были валидированы [30]. В результате специальной скрининговой программы, включившей определение АНФ и «антисклеродермических» аутоантител, из последовательно поступавших пациентов было отобрано 784 больных с феноменом Рейно без признаков РЗ, из которых в последующем систематически наблюдались 586. Продолжительность наблюдения составила 3197 пациенто-лет. При включении в исследование антисклеродермические аутоантитела были позитивными у 78,4% больных, а характерные склеродермические изменения при капилляроскопии – у 47,3%, как минимум один из этих параметров выявлялся у 89,2%. Частота развития определенной ССД (согласно критериям АСР и/или при выявлении типичных периферических сосудистых расстройств и висцеритов) при динамическом наблюдении приведена в табл. 2. Как видно из таблицы, при наличии в начале динамического наблюдения и иммунологических, и капилляроскопических маркеров ССД вероятность развития ССД увеличивается в 60 раз. Напротив, отсутствие этих параметров практически исключает вероятность развития ССД.

Авторами было также убедительно показано, что независимыми предикторами развития ССД являются наличие АНФ, специфических антисклеродермических антител (АЦА, антитела к РНК-полимеразе III и Th/To), а также такие капилляроскопические признаки, как расширение капилляров и выраженное снижение их плотности. Большой научный и практический интерес представляет детальное описание последовательности развития микроваскулярных нарушений и взаимосвязь их с определенными антисклеродермическими аутоантителами. Эти описания позволяют авторам сделать вывод о том, что ССД-специфические аутоантитела у больных с синдромом Рейно – это предиктор развития сосудистого повреждения. Появление ССД-аутоантител предшествует возникновению у больных с синдромом Рейно склеродермического типа изменений сосудов: расширенных капилляров – относительный риск (ОР)=5,57; $p=0,002$) и уменьшения числа капилляров (ОР)=2,62; $p=0,001$). Интересно, что установление диагноза определенной (клинически очевидной) ССД оказывалось возможным в период выраженного снижения плотно-

Таблица 2 Частота развития системной склеродермии при динамическом наблюдении 586 лиц с феноменом Рейно [30]

Предикторы	Число больных	Диагноз ССД, n (%)		
		через 5 лет	через 10 лет	последний визит
Норма при капилляроскопии и отсутствие ССД-аутоантител	446	6 (1,3)	7 (1,6)	8 (1,8)
Капилляроскопические изменения и негативные ССД-аутоантитела	31	7 (22,6)	7 (22,6)	8 (25,8)
Норма при капилляроскопии и позитивные ССД-аутоантитела	65	14 (21,5)	21 (32,3)	23 (35,4)
Изменения при капилляроскопии и позитивные ССД-аутоантитела	44	29 (65,9)	32 (72,7)	35 (79,5)
Всего	586	56 (9,5)	67 (11,4)	74 (12,6)

сти капилляров, т. е. на стадии уже тяжелых расстройств микроциркуляции.

Сегодня развитие учения об эволюции ССД позволило сформулировать представление об очень раннем системном склерозе – состоянии, характеризующемся развитием феномена Рейно и/или отечности кистей с элементами склеродактилии, типичными структурными микроваскулярными нарушениями и характерными аутоиммунными нарушениями [31]. Для диагностики очень ранней ССД авторами предложен приведенный ниже набор признаков, которые рекомендовано валидировать как критерии в проспективных исследованиях.

Предварительные критерии для диагностики очень раннего системного склероза [31]

Большие критерии:

- феномен Рейно;
- аутоантитела: антинуклеарные, антицентромерные, к топоизомеразе 1;
- характерные для ССД изменения при капилляроскопии.

Дополнительные критерии:

- кальциноз;
- отек кистей (puffi fingers);
- дигитальные язвы;
- дисфункция нижнего сфинктера пищевода;
- телеангиэктазии;



Рис. 1. Феномен Рейно: повторные эпизоды двух- или трехфазного изменения цвета пальцев, провоцируемые холодом или эмоциональным напряжением

• «матовое стекло» при компьютерной томографии высокого разрешения грудной клетки.

Диагноз устанавливается при наличии трех больших критериев или двух больших и одного дополнительного.

В 2010 г. Европейской лигой по борьбе с ревматизмом (EULAR), а также международными организациями EUSTAR (EULAR Scleroderma Trials and Research) и FESCA (Federation of European Scleroderma Association) был инициирован международный научный проект VEDOSS (Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis), в котором принимает участие и Россия. Этот проект предлагает использование предварительных критериев очень ранней ССД (несколько отличающихся от приведенных выше) и определенные диагностические шаги для выявления предклинической стадии болезни [32].

Алгоритм диагностики очень ранней системной склеродермии [32]. Подозрение на очень ранний системный склероз должно возникнуть у врача любой специальности, если при осмотре или в анамнезе у больного имеются феномен Рейно (рис. 1), особенно в сочетании с отечностью кистей, даже если она возникает непостоянно (рис. 2). Такому больному необходимо определить в сыворотке крови АНФ. Феномен Рейно, отек кистей и позитивный результат теста на АНФ (рис. 3) расцениваются как критерии «первого уровня» («красные флаги»). Выявление этих критериев на первом этапе диагностического поиска служит основанием для направления пациента на

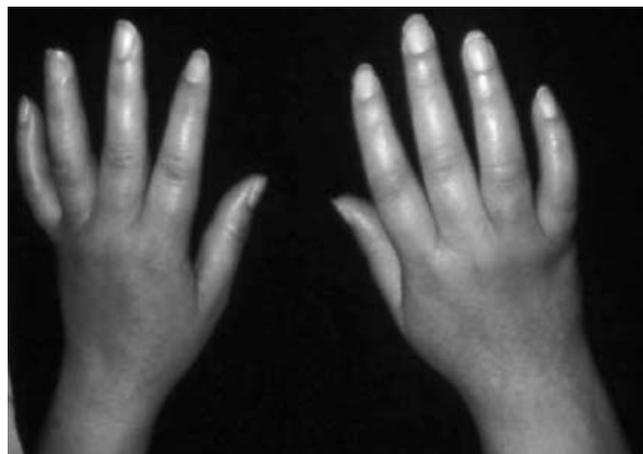


Рис. 2. Отек кистей при ранней системной склеродермии: увеличение массы мягких тканей, особенно на пальцах, из-за отечности кожи; уменьшение выраженности кожного рисунка и расправление складок кожи

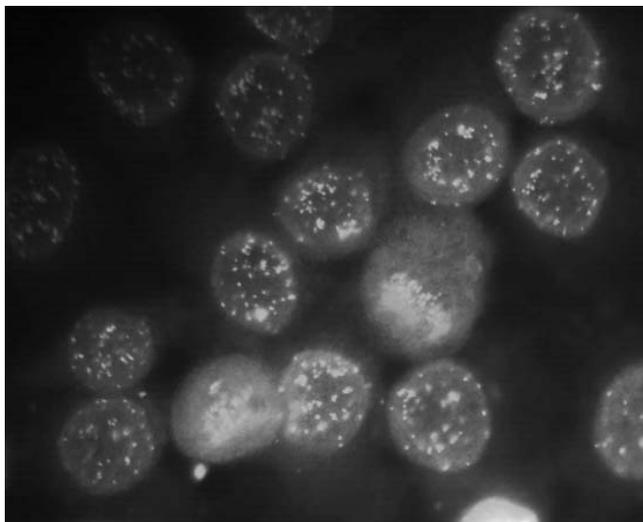


Рис. 3. Позитивный тест на АНФ, нуклеолярный тип свечения. Метод непрямой иммунофлюоресценции. Фото проф. А.И. Сперанского

консультацию опытного ревматолога, хорошо знающего клиническую картину системного склероза. Ревматолог решает вопрос о назначении обследования на второй ступени диагностики, включающей капилляроскопию (расширенные капилляры, уменьшение их числа) и выявление диагностического уровня (позитивности) антител к топоизомеразе (Scl-70) и/или АЦА. При обнаружении как минимум одного из этих предикторов ССД пациенту с синдромом Рейно и/или отечностью кистей устанавливается диагноз очень раннего системного склероза, и он обязательно должен наблюдаться ревматологом. В план ведения такого больного ревматолог включает дополнительные исследования для выявления патологии внутренних органов:

- компьютерную томографию органов грудной клетки для исключения интерстициального поражения легких;
- функциональные легочные тесты для определения рестриктивных нарушений;
- определение диффузионной способности легких;

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. М., 2008;447–66.
2. Varga J., Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 2007;117:557–67.
3. Hunzelmann N., Brinckmann J. What are the milestones in the pathogenesis of systemic sclerosis? *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. 1): i52–i56.
4. Гусева Н.Г. Системная склеродермия. В кн.: Я.А. Сигидин, Н.Г. Гусева, М.М. Иванова. Диффузные болезни соединительной ткани. М.: Медицина, 2004;343–487.
5. Sakkas L.I., Chikanza I.C., Platsoucas C.D. Mechanisms of disease: the role of immune cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:679–85.
6. Abraham D.J., Krieg T., Distler J., Distler O. Overview of pathogenesis of systemic fibrosis. *Rheumatology* 2009;48(Suppl.):iii3–iii7.
7. Wigley F.M., Hummers L.K. Clinical features of systemic sclerosis. In: *Rheumatology*. Eds: M.C. Hochberg, A.J. Silman, J.S. Smolen et al. 3rd ed. Philadelphia: Mosby, 2003;1463–5.
8. Medsger T.A. Classification, prognosis. In: *Systemic sclerosis*. Eds: P.J. Clements, D.E. Furst. 2nd ed. Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins, 2004;7–22.
9. Scalapino K., Arkachaisri T., Lukas M. et al. Childhood onset systemic sclerosis: classification, clinical and serologic features, and survival in comparison with adult onset disease. *J Rheumatol* 2006;33:1004–13.
10. Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. М.: Медицина, 1993;13–25.
11. Гусева Н.Г. Системная склеродермия: ранняя диагностика и прогноз. *Науч.-практич ревматол* 2007;1:39–46.
12. Wollheim F.A. Classification of systemic sclerosis. *Vision and reality. Rheumatology* 2005;44:1212–6.
13. Nihtyanova S.I., Tang E.C., Coghlan J.G. et al. Improved survival in systemic sclerosis in associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study. *QJM* 2010;103:109–15.
14. Al-Dhaher F.F., Pope J.E., Quimet J.M. Determinants and mortality of systemic sclerosis in Canada. *Sem Arthr Rheum* 2010;39(4):269–77.
15. Hudson M., Thombs B., Baron M. Time to diagnosis in systemic sclerosis: is gender a factor? *Arthr Rheum* 2007;56(Suppl.):487.
16. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic

- манометрию пищевода для оценки тонуса его нижнего сфинктера и рефлюкса или рентгенографию пищевода для выявления гипотонии пищевода;

- электро- и эхокардиограмму для уточнения кардиальной патологии.

При выявлении поражения внутренних органов решается вопрос о соответствующей терапии согласно существующим рекомендациям [1].

Заключение

Ранняя ССД является периодом активного формирования клинического симптомокомплекса и характеризуется высокой иммунологической активностью и характерными сосудистыми изменениями. Начальные этапы болезни потенциально обратимы, поэтому ранняя ССД наиболее перспективна для достижения максимального эффекта при использовании современной терапии, так как современные методы фармакотерапии эффективны только на ранних этапах болезни [11, 31]. Подходы к антифиброзной терапии еще остаются в области гипотез и экспериментальных исследований [2].

Поскольку практическая медицина пока не располагает эффективными антифиброзными средствами, основной реально доступной целью лечения ССД в настоящее время является предупреждение развития фиброза [33]. Для этого применяются базисные средства, действующие на ранних этапах иммунного воспаления. Таким образом, ранний диагноз определяет терапевтическую тактику, которая может быть достаточно успешной при использовании доступных сегодня противоревматических препаратов и улучшить прогноз. Доказано, что повышение качества жизни, а также снижение тяжести течения и смертности больных ССД возможно при своевременном выявлении поражения внутренних органов с использованием современной терапии глюкокортикоидами и иммуносупрессантами, направленной на подавление повреждающих процессов в легких, сосудах, почках [13]. Поэтому необходимо организовать обучение врачей первичного звена для выявления самых ранних признаков склеродермии («красные флаги»), с тем чтобы обеспечить своевременное направление больных в специализированные ревматологические клиники.

- sclerosis (scleroderma). *Arthr Rheum* 1980;23:581–90.
17. Гусева Н.Г. Феномен Рейно. Справ поликлин врача 2007;15:4–7.
 18. Алекперов Р.Т. Феномен Рейно. В кн.: Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. Изд. 2-е. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;558–69.
 19. Алекперов Р.Т., Старовойтова М.Н. Синдром Рейно в практике терапевта. *Рус мед журн* 2010;18(27):1695–700.
 20. Hirschl M., Hirschl K., Lenz M. et al. Transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon identified by diagnosis of an associated disease: results of ten years of prospective surveillance. *Arthr Rheum* 2006;54:1974–81.
 21. Spenser-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases. *Ann Intern Med* 1998;158:595–600.
 22. Maricq H.R., Gordon G., Le Roy E.C. Studies in patients with connective tissue disorders. *Bibl Anat* 1977;16(Pt 2):135–41.
 23. Maricq H.R. Widefield capillary microscopy: Technique and rating scale for abnormalities seen in scleroderma and related disorders. *Arthr Rheum* 1981;24:1159–65.
 24. Maricq H.R., Harper F.E., Khan M.M. et al. Microvascular abnormalities as possible predictors of disease subsets in Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 1983;1:195–205.
 25. Sakkas L.I., Chikanza I.C., Platsoucas C.D. Mechanisms of disease: the role of immune cells in pathogenesis of systemic sclerosis. *Nature clinical practice. Rheumatology* 2006;2(12):679–84.
 26. Cepeda E.J., Reveille J.D. Antibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:723–32.
 27. Hu P.Q., Fertig N., Medsger T.A. Jr., Wright T.M. Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis. *Arthr Rheum* 2003;48:1363–73.
 28. Steen V.D. Autoantibodies in Systemic sclerosis. *Sem Arthr Rheum* 2005;35:35–42.
 29. Le Roy E.C., Medsger T.A. Jr. Criteria for classification of early systemic sclerosis. *J Rheum* 2001;28:1573–6.
 30. Koenig M., Joyal F., Fritzler M.J. et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis *Arthr Rheum* 2008;58:3902–12.
 31. Matucci-Cerinic M., Allanore Y., Czirjak I et al. The challenge of early systemic sclerosis for the EULAR Scleroderma Trail and Research group (EUSTAR) community. It is time to cut the Gordian knot and develop a prevention or rescue strategy. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1377–80.
 32. Avouac J., Fransen J., Walker U.A. et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trails and Research Group. *Ann Rheum Dis* 2011;70:476–81.
 33. Bournia V.K., Vlachoviannopoulos P.G., Selmi C. et al. Recent advances in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rev Allerg Immunol* 2009;36(2–3):176–200.

Вопросы для тестирования по теме лекции:

1. Какая форма системной склеродермии включена в отечественную классификацию системной склеродермии и отсутствует в классификациях зарубежных ученых?

- А. Диффузная
- Б. Лимитированная
- В. Перекрестная
- Г. Ювенильная
- Д. Без поражения кожи

2. Каков средний интервал между появлением синдрома Рейно и первым «не-Рейно» признаком склеродермии при лимитированной форме болезни?

- А. 1 год
- Б. 5 лет
- В. 7 лет

3. Какие антиядерные аутоантитела не характерны для системной склеродермии?

- А. Анти-Scl-70
- Б. Антицентромерные

- В. Анти UI-RNP
- Г. Анти-Jo

4. Характерные капилляроскопические изменения и специфичные для ССД аутоантитела, обнаруженные при первом визите к врачу у больного с феноменом Рейно, увеличивают вероятность развития склеродермии:

- А. В 10 раз
- Б. В 30 раз
- В. В 60 раз

5. При наборе каких симптомов нужно заподозрить системную склеродермию и направить больного на капилляроскопию?

- А. Синдром Рейно, плотный отек кистей, позитивный тест на АНФ
- Б. Зябкость кистей, лихорадка, повышение СОЭ
- В. Онемение пальцев, изжога, кардиалгии
- Г. Артралгии, слабость в руках, эритематозные высыпания на коже

Ответы — на с. 115.