



Харьковский Национальный Университет им.
В.Н. Каразина
Медицинский факультет
Кафедра внутренней медицины

Системная склеродермия



Лекционные
материалы по
внутренней
медицине



•Литвин А.С., асс.
кафедры
•Айдинова Э.А.,
асс. кафедры
•Журавка Н.В., асс.
кафедры
•Канищева Е.В.,
асс. кафедры

Определение



Системная склеродермия (ССД) — это диффузное системное полисиндромное прогрессирующее заболевание, характеризующееся фиброзно-склеротическими изменениями кожи, стромы внутренних органов (легких, сердца, почек, ЖКТ) и симптоматикой вазоспастических нарушений в форме синдрома Рейно.

В основе ССД - избыточное коллагенообразование в связи с нарушением функционирования фибробластов с дальнейшим поражением мелких сосудов.

Синоним — **системный склероз**.

Эпидемиология



- **Женщины** болеют чаще в 3-7 раз, чем мужчины.
- Возрастной пик начала болезни – **от 30 до 60 лет.**
- Встречаются семейные случаи ССД.
- Фактор риска - работа, связанная с длительным **охлаждением, вибрацией.**
- По частоте ССД занимает второе место в структуре диффузных болезней соединительной ткани после системной красной волчанки.
- Первичная заболеваемость - 2,7-12 на 1 млн. населения.
- Прогрессирующее течение ССД приводит к развитию необратимых фиброзных изменений с нарушением функции органов, что определяет высокую инвалидизацию больных и общий плохой прогноз болезни
- Летальность - 1,4-5,3 на 1 млн. населения.



Этиология



Этиология склеродермии недостаточно изучена (фактически – **неизвестна**).

Предполагается **мультифакториальный генез**, обусловленный взаимодействием неблагоприятных экзо- и эндогенных факторов, с генетической предрасположенностью к заболеванию.





Этиология



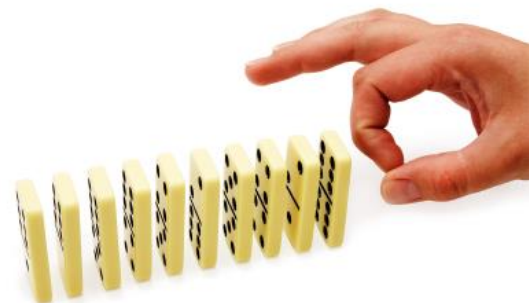
В последнее время предполагается, что этиологическими факторами ССД являются:

- **Генетическая предрасположенность** - сочетание определенных антигенов и аллелей системы гистосовместимости HLA с системным склерозом (A9, B8, B27, B35, DR1, DR3, DR5, DR11, DR52 и C4A)
- **Инфекционные агенты** - ретровирусы, герпес-вирусы.
- **Химические агенты** (промышленные, бытовые, алиментарные)
- **Некоторые лекарственные средства**

Провоцирующие факторы



- Инфекционные агенты
- Переохлаждение
- Психоэмоциональные стрессы
- Травмы, хирургические манипуляции
- Воздействие вибрации
- Контакт с кремниевой пылью, некоторыми химическими веществами (органические растворители, токсические масла, хлорвинил)
- Прием некоторых лекарственных средств (цитостатики, антибиотики)
- Нейроэндокринные нарушения, изменения гормонального фона (беременность, аборты, климакс)
- Аллергизация, вакцинация



Патогенез



- **Изменения обмена соединительной ткани** (увеличение биосинтеза коллагена, фиброз тканей, обусловленные воздействием цитокинов и факторов роста, секретируемых лимфоцитами, моноцитами и тромбоцитами)
- **Иммунные нарушения** (снижение уровня Т-супрессоров при нормальном содержании В-лимфоцитов в крови, появление антител к коллагену, иногда - антинуклеарных антител)
- **Поражение микроциркуляторного русла** (цитотоксические лимфоциты повреждают эндотелий, что сопровождается адгезией и агрегацией тромбоцитов, активацией коагуляции, высвобождением медиаторов воспаления, увеличением проницаемости сосудистой стенки с плазматическим ее пропитыванием и отложением фибрина, сужением просвета сосуда).

Клиническая картина



Клиническая картина ССД характеризуется **полиморфностью** и **полисиндромностью**, и включает:

1. *Общие проявления*
2. *Поражение кожи*
3. *Синдром Рейно*
4. *Поражение суставов*
5. *Поражение мышц*
6. *Поражение костей*
7. *Кальцификация мягких тканей*
8. *Поражение ЖКТ*
9. *Поражение органов дыхания*
10. *Поражение почек*
11. *Поражение нервной системы*
12. *Поражение эндокринной системы*
13. *Поражение сердечно-сосудистой системы*



Общие проявления



- Значительная потеря массы тела.
- Лихорадка.
- Общая слабость.
- Повышенная утомляемость.





Поражение кожи



Один из ведущих признаков заболевания, имеющих наибольшую диагностическую значимость.

Изменения кожи проходят стадии:

1. Плотный отек.
2. Индурация (уплотнение, утолщение).
3. Атрофия.



Поражение кожи



- **Характерная локализация** — **лицо и кисти**, реже - стопы, предплечья, голени, в дальнейшем процесс распространяется на кожу груди, спины, живота, ягодиц.
- Возможно **тотальное поражение кожи туловища** и конечностей, при этом развивается кахексия и мумификация (**«живые мощи»**).
- В зависимости от **степени распространенности кожных изменений** различают **лимитированную** (поражение кистей и лица) и **диффузную** форму (поражение рук, ног, лица, туловища) ССД.

Поражение кожи. Стадия плотного отека.



- Локализация - кисти, особенно пальцы, приобретающие **«сосискообразный вид» (склеродактилия)**.
- В связи с ригидностью кожи резко **ограничены активные движения** пальцев, больной не может сжать кисть в кулак.
- Отек **плотный, безболезненный**, кожа не собирается в складки.

Склеродактилия («Сосискообразные пальцы»)



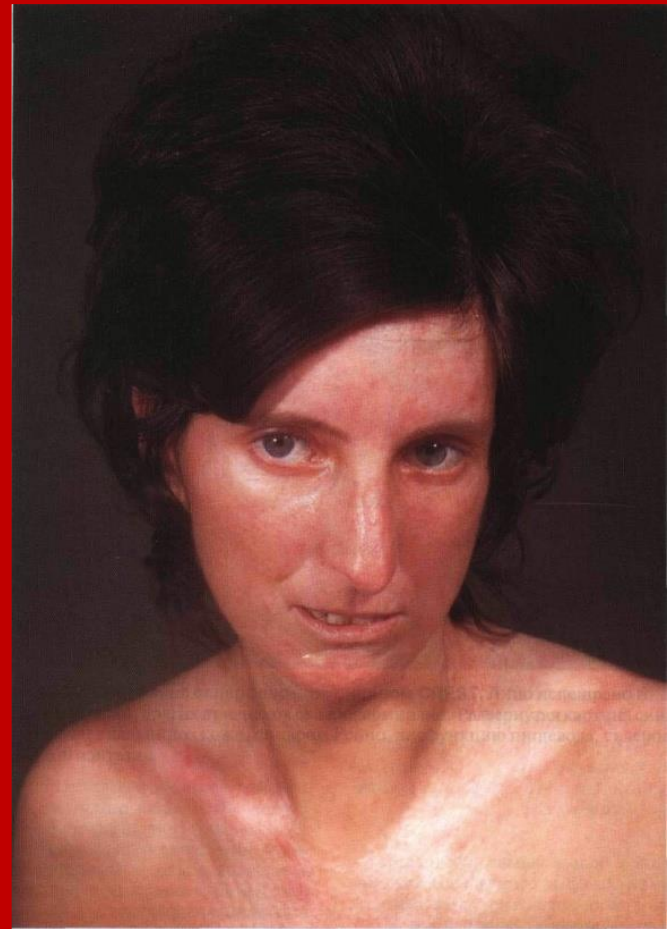
Поражение кожи. Стадия индурации.



Стадия индурации имеет характерные признаки:

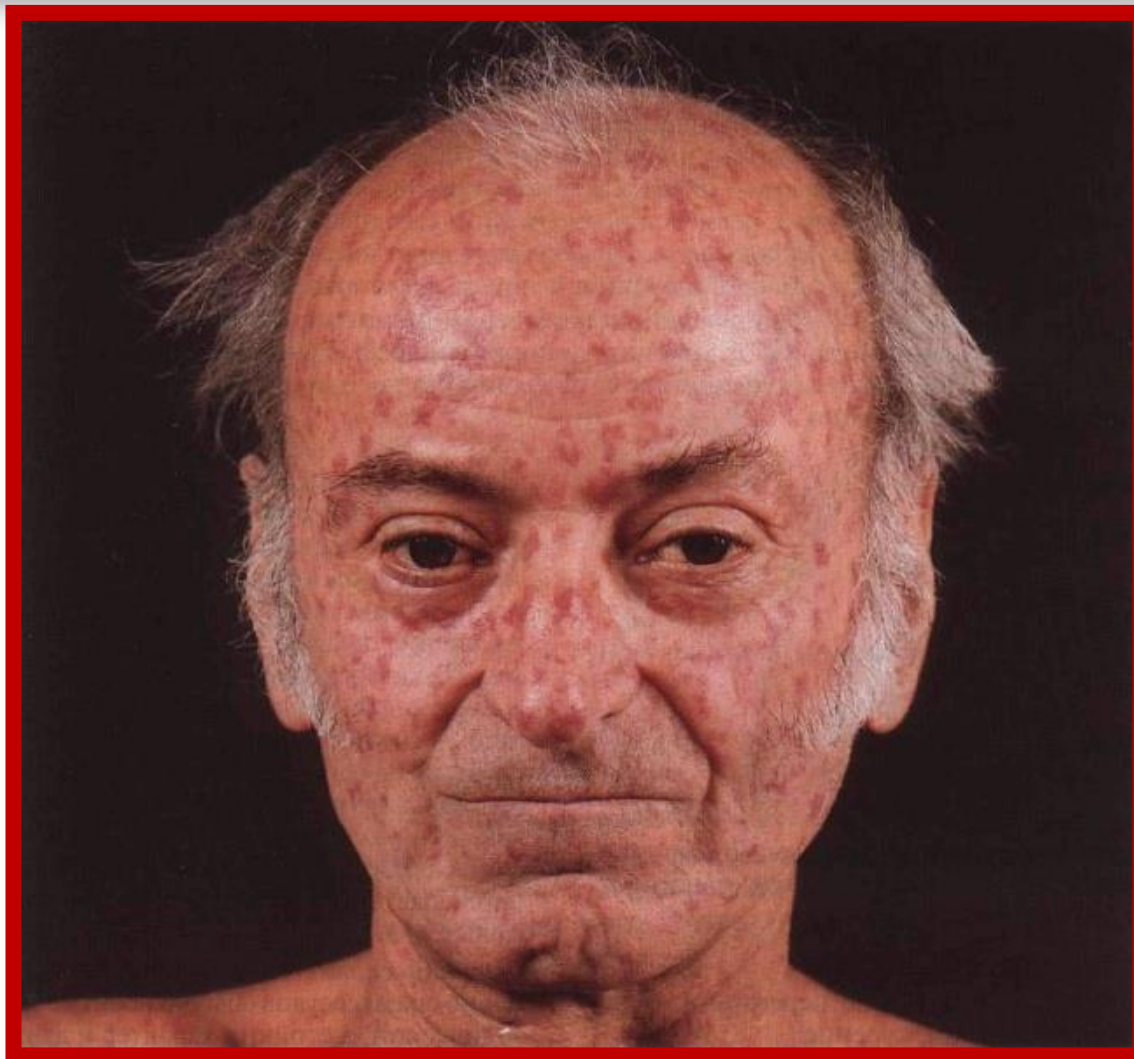
- **Маскообразное лицо.**
- **Изменение окраски кожи** (чередование гиперпигментации и депигментации).
- **Проявление сосудистого рисунка.**
- **Телеангиэктазии** преимущественно на лице и груди.

«Маскообразное лицо»



Характеризуется утолщением кожи лба и щек, истончением губ, появлением глубоких морщин вокруг рта (**симптом кисета**), истончением спинки и напряжением крыльев носа (**птичий клюв**), **бедной мимикой**.

Поражение кожи. Стадия индукции.



Маскообразное лицо. Множественные телеангиэктазии.

Поражение кожи. Стадия индукции.



Мелкие телеангиэктазии на груди, четко виден сосудистый рисунок.

Поражение кожи. Стадия индукции.



Чередование очагов гиперпигментации и депигментации на коже кистей рук.

Поражение кожи. Стадия атрофии.



В стадии атрофии:

- кожа лица продолжает фиброзироваться, обезображивая черты лица, затрудняется полное открывание рта
- кожа пальцев и кистей рук резко уплотняется, развиваются сгибательные контрактуры, склеродактилия, акросклероз, за счет остеолиза происходит укорочение концевых фаланг (дигитальный некроз)
- трофические нарушения в виде облысения, деформации ногтей, изъязвлений кожи на отдельных участках (чаще всего на пальцевых фалангах)
- при тотальном поражении кожи – «живые мощи»

Поражение кожи. Стадия атрофии.



**Сгибательные
контрактуры,
укорочение
концевых фаланг,
трофические
язвы.**

Поражение кожи. Стадия атрофии.



Сухая гангрена дистальных фаланг пальцев рук.

Поражение кожи. Стадия атрофии.



Маскообразное лицо в стадии атрофии



«Живые мощи»

Синдром Рейно



Синдром Рейно - характеризуется спазмом сосудов, проявляющимся побелением, посинением и последующим покраснением пальцев рук, реже ног, в связи с воздействием холода и эмоциональных стрессов.

- Сопровождается похолоданием, онемением, чувством мурашек и болями.
- Аналогичные проявления могут отмечаться в области кончика носа, подбородка, мочек ушей, губ и кончика языка.
- Продолжительность приступа колеблется от нескольких минут до нескольких часов.
- Возникает на фоне других заболеваний, являясь их клиническим признаком.

Синдром Рейно



Пальцы становятся белыми в связи с недостаточностью кровоснабжения, затем – синими по мере расширения сосудов, и наконец красными после полного восстановления кровотока

Синдром Рейно



Синдром Рейно



Диагностика синдрома Рейно:

- **Капилляроскопия:** выявление и уточнение характера поражения сосудов.
- **Реовазография или осциллография,** при необходимости - исследование пальцевого кровотока методом ультразвуковой доплерографии, лазер-доплер-флоуметрии, ангиография, дигитальная плетизмография
- **Холодовая проба**

Суставный синдром



Суставный синдром - один из ранних признаков ССД.

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 (сухожилий, связок, мышц)

Суставный синдром



Нередко поражение суставов очень напоминает РА, но в отличие от него, при ССД:

- преобладают фиброзные изменения и контрактуры
- отсутствуют выраженные деструктивные изменения суставов.

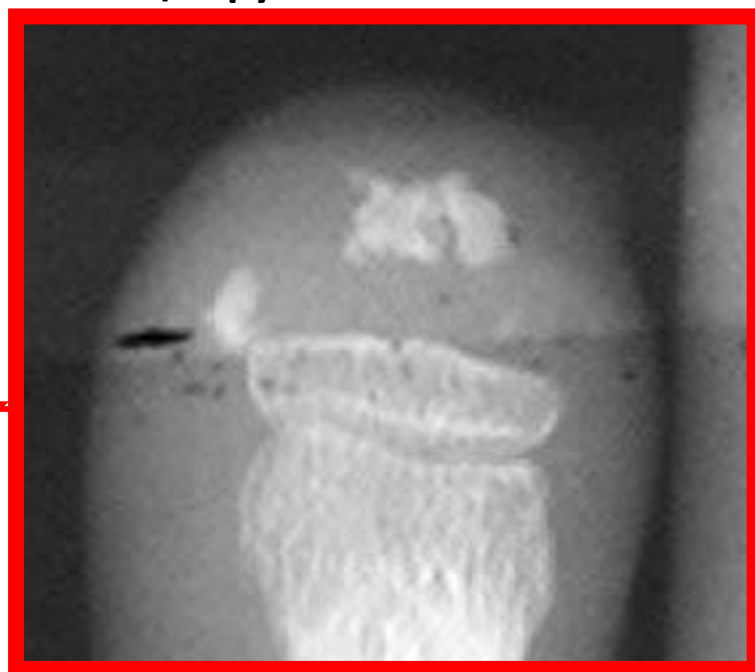


Возможно сочетание ССД и РА
(перекрестный синдром, overlap syndrome)

Поражение костей



Акроостеолизис обусловлен резорбтивными изменениями в дистальных фалангах вследствие сдавления кости окружающими склерозированными мягкими тканями. Это приводит к укорочению и деформациям пальцев рук и ног.



Поражение мышц



Поражение мышц при ССД имеет 2 основных варианта:

1. **Фиброзирующий интерстициальный миозит** с разрастанием интерстициальной ткани и атрофией собственно мышечных волокон
2. **Истинный полимиозит** с первичными дегенеративными и некротическими изменениями в мышечных волокнах с последующим их склерозированием и атрофией

Клинические проявления:

- Мышечная слабость
- Миалгии
- Ощущение скованности в мышцах (обусловленное развитием мышечно-сухожильных контрактур и атрофией)

CREST-синдром (лимитированная склеродермия)



C — кальциноз кожи (Calcinosis cutis)



R — Рейно феномен
(Raynaud's phenomenon)



E — эзофагальная дисфункция
(Esophageal dysfunction)



S — склеродактилия (Sclerodactyly)



T — телеангиэктазии
(Teleangiectasia)



Кальцификация мягких тканей



***Синдром Тибьержа—
Вейсенбаха (кальцификация
мягких тканей) —***

отложение солей кальция преимущественно в области пальцев рук и периартикулярно (вокруг локтевых, плечевых и тазобедренных суставов), в подкожной клетчатке, иногда по ходу фасций и сухожилий мышц.

Кальций откладывается в виде белых очагов, просвечивающих сквозь кожу.



Поражение ЖКТ



Наиболее частым и характерным считается **поражение пищевода (эзофагит)**, что проявляется:

- **дисфагией**
- **диффузным расширением пищевода**
- **сужением его в нижней трети**
- **ослаблением перистальтики и ригидностью стенок**
- **рефлюкс-эзофагитом (ГЭРБ)**
- **развитием пептических язв, стриктур**

Также возможно развитие:

- **дуоденита**
- **энтерита** (с развитием синдрома мальабсорбции)
- **колита** (с выраженными запорами, явлениями кишечной непроходимости)





Поражение органов дыхания

Поражение органов дыхания протекает по **типу фиброзирующего альвеолита** и **диффузного пневмофиброза** с преимущественной локализацией в базальных отделах легких.

Характерные признаки:

- **одышка,**
- **кашель с отделением слизистогнойной мокроты**
- **выраженный диффузный цианоз**

NB! Сочетается с развитием бронхоэктазов, эмфиземы легких, возможно присоединение пневмоний.



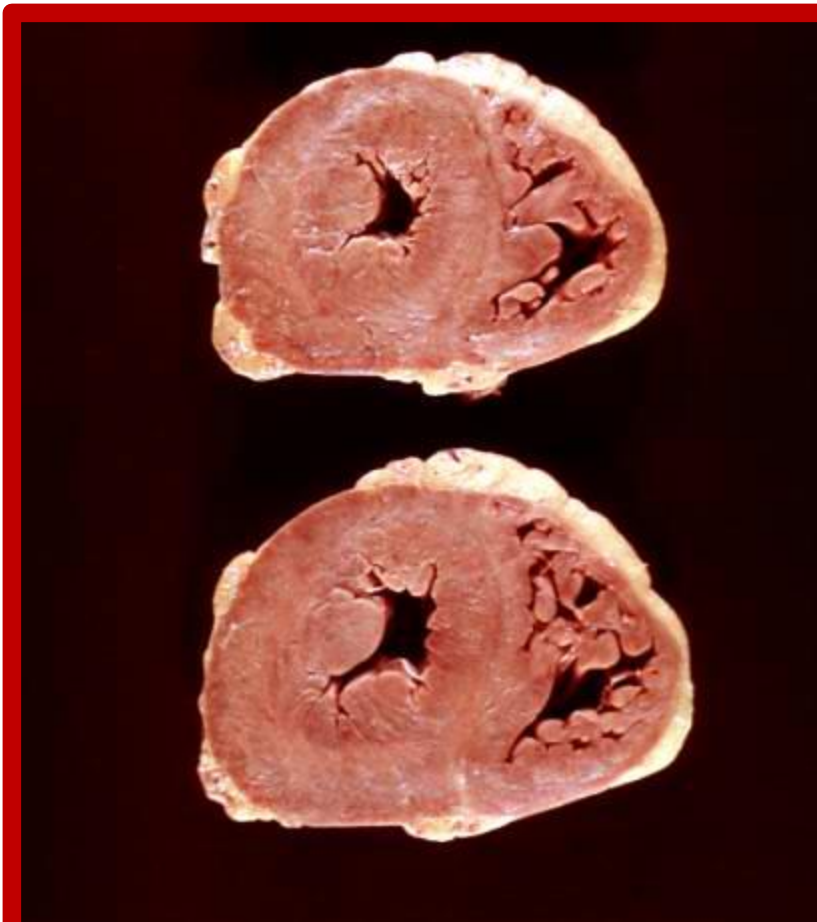
Поражение ССС



Кардиосклероз является характерной клинической формой поражения сердца при ССД с **увеличением размеров сердца, аритмиями, электрокардиографическими признаками нарушений сердечного ритма и проводимости, развитием недостаточности кровообращения.**

Также могут наблюдаться:

- **интерстициальный миокардит**
- **эндокардит** (с развитием митральных пороков)
- **перикардит**



Поражение почек



Поражение почек при ССД проявляется в двух формах:

- **Острая нефропатия** (истинная склеродермическая почка).

Клиника: острый гломерулонефрит, развитие ОПН.

Морфологически - генерализованное поражение артериол почек и развитие кортикальных некрозов.

- **Хроническая нефропатия** — наиболее частое поражение почек при ССД.

Клиника: хронический гломерулонефрит, развитие ХБП.

Морфологически - поражение сосудов и клубочков почек, а также канальцев и интерстиция.



ОПН/ХБП чаще всего становятся причиной смерти больного ССД.

Поражение нервной системы



Поражение периферической нервной системы – частый признак ССД.

- **Полинейропатий** (боли в руках и ногах, нарушение чувствительности в виде гиперестезии с последующим развитием гипестезии дистального типа, снижение сухожильных рефлексов) с длительным, упорным течением
- **Радикулоневритов**
- **Мононевритов** (стойкий, рецидивирующий тригеминит - воспаление тройничного нерва)

Поражение центральной нервной системы - наблюдается редко.

- **Энцефалиты**
- **Менингоэнцефалиты**
- **Ишемические инсульты**
- **Кровоизлияния в мозг**

Поражение эндокринной системы



Для ССД характерны такие эндокринные нарушения:

- **нарушение функции щитовидной железы**

(гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, редко — гипертиреоз)

- **надпочечниковая недостаточность**

- **снижение функции половых желез**

- **сочетание ССД с сахарным диабетом**



Поражение эндокринных желез обусловлено поражением их сосудистой системы.

Классификация МКБ-10



Системный склероз (М34)

- **М34.0** Прогрессирующий системный склероз.
- **М34.1** Синдром CR(E)ST.
- **М34.2** Системный склероз, вызванный лекарственными средствами и химическими соединениями.
- **М34.8** Другие формы системного склероза.
- **М34.9** Системный склероз неуточненный.

Клиническая форма



- 1. Диффузная склеродермия** - характеризуется генерализованным поражением кожи и характерными висцеральными поражениями (пищеварительный тракт, сердце, легкие, почки).
- 2. Лимитированная склеродермия (или CREST-синдром)** - имеет более доброкачественное хроническое течение.



Клиническая форма



3. **Перекрестная склеродермия (overlap syndrome)** — сочетание ССД с признаками дерматомиозита, ревматоидного артрита или системной красной волчанки.
4. **Висцеральная склеродермия** — в клинической картине преобладают поражения внутренних органов (сердца, легких, пищеварительного тракта, почек), изменения кожи минимальные или отсутствуют.
5. **Ювенильная склеродермия** — развивается у детей до 16 лет; преобладает очаговое поражение кожи, стертый синдром Рейно, но выражен суставный синдром с развитием контрактур. Отмечается скудная висцеральная патология с преобладанием функциональных нарушений. Течение заболевания хроническое, возможен регресс кожной и висцеральной симптоматики.

Клиническое течение



- **Острое** (быстро прогрессирующее) течение - развитие генерализованного фиброза кожи и внутренних органов в первые 2 года от начала заболевания. Прогностически крайне неблагоприятно.
- **Подострое** (умеренно прогрессирующее) течение - преобладание признаков иммунного воспаления (плотный отек кожи, артрит, миозит), нередко - overlap-синдром.
- **Хроническое** (медленно прогрессирующее) течение – преобладает сосудистая патологии: многолетний синдром Рейно с постепенным развитием умеренных кожных изменений (лимитированная форма), нарастанием сосудистых ишемических расстройств, висцеральной патологии.

Степени активности



- **Минимальная (I) степень** — вазоспастические и трофические нарушения, СОЭ менее 20 мм/ч; свойственна **хроническому** течению.
- **Умеренная (II) степень** — артралгии, артриты, адгезивный плеврит, кардиосклероз, СОЭ в пределах 20-35 мм/ч; свойственна **подострому** течению и обострению хронического.
- **Высокая (III) степень** — лихорадка, полиартрит, миокардиосклероз, нефропатия, СОЭ более 35 мм/ч; свойственна **острому** течению.



Стадии развития



- **Начальная (I) стадия** проявляется синдромом Рейно, артралгией, тахикардией, частыми инфекциями дыхательных путей, зябкостью. Комплексное лечение в этой стадии приводит к длительной ремиссии и даже выздоровлению.
- **Генерализованная (II) стадия** протекает со всеми ранее приведенными симптомами, характеризуется развернутой картиной болезни.
- **Терминальная (III) стадия** — стадия далеко зашедших изменений, сопровождается выраженной потерей массы тела и недостаточностью функций одного или нескольких органов. Лечение в этой стадии не дает эффекта.

Диагностические критерии, 2013

Параметры	Варианты признаков	Баллы
1. Уплотнение и утолщение кожи обеих рук выше пястно-фаланговых суставов		9
2. Уплотнение и утолщение кожи пальцев	•Отек пальцев •Все пальцы дистальнее ПФС	2 4
3. Дигитальная ишемия	•Язвочки •Рубчики	2 3
4. Телеангиэктазии		2
5. Капилляроскопические изменения		2
6. Легочная артериальная гипертензия и/или интерстициальное поражение легких		2
7.Феномен Рейно		3
8. Специфичные аутоантитела	•анти-Scl-70 •Антицентромерные •к RNA-полимеразе III)	3 3 3

Диагноз склеродермии считается достоверным при сумме баллов ≥ 9 .



Лабораторные исследования

- **Общий анализ крови:** гипохромная анемия, лейкопения, лейкоцитоз, увеличение СОЭ.
- **Общий анализ мочи:** повышение экскреции оксипролина, протеинурия, признаки гломерулонефрита.
- **Биохимический анализ крови:** гиперпротеинемия, увеличение уровня α_2 - и γ -глобулинов, фибрина, серомукоида, СРП, гаптоглобина, оксипролина (нарушение метаболизма коллагена).
- **Иммунологическое исследование крови:** у 40-50% больных — РФ, у 30-90% — анти-нуклеарные антитела, у 2-7% — волчаночные клетки, у 30% - антитела к антигену Scleroderma-70, антицентромерные антитела, антитела к RNA-полимеразе III.



Инструментальные исследования



Рентгенологическое исследование:

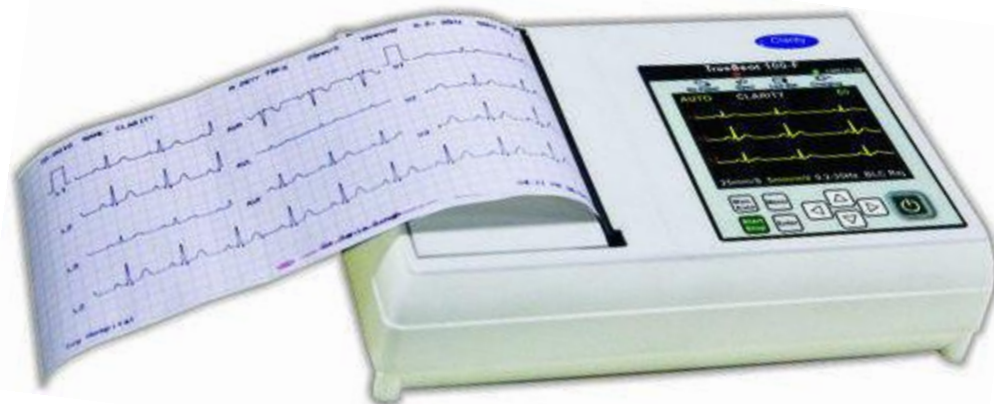
- **Участки кальциноза** в подкожной клетчатке, преимущественно концевых отделов пальцев рук, реже — стоп, в области локтевых, коленных и других суставов
- **Остеолиз** в ногтевых фалангах пальцев кистей, стоп, дистальных отделах лучевой и локтевой костей, задних отделах ребер.
- **Околосуставный остеопороз**, сужение суставных щелей, иногда единичные эрозии на поверхности суставного хряща, костные анкилозы.
- **Снижение тонуса и ослабление перистальтики ЖКТ** (расширение пищевода, ДПК и тощей кишки).
- Диффузный и кистозный **пневмосклероз** в базальных отделах.
- **Увеличение размеров сердца.**

Инструментальные исследования



ЭКГ: диффузные изменения миокарда, иногда блокада ножек пучка Гиса и АВ-блокада.

Исследование биоптата кожно-мышечного лоскута: фиброзная трансформация тканей, патология сосудов.



Лечебная программа при ССД



1. Модификация образа жизни.
2. Антифиброзные средства.
3. НПВС.
4. Иммунодепрессанты.
5. Гипотензивные и улучшающие микроциркуляцию средства.
6. Локальная терапия, массаж, ЛФК.
7. Симптоматическое лечение (в т.ч. при поражении органов пищеварения).



Модификация образа жизни



- Избегать длительной инсоляции.
- Избегать длительного воздействия холода.
- Избегать воздействия вибрации.
- Отказ от курения и употребления кофе.
- Рекомендованы умеренные физические нагрузки.



Антифиброзные средства



D-пеницилламин (купренил, бианодин, артомин) является **основным базисным средством** в лечении ССД.

Начальная доза — от 150-300 мг в день в течение 2 недель, с повышением дозы каждые 2 недели на 300 мг до максимальной (1800 мг) в течение 2 месяцев. Затем медленно уменьшают до поддерживающей — 300-600 мг в сутки, длительно — 2,5-3 года. Эффект D-пеницилламина начинает проявляться не ранее чем через 2 месяца после начала лечения.



Антифиброзные средства



Ферментативные препараты воздействуют на систему гиалуроновая кислота - гиалуронидаза и замедляют фиброобразование.

Лидаза — вводится повторными курсами по 64 УЕ (в 1 мл 0.5% раствора новокаина) п/к или в/м. Инъекции делают через день, на курс 12-14 инъекций.

Ронидаза — препарат гиалуронидазы для наружного применения.



НПВС



Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) рекомендуется назначать при болях различной локализации, в тех случаях, когда имеется выраженный суставной синдром, а также если глюкокортикоиды не показаны или противопоказаны.

- **Вольтарен (диклофенак-натрий, ортофен)** по 0.25 г 3-4 раза в день.
- **Вольтарен-ретард** по 0.075 г 1-2 раза в день.
- **Бруфен (ибупрофен)** по 0.2-0.4 г 3 раза в день.



Иммунодепрессанты



Глюкокортикоиды (преднизолон) назначаются длительно (месяцы, годы) при остром и подостром течении и короткими курсами (1-2 месяца) при обострении хронической ССД.

- **При I степени** активности и хроническом течении ССД глюкокортикоидная терапия не показана.
- Начальная доза **при II степени** активности - 20 мг, при явлениях фиброзирующего альвеолита — 400 мг, при поражении мышц по типу полимиозита — 50-60 мг в течение 2 месяцев, с последующим снижением дозы. Поддерживающую дозу (5-10 мг) больные получают в течение нескольких лет.
- Начальная доза **при III степени** активности — 30 мг в течение 1.5-2 месяцев (до достижения клинического эффекта) с последующим снижением дозы до поддерживающей 20-10 мг.



Иммунодепрессанты



Цитостатики назначают по строгим показаниям при остром и подостром течении болезни со значительными иммунными нарушениями и высокой активностью процесса, не поддающегося лечению глюкокортикоидами.

- **Имуран (азатиоприн)** — 100-150 мг в сутки
- **Хлорбутин** — 8-15 мг в сутки
- **Метотрексат** — 7.5-10 мг в неделю.

Обычно лечение цитостатиками сочетается с лечением глюкокортикоидами, продолжается в течение 2-3 месяцев.

После наступления клинического улучшения больные переводятся на поддерживающие дозы, составляющие 1/2-1/4 начальной.



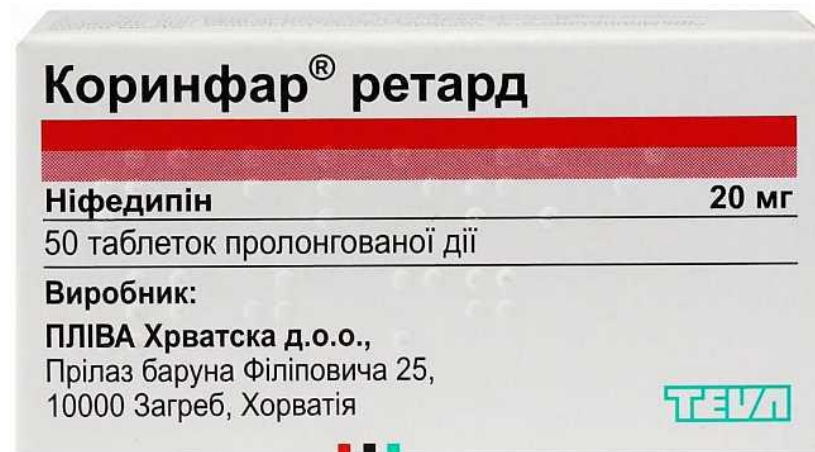
Гипотензивные и улучшающие микроциркуляцию средства



Антагонисты кальция – **коринфар** (нифедипин) 30-80 мг в сутки в 3-4 приема; **верапамил** (финоптин, изоптин) по 120-360 мг в день

Антиагреганты - **дипиридамо**л (курантил) 225 мг в сутки; **пентоксифиллин** (трентал, агапурин) 600-1200 мг в сутки (поддерживающие дозы 300 мг);

ацетилсалициловая кислота (аспирин) в первые сутки по 0.5 г 2 раза, в последующем 0.25 г ежедневно в течение нескольких месяцев.



Спасибо за внимание!



**KEEP
CALM**

STUDY

**INTERNAL
MEDICINE**