



СКЛЕРОДЕРМИЯ: взгляд дерматолога



Склеродермия (scleroderma, твердокожие) (от греч. σκληρός — твердый, + δέρμα — кожа) — группа хронических аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, основные клинические проявления которых обусловлены нарушениями микроциркуляции, активацией фибробластов и прогрессирующим отложением коллагена в коже и внутренних органах

СКЛЕРОДЕРМИЯ

Ограниченная
(локализованная)
= морфеа

Поражение кожи,
но могут вовлекаться
подлежащие ткани
(мышцы, кости и др.)

Системная
(системный склероз)

**Поражение кожи и
внутренних органов**
(ЖКТ, сердца, легких,
почек и др.)



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

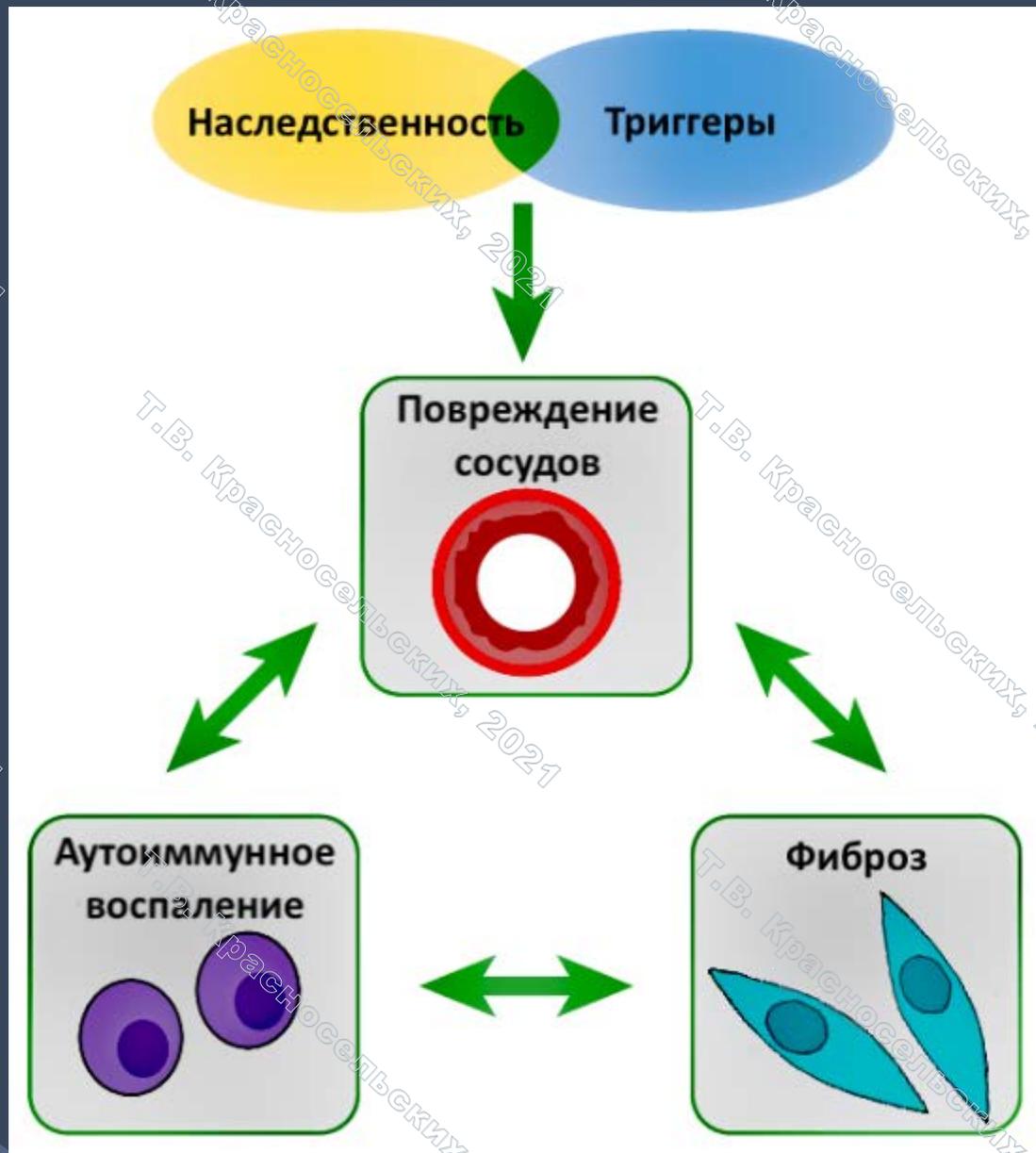
- Заболеваемость ограниченной СД — **0,4–2,7** : 100000 нас., распространенность — **2,0** : 100000, но многие случаи не регистрируются
- Заболеваемость системной СД — **0,27–2,0** : 100000 нас., распространенность — **3,0-30,0** : 100000
- Бляшечная СД: пик заболеваемости 40-50 лет, м : ж — **1 : 2,6-3,0**
- Линейная СД: в **2/3** случаев начинается до 18 лет, гендерная предрасположенность отсутствует
- ПСС: пик заболеваемости — **30-50 лет**, но **10%** больных составляют дети, м : ж — **1 : 5-7**
- СД чаще болеют европеоиды (**73-82%**)

ЭТИОЛОГИЯ

- Имеется наследственная предрасположенность:
 - HLA-DR5 и HLA-DR3 ассоциированы с ПСС у европейцев и белых американцев, HLA-DR2 — у японцев
 - описаны семейные случаи пансклеротической формы заболевания
 - у больных и их кровных родственников чаще, чем в популяции, встречаются аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиреоидит, гнездная алопеция, витилиго, сахарный диабет)
- Наследственная предрасположенность реализуется под воздействием неблагоприятных экзо- и эндогенных факторов

ПРОВОЦИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ

- Инфекции: вирусы Эпштейна-Барр, ВГ-3, кори, гепатита В, боррелии (антигены *B. burgdorferi*, *B. afzelii*, *B. garinii* обнаруживаются в биоптатах, антитела к ним — в крови)
- Гормональная дисфункция (гипоэстрогемия, гипопрогестеронемия, нарушение метаболизма тестостерона)
- Прием лекарственных препаратов (бисопролол, блеомицин, L-5-гидрокситриптофан, баликатиб, пембролизумаб, устекинумаб, интерферон β -1а, витамины К и В₁₂)
- Вакцины: VCG, противостолбнячная, комбинированная вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи
- Контакт с химическими веществами — кремнием, промышленной пылью, рапсовым маслом, органическими растворителями, нефтепродуктами, хлорвинилом, пестицидами, силиконовыми имплантатами)
- Травмы кожи (на месте инъекции, давления)
- Лучевая терапия (спустя 1-20 лет после облучения, не всегда в той же зоне)



Патогенетическая «триада» склеродермии

ПАТОГЕНЕЗ

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ

ПРОВОЦИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ

СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ ТКАНЬ

Взаимодействие иммунных и сосудистых факторов приводит к образованию популяции активированных фибробластов

Избыточная продукция компонентов межклеточного матрикса (коллагена I, III, V, VII типов, протеогликанов, фибронектина)

Повышение фибриллообразования

ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ СКЛЕРОЗ КОЖИ, ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

МИКРОСОСУДИСТОЕ РУСЛО

Апоптоз клеток эндотелия
Пролиферация миофибробластов, склонность к вазоспазму
Утолщение интимы, фиброз стенок сосудов
Адгезия и агрегация тромбоцитов

Сужение просвета сосудов
Стаз, микротромбозы
Снижение количества капилляров
Тканевая гипоксия

ОБЛИТЕРИРУЮЩАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ

ИММУННАЯ СИСТЕМА

Активация макрофагов
Активация Т-лимфоцитов
Дисрегуляция в системе Th1 и Th2-клеток

Продукция профибротических цитокинов (IL-4, IL-6, IL-8, TGF- β , PDGF, CTGF), хемокинов

Активация В-лимфоцитов

Продукция аутоантител

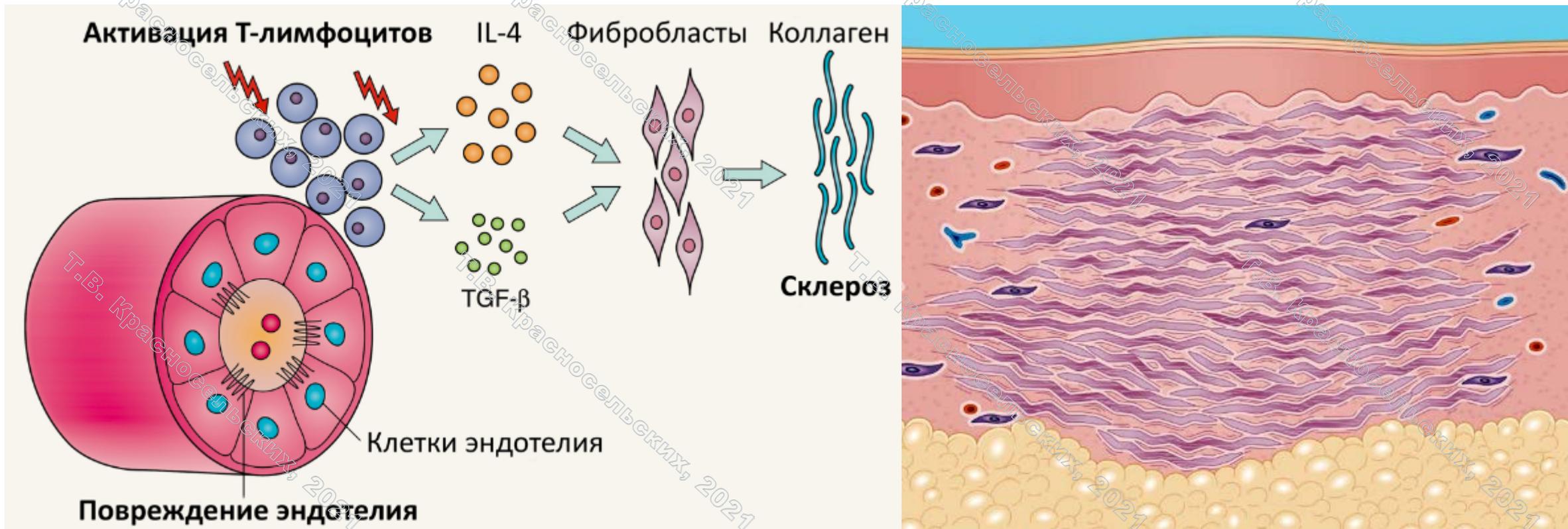
Отложение иммунных комплексов
Васкулит

ХРОНИЧЕСКОЕ ИММУННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

TGF- β – трансформирующий фактор роста- β
PDGF – тромбоцитарный фактор роста
CTGF – фактор роста соединительной ткани
IL – интерлейкин

ПАТОГЕНЕЗ

- Повреждение эндотелия стимулирует высвобождение цитокинов, которые способствуют рекрутированию Т-лимфоцитов, способных продуцировать профибротические цитокины → активированные фибробласты избыточно вырабатывают компоненты межклеточного матрикса → фиброз → склероз

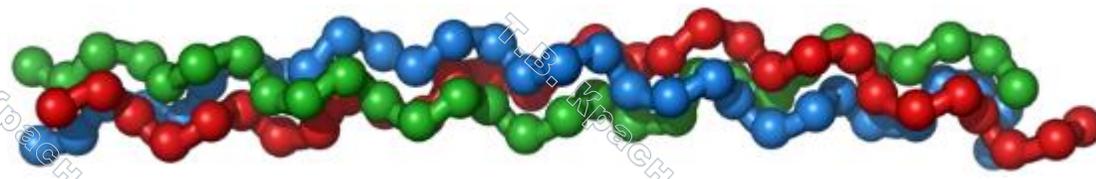


- **Фиброз** — умеренное разрастание соединительной ткани без выраженного уплотнения
- **Склероз** — разрастание соединительной ткани с уплотнением
- **Цирроз** — выраженный склероз с деформацией и перестройкой органа

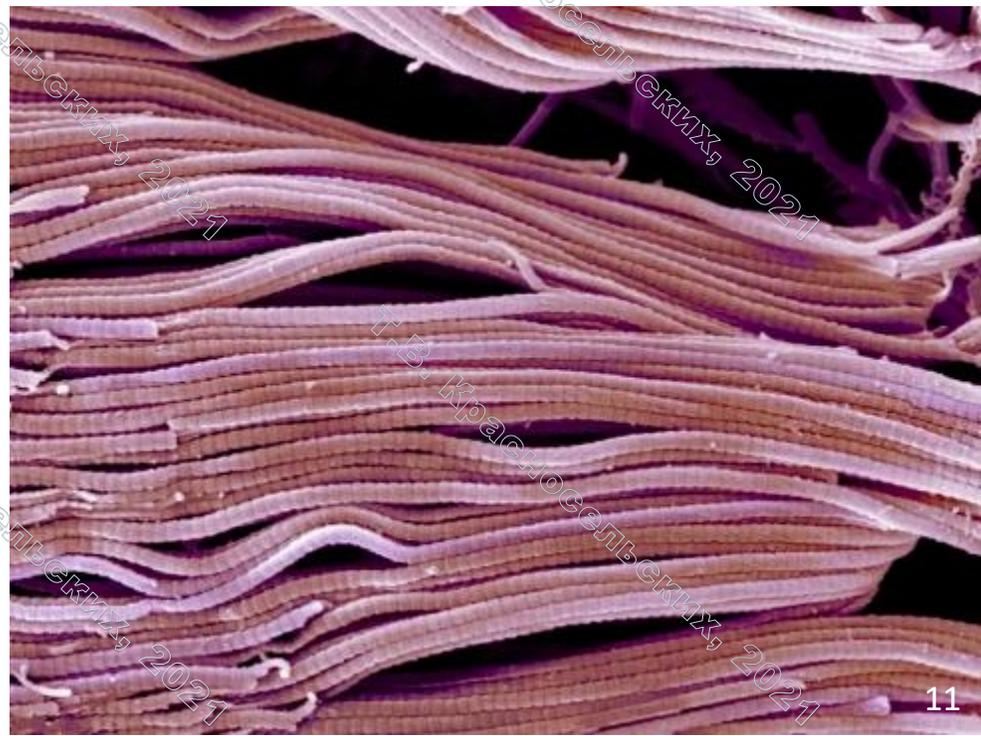


- В избыточном количестве продуцируется неполноценный коллаген, бедный оксипролином (аминокислота, обеспечивающая стабильность коллагена) и легко разрушающийся протеолитическими ферментами

- Молекула коллагена — левозакрученная спираль из трёх α -цепей (тропоколлаген)

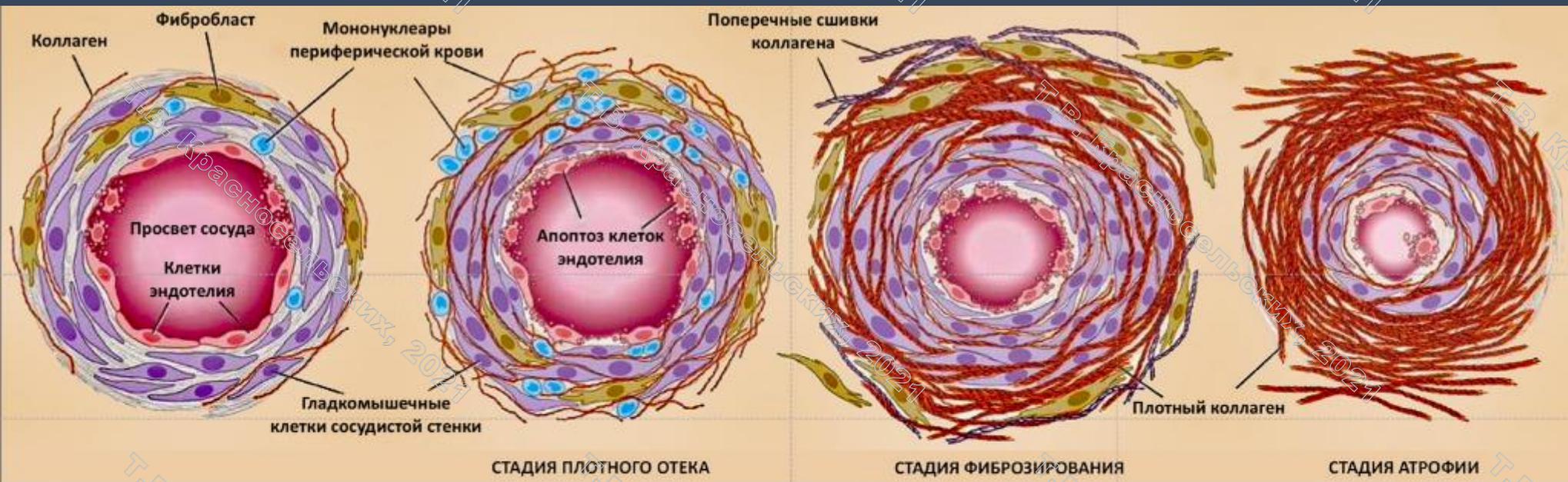


- Процесс фибриллогенеза нарушен, формирующиеся волокна располагаются хаотично, имеют разные толщину и рисунок



- Вновь образованный коллаген соединяется с эндогенными гаптенами (чаще с кислыми мукополисахаридами) и в результате становится аутоантигеном

Клинико-патогенетические параллели при склеродермии



А. Повреждение клеток эндотелия, проникновение мононуклеаров из периферической крови в стенку сосуда и начало формирования периваскулярного инфильтрата

Б. Возникновение структурных и функциональных изменений сосудов, периваскулярный воспалительный инфильтрат; клинически – розовато-сиреневая эритема

В. Преобладает фиброз, уменьшается количество кровеносных сосудов, развивается гипоксия, усугубляющая прогрессирование фиброза; клинически – кожа утолщена и уплотнена (дерматосклероз)

Г. Активность фибробластов и миофибробластов снижается, уменьшается воспалительный инфильтрат; клинически – атрофия кожи, гиперпигментация



КОДИРОВАНИЕ ПО МКБ-10

L94 — Другие локализованные изменения соединительной ткани

L94.0 — Локализованная склеродермия (morphea)

L94.1 — Линейная склеродермия

L90.0 — Лишай склеротический и атрофический

M34.0 — Прогрессирующий системный склероз

M34.1 — Синдром CREST

M34.2 — Системный склероз, вызванный лекарственными средствами и химическими соединениями

M 34.8 — Другие формы системного склероза

M 34.9 — Системный склероз неуточненный

КЛАССИФИКАЦИЯ ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ (МОРФЕА)

(по Peterson L.S. et al. (1995), с изменениями)

- Бляшечная (очаговая) — преобладающая форма у взрослых
- Линейная (полосовидная) — преобладает у детей
 - в области головы (по типу «удара саблей») с/без прогрессирующей гемиатрофии лица Парри-Ромберга
 - в области конечностей и туловища
- Мелкоочаговая (каплевидная)
- Глубокая
- Идиопатическая атрофодермия Пазини-Пьерини
- Узловатая (келоидоподобная)
- Буллезная
- Многоочаговая (распространенная, генерализованная)
- Пансклеротическая (у детей)
- Смешанная — сочетание нескольких форм у одного больного

Peterson L.S., Nelson A.M., Su W.P.D. *Classification of Morphea (Localized Scleroderma)*.
Mayo Clinic Proceedings, 1995; 70 (11): 1068–1076.



КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО СИСТЕМНОГО СКЛЕРОЗА

Клинические формы:

- Диффузная
- Лимитированная (= CREST-синдром)
- Системная склеродермия без склеродермы (висцеральная, scleroderma sine scleroderma)
- Ювенильная
- Перекрестная (overlap-syndromes)
- Пресклеродермия (с. Рейно + капилляроскопические или иммунологические нарушения, характерные для ПСС)

По течению: острая (быстро прогрессирующая), подострая, хроническая (медленно прогрессирующая)

По стадиям: очень ранняя (доклиническая), начальная, генерализации (развернутых клинических проявлений), поздняя (терминальная)

По активности: высокая, умеренная, низкая





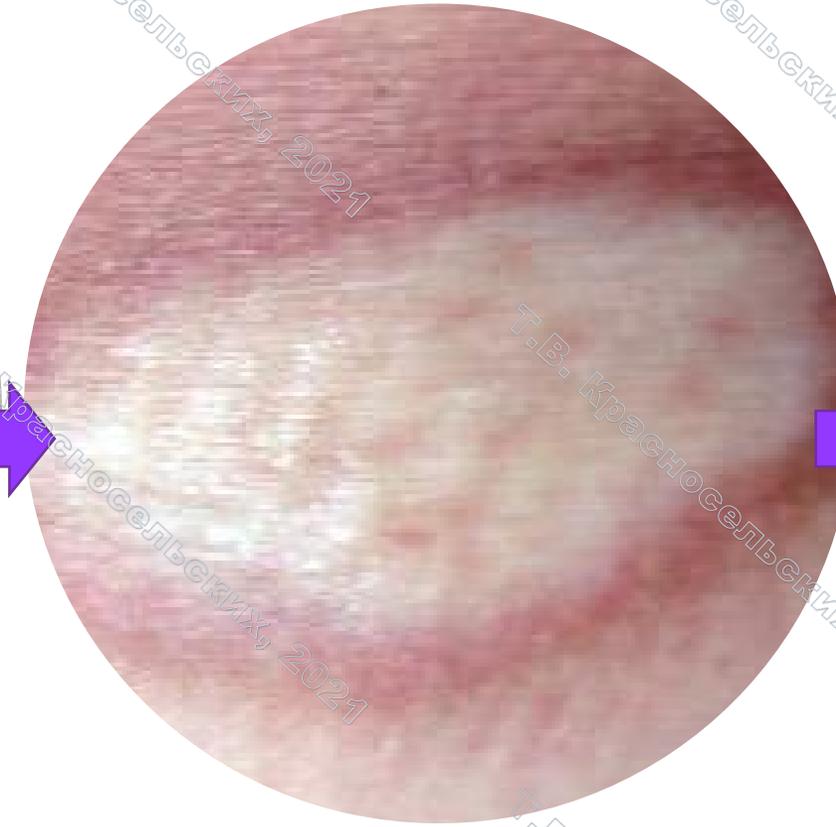
БЛЯШЕЧНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ

**I стадия —
эритематозная/отечная**



**Эритема сиреневого
цвета
~ 3 мес.**

**II стадия — индуративная
(склеротическая)**



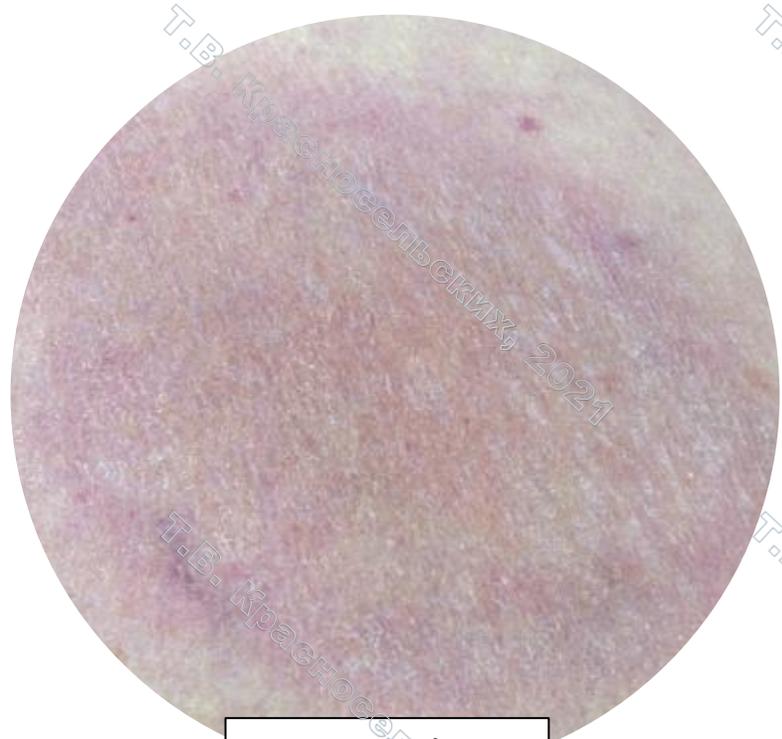
**Бляшка цвета «старой
слоновой кости»
с сиреневым венчиком**

**III стадия —
атрофическая**

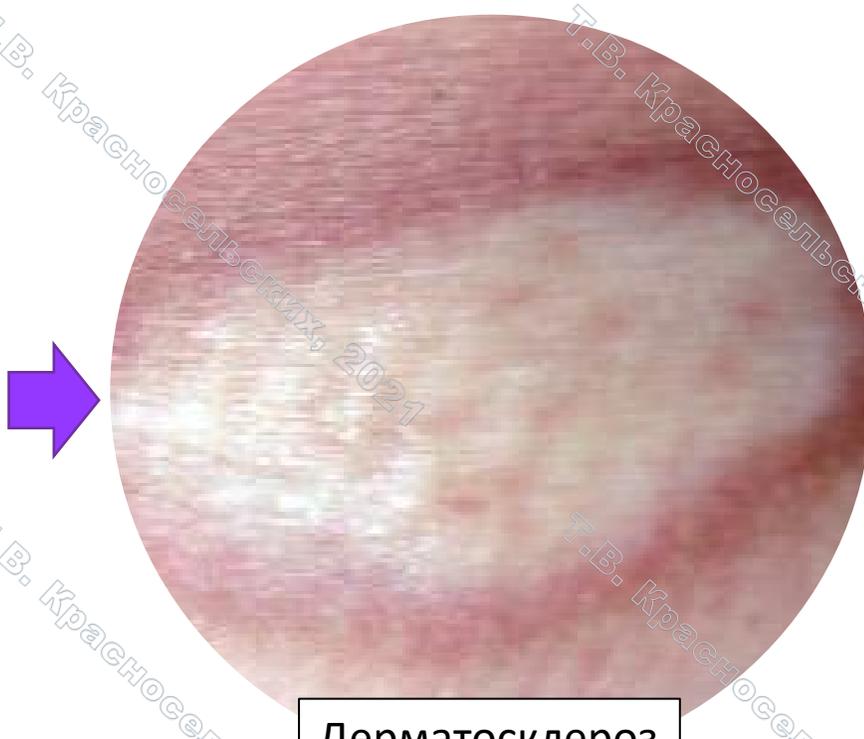


**Атрофия с гипер- или
гипопигментацией**

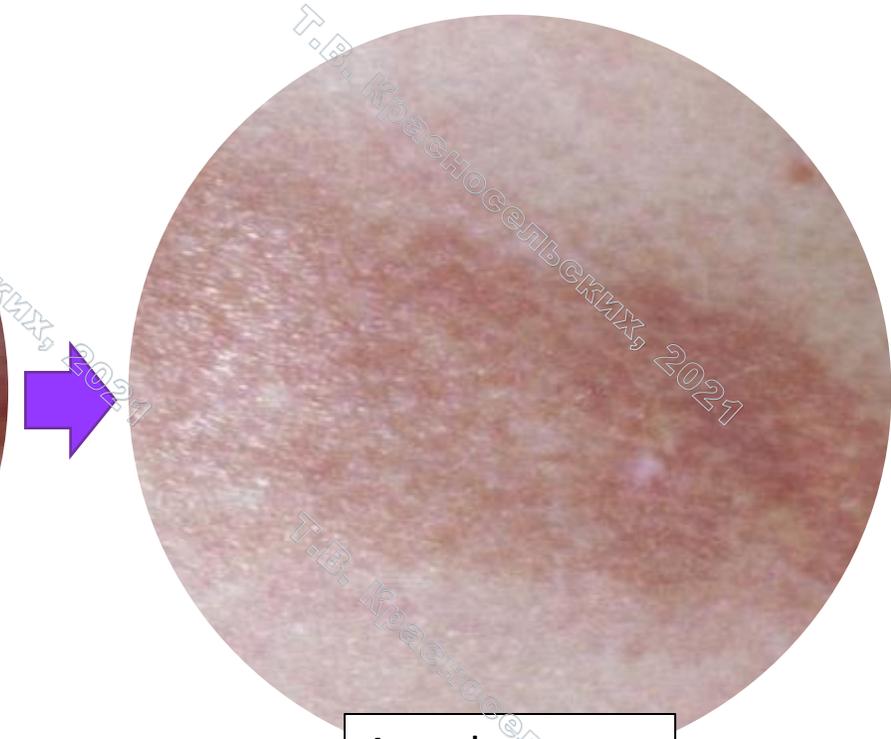
Стадийность наблюдается не у всех больных!



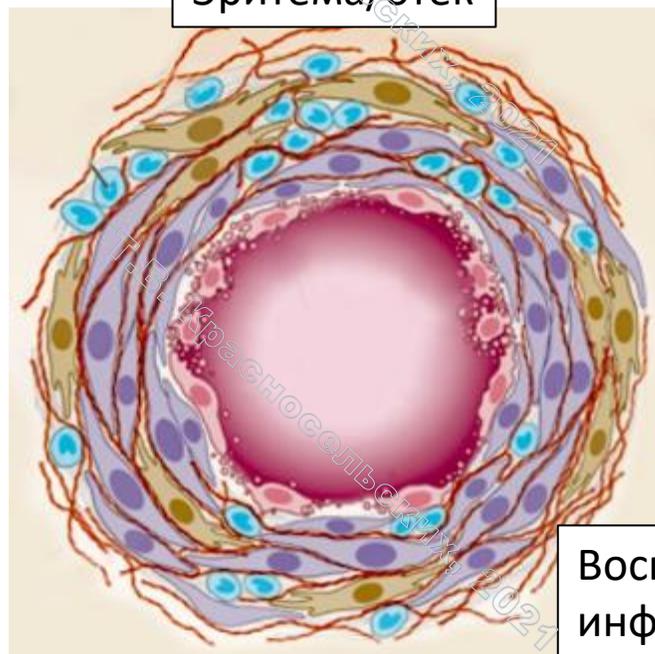
Эритема/отек



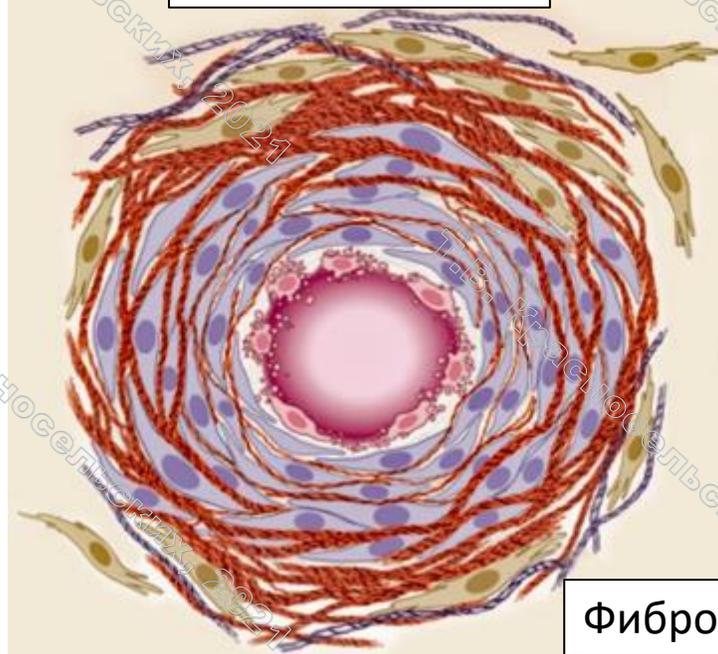
Дерматосклероз



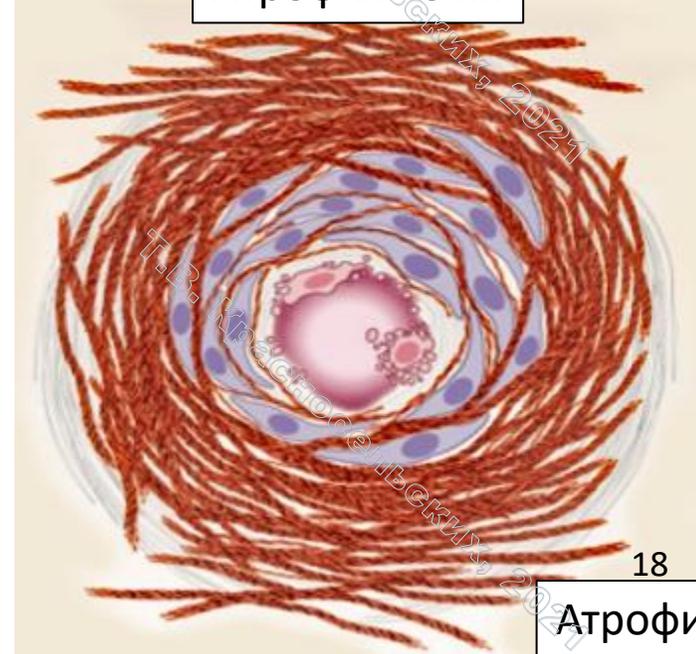
Атрофия кожи



Воспаление, инфильтрат



Фиброз



Атрофия



- Начало незаметное
- Локализация: преимущественно на туловище (на участках тесного прилегания одежды), на конечностях, шее



- Пятна бледно-розового, сиреневого, ливидного цвета или гиперпигментированные, иногда — отечные, слегка возвышающиеся
- Обычно от 2 до 15 см в диаметре
- Без субъективных ощущений
- Очаги медленно растут по периферии
- Часто остаются незамеченными пациентом



- Центр пятна уплотняется, иногда до деревянистой плотности, приобретает желтовато-белый цвет (цвет «старой слоновой кости»)

- По периферии бляшки некоторое время сохраняется ободок сиреневого цвета (свидетельствует об активности процесса)
- Поверхность очага гладкая, блестящая, рисунок отсутствует
- Может беспокоить чувство стянутости кожи, покалывание, зуд, болезненность





- В местах поражения кожа плохо собирается в складку
- Снижается функция потовых и сальных желёз, выпадают волосы

- В таком состоянии бляшка может существовать без изменений несколько месяцев или лет





- В очагах развивается атрофия кожи и подлежащих тканей, появляются телеангиэктазии, стойкая гиперпигментация (реже — гипопигментация)
- В поясничной области на месте разрешившихся очагов могут оставаться очаги атрофодермии



Т.В. Красносельских, 2021

Т.В. Красносельских, 2021

Т.В. Красносельских, 2021



ЛИНЕЙНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ

Scleroderma «en coup de sabre»



- Линейные очаги эритемы, дерматосклероза и атрофии распространяются с волосистой части головы на кожу лба, носа, век, щек
- Очаги чаще локализуются не по средней линии, а парамедиально и унилатерально
- Плотный тяж склерозированной кожи, на которой отсутствует рост волос, вначале может иметь лиловый венчик по периферии



- Со временем в результате атрофии кожи и подлежащих тканей очаги могут уплотняться и западать

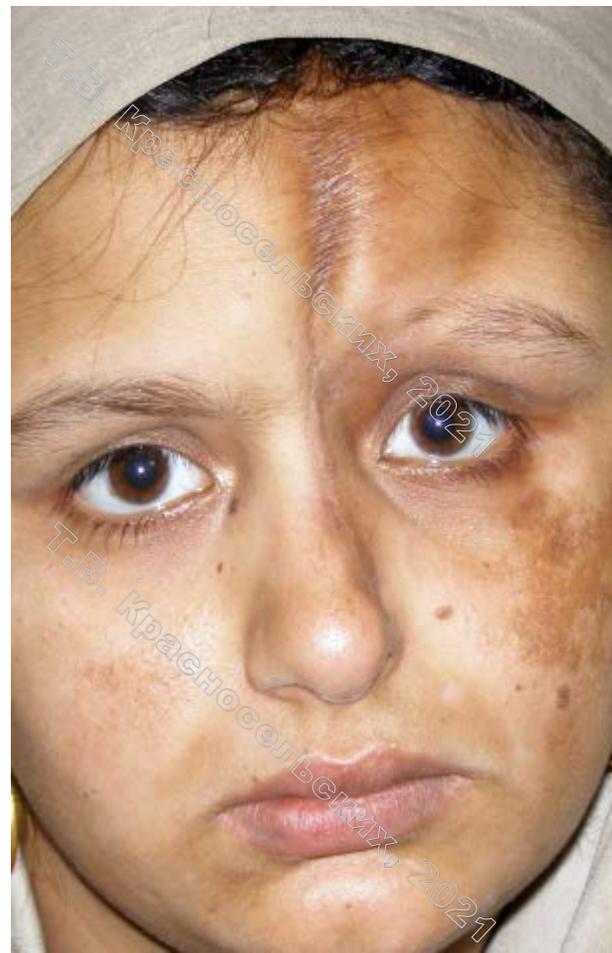


- Сопровождается выраженной атрофией не только дермы, но и подлежащих тканей, может сочетаться с прогрессирующей гемиатрофией лица
- Возможны неврологические нарушения, поражение глаз, аномалии рта и зубов



Прогрессирующая гемиатрофия лица (синдром Parry–Romberg)

- Впервые описана в **1825 г.** в книге английского врача С.Н.Parry, затем в **1846 г.** немецким неврологом М.Н.Romberg
- Редкая (1 : 250000 нас.), односторонняя, медленно прогрессирующая атрофия всех слоев кожи лица, которая может распространяться на подлежащие структуры (мышцы, хрящи, кости лицевого скелета и др.) и в 15-45% случаев сопровождается неврологическими симптомами
- Может представлять собой тяжело протекающий вариант линейной склеродермии (в **40%** сл. наблюдаются линейные очаги), но также возникает после травм, бактериальных и вирусных инфекций, неврологических заболеваний
- Обычно развивается в первые 10 лет жизни, преимущественно у девочек, спустя несколько лет происходит стабилизация процесса с выраженной деформацией и асимметрией лица





Прогрессирующая гемиатрофия лица (синдром Parry– Romberg)

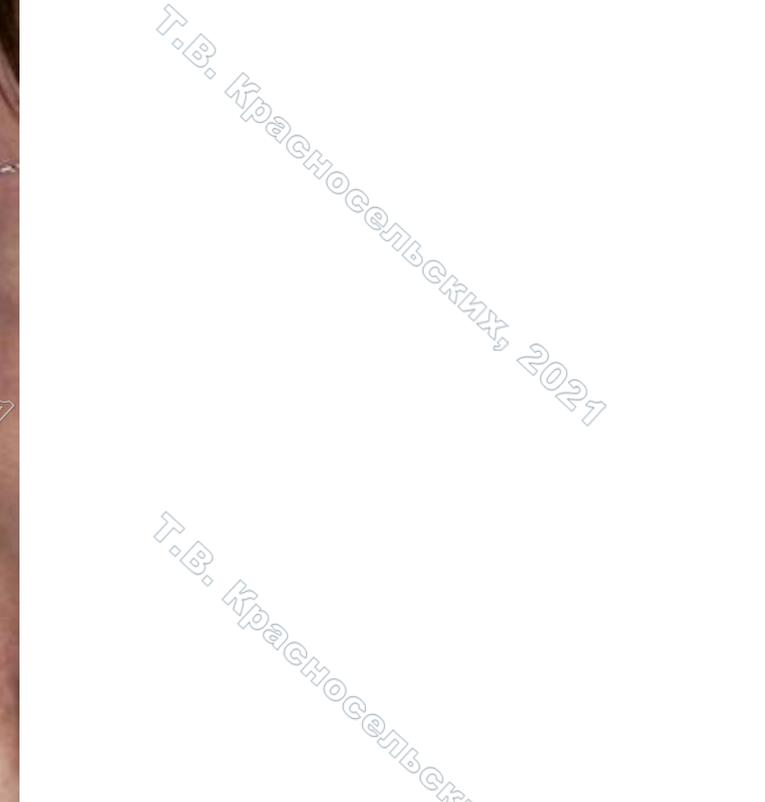
- Процесс преимущественно унилатеральный, чаще всего поражаются дерматомы одной или нескольких ветвей тройничного нерва
- При прогрессирующей атрофии ПЖК дерматосклероз отсутствует или выражен незначительно
- Неврологические проявления: судорожные припадки (в 61% сл.), односторонние головные боли (44%), орофациальные боли и невралгия тройничного нерва (9%), резистентные к терапии
- Поражение глаз и периорбитальной области (в 35% сл.): энтофтальм, обусловленный атрофией ретробульбарной клетчатки, увеит, нейроретинит, синдром Горнера



- На конечностях очаги линейной СД располагаются по ходу сосудисто-нервного пучка



- В процесс вовлекаются подлежащие фасции, сухожилия и мышцы → миозит, мышечная слабость, укорочение мышц и сухожилий, нарушение подвижности суставов



- Пораженная конечность отстает в росте, истончается из-за атрофии мышц, могут быть сгибательные контрактуры



- В некоторых случаях поражение конечности становится не линейным, а циркулярным, что приводит к прогрессирующей атрофии конечности, подобной синдрому Парри-Ромберга



РЕДКИЕ ФОРМЫ ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Мелкоочаговая (каплевидная) морфеа

- Высыпания обычно множественные
- Преимущественная локализация — шея и верхняя часть туловища
- Высыпания мелкие (< 10 мм в диаметре) и поверхностные
- Индурация слабо выражена
- Границы четкие
- Цвет белесоватый или желтоватый, сиреневого кольца обычно нет
- Клинически напоминает экстрагенитальные проявления склероатрофического лихена, но отсутствует фолликулярный гиперкератоз





Глубокая морфеа

- Склероз вокруг жировых долек ПЖК и в сетчатом слое дермы, может распространяться на фасции и мышцы
- Глубокие, плотные, мелкобугристые узлы, нечетко очерченные, имеют вид «булыжной мостовой» или псевдоцеллюлита
- Кожа в области узлов малоподвижна, цвет не изменен или есть незначительная пигментация
- Возможен кальциноз узлов
- В типичных случаях очаги располагаются на коже конечностей
- При прогрессировании заболевания может развиваться симптом желобка — вдавление вдоль хода вены или между группами мышц

Идиопатическая атрофодермия Пазини–Пьерини

- Несклеротический, первично атрофический, поверхностный вариант бляшечной СД?
- Начинается в подростковом возрасте, существует длительно
- Единичные или множественные серо-коричневые, с сиреневым оттенком очаги различных размеров и очертаний
- Индурация и венчик роста отсутствуют
- Границы очагов четкие, иногда резко обрываются («утес»), западают на 1-8 мм («перевернутое плато»), при наличии нескольких очагов картина напоминает «швейцарский сыр»
- Локализуются чаще на спине в области пояснично-крестцового отдела и конечностях, иногда вдоль линий Блашко (линейная атрофодермия Moulin, 1992)

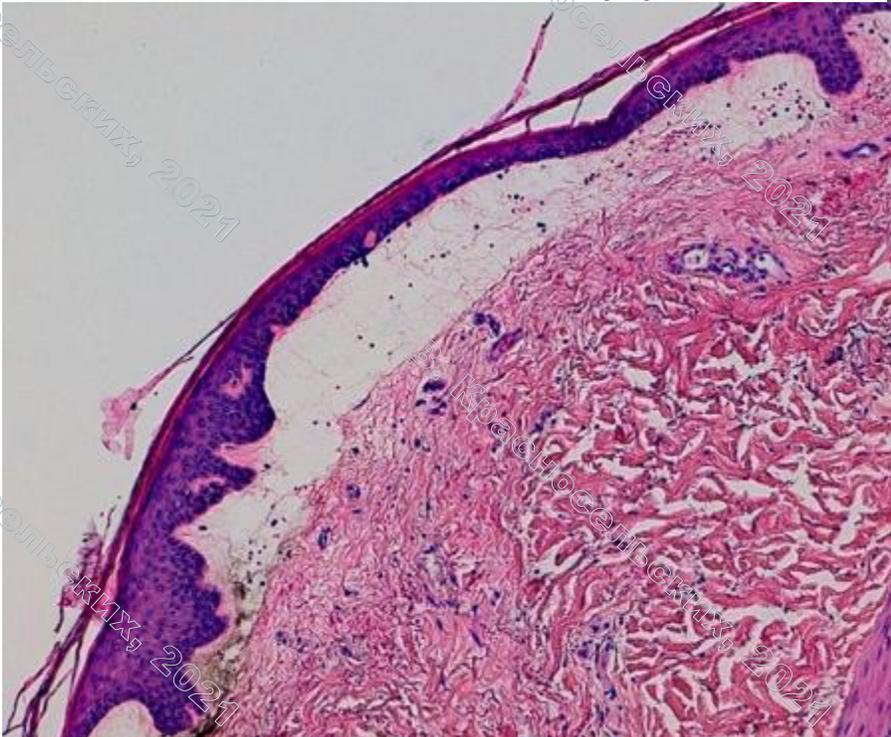
Узловатая (келоидоподобная) морфеа

- Может сочетаться с типичной бляшечной или системной СД
- Единичные или множественные узелки или узлы, размером от 2 мм до 4-5 см, плотные, возвышающиеся, безболезненные, внешне напоминают келоидные рубцы
- Кожа в очагах телесного цвета или пигментирована
- Наиболее частая локализация — шея, туловище, верхние конечности
- Больные не имеют склонности к развитию келоидов
- Предшествующая травма отсутствует
- У женщин молодого и среднего возраста



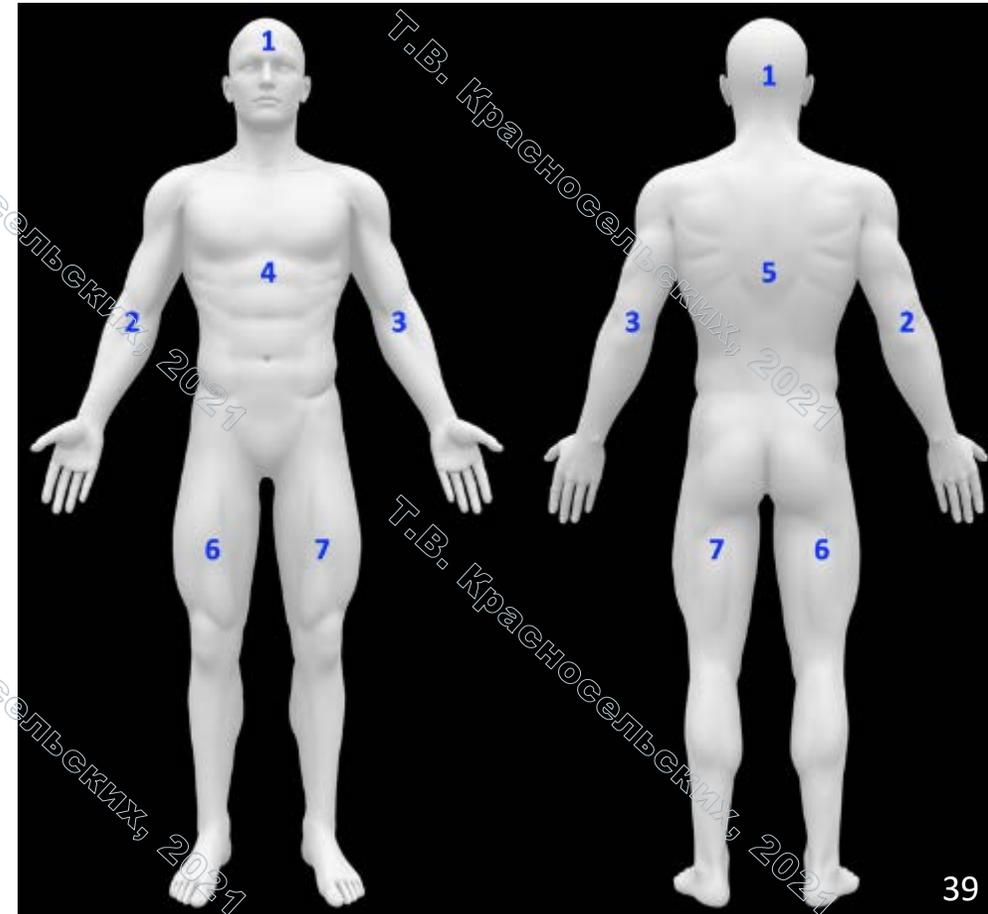
Буллёзная морфеа

- На фоне очагов дерматосклероза — пузыри с серозным или геморрагическим содержимым → эрозии, язвы
- Предположительно пузырь возникает вследствие расширения лимфатических сосудов → лимфостаза и быстро прогрессирующего отека, а также выделения эозинофилами главного щелочного белка (major basic protein), обладающего цитотоксическим эффектом



Многоочаговая (распространенная, генерализованная) морфеа

- Критерии диагностики: 4 и более бляшки или линейных очага, диаметром более 3 см, при вовлечении 2 и более из семи областей тела (голова+шея, правая верхняя конечность, левая верхняя конечность, передняя поверхность туловища, задняя поверхность туловища, правая нижняя конечность и левая нижняя конечность)
- Начало — как при бляшечной морфеа, новые очаги и рост старых — в течение первых 2 лет заболевания
- Очаги крупнее, нередко сливаются
- Локализация: верхняя половина туловища, молочные железы, живот и верхняя часть бедер
- Поражение напоминает диффузную форму системного склероза, но отсутствуют феномен Рейно, склеродактилия, капилляриты и поражение внутренних органов



Характерно циркулярное
поражение молочной железы
без вовлечения ареолы

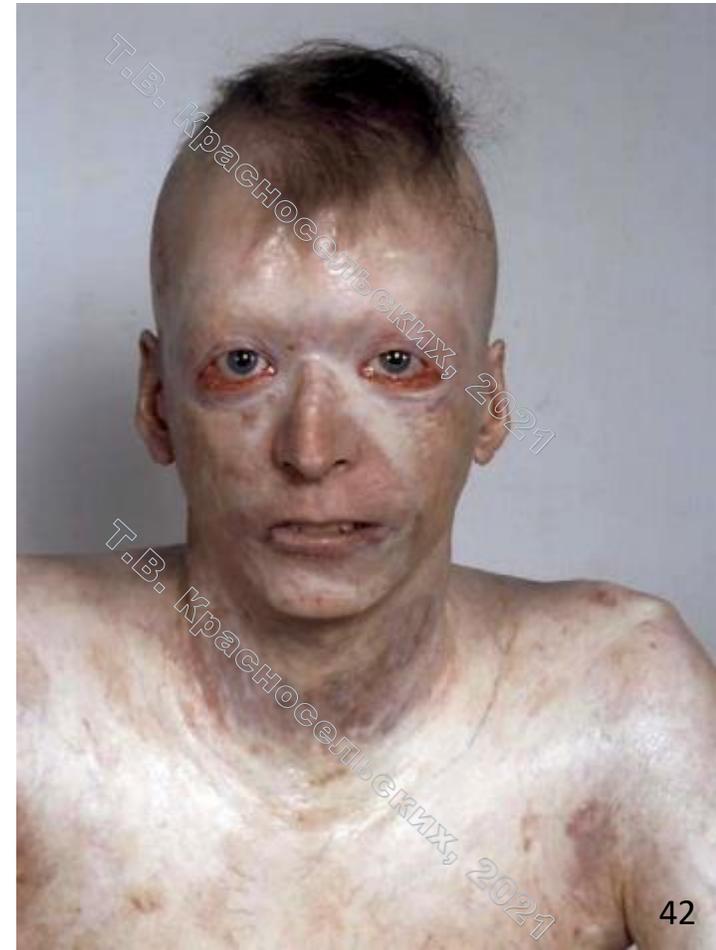




Инвалидизирующая пансклеротическая склеродермия детей

(Disabling pansclerotic morphea of children)

- Тяжелая, быстро прогрессирующая, мутилирующая форма заболевания с обширным поражением дермы, ПЖК, мышц и костей, аналогичная генерализованной морфеа у взрослых
- Чаще развивается до 14 лет
- Локализация: туловище, конечности, волосистая часть головы и лицо, при этом кончики пальцев кистей и стоп остаются интактными → прогрессирующий «панцирный» склероз
- Артралгия, контрактуры суставов, боль и деформация конечностей — клешневидная деформация кистей, затруднение при ходьбе из-за контрактуры ахилловых сухожилий
- Длительно существующие язвы → риск развития ПКР
- Феномен Рейно, дисфагия не наблюдаются
- Приводит к инвалидизации из-за атрофии мышц, контрактур, рестрикции дыхательных движений, нарушения роста







ПОРАЖЕНИЕ КОЖИ ПРИ СИСТЕМНОМ СКЛЕРОЗЕ



Прогрессирующий системный склероз (системная склеродермия) — полиорганное заболевание, в основе которого лежат иммунные нарушения и вазоспастические сосудистые реакции по типу синдрома Рейно, сопровождающиеся активацией фиброобразования и избыточным отложением компонентов внеклеточного матрикса (коллагена) в тканях и органах

ДИФФУЗНАЯ ФОРМА ПСС

- Острое начало, быстро прогрессирующее течение
- Одновременное развития поражения кожи и синдрома Рейно
- Распространенное поражение кожи за 12-18 мес.
- Поражение кожи конечностей и туловища, начинается с пальцев и распространяется **проксимальнее локтевых и коленных суставов**, захватывая кожу лица, груди, живота
- Значительная редукция капилляров заднего ногтевого валика с формированием аваскулярных участков (по данным капилляроскопии)
- В дебюте часто — артрит, миозит, лихорадка и значительная потеря веса
- Рано и часто (> 90%) вовлекаются сердце, легкие, почки и ЖКТ
- Характерно наличие в крови антител к топоизомеразе 1 (Scl-70)
- Пятилетняя выживаемость — 50-60%



ЛИМИТИРОВАННАЯ ФОРМА ПСС = АКРОСКЛЕРОЗ



- Течение хроническое, медленно прогрессирующее
- Синдром Рейно длительно существует изолированно
- Признаки поражения кожи дистальнее локтевых и коленных суставов (преимущественно в области кистей, стоп) и лица — в среднем через 5 лет после появления с. Рейно
- Преобладают ишемические сосудистые расстройства на пальцах (язвы и рубцы, уменьшение объема мягких тканей дистальных фаланг), телеангиэктазии, кальциноз
- Дилатация капилляров заднего ногтевого валика без выраженных аваскулярных участков
- Умеренное, позднее (через 10-15 лет) поражение ЖКТ, легких, почек, в 6-10% сл. — легочная артериальная гипертензия
- Характерно наличие в крови антицентромерных антител (АЦА)
- Пятилетняя выживаемость — 85-90%

CREST-СИНДРОМ — ВАРИАНТ ЛИМИТИРОВАННОЙ ФОРМЫ ПСС

Calcinosis

Raynaud's phenomenon

Esophageal dysmotility

Sclerodactyly

Telangiectasias

Неполные синдромы —
REST, CRST



Поражение сосудов

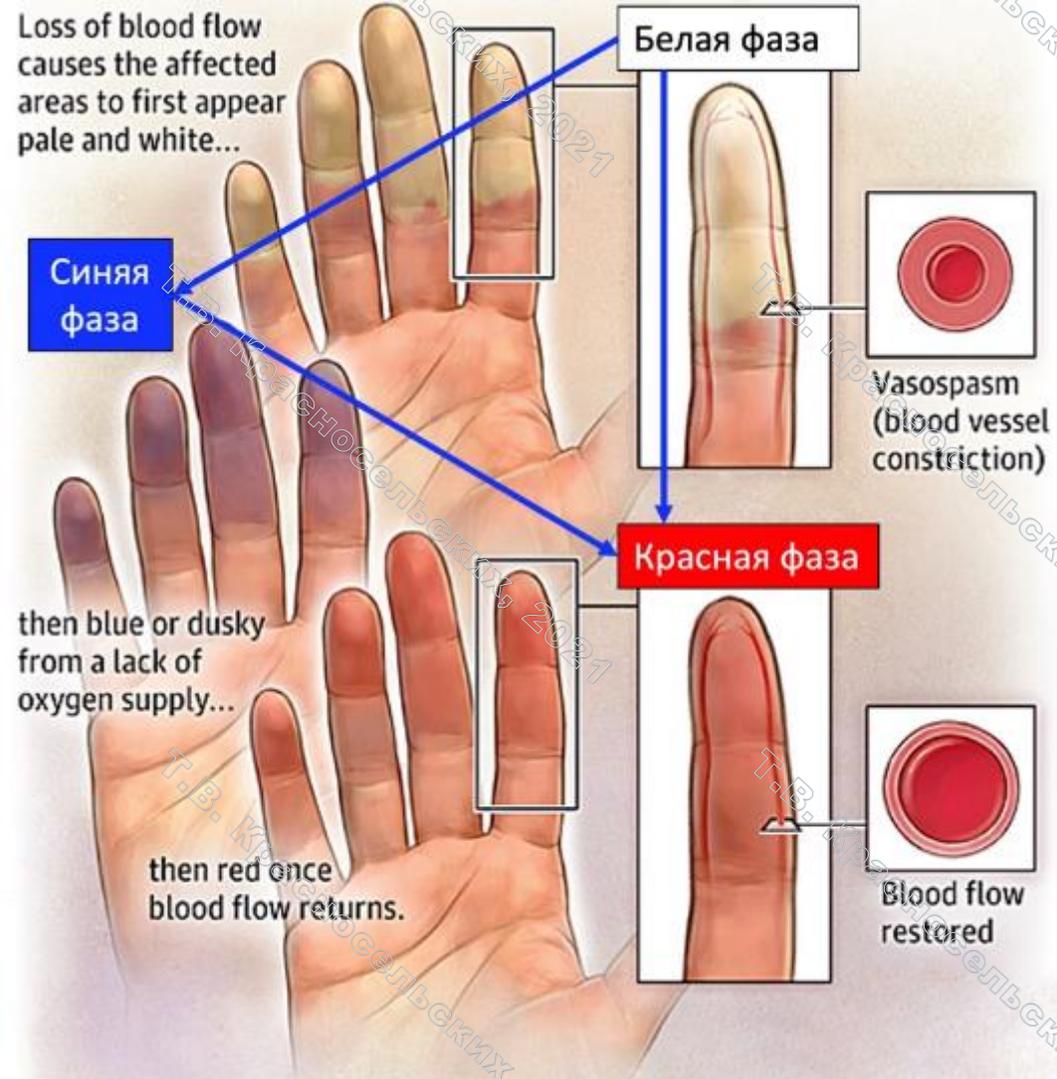


Феномен Рейно (у 95% больных) —

- симметричный пароксизмальный спазм дигитальных артерий, кожных артериол и артериовенозных шунтов, индуцированный холодом, стрессом, вибрацией, курением
- часто сопровождается онемением пальцев, болью, парестезиями
- может распространяться на кисти, стопы
- приступы часто пролонгированные вследствие структурных изменений сосудов и перманентно сниженного кровотока

Фазы синдрома Рейно

(2 или 3)





- Вазоспазм с онемением, побелением и цианозом может отмечаться в области губ, подбородка, кончика носа или языка (нарушение артикуляции)



Ангиография при синдроме Рейно:
Слева — артерии сужены, заполнение контрастом замедлено, неполная визуализация периферических сосудов
Справа — после введения вазодилатора признаков органического стеноза сосудов не обнаружено



Телеангиэктазии

на пальцах кистей,
ладонях и лице, в
том числе на губах —
поздний симптом
(у 30% пациентов
диффузной и 80%
лимитированной
формами ПСС)



Телеангиэктазии
заднего ногтевого
валика → эритема

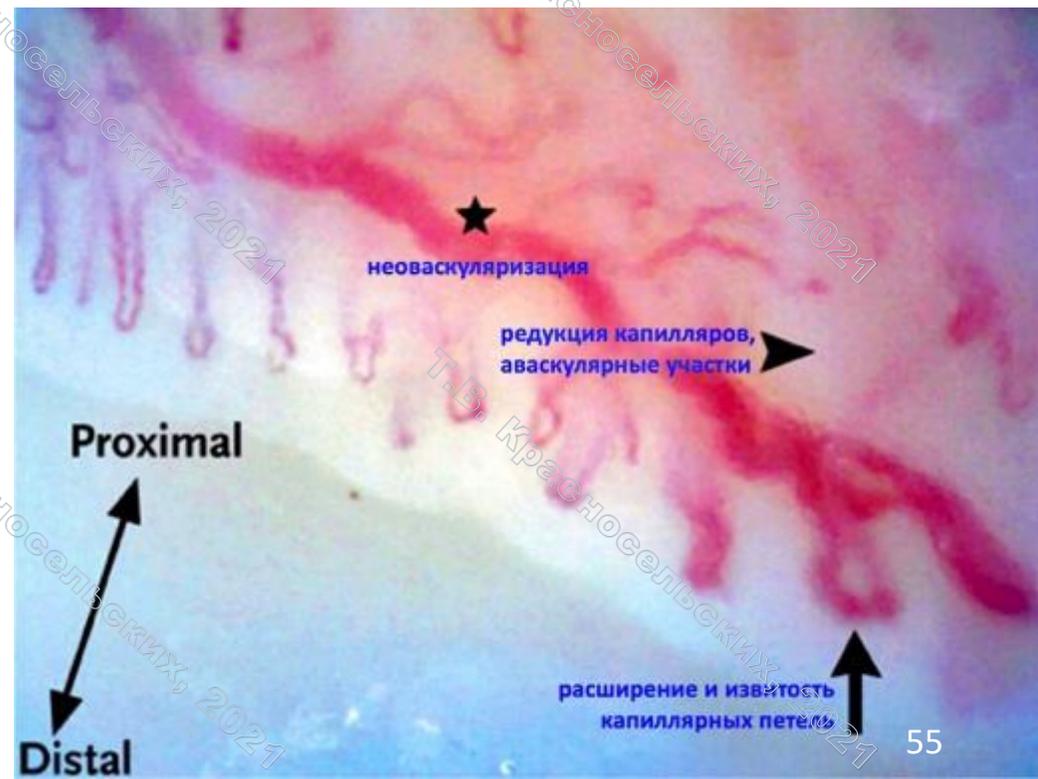
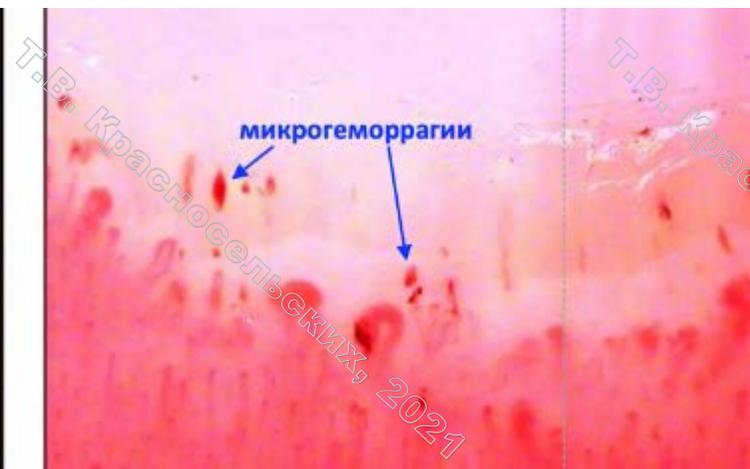


Признаки микроангиопатии при капилляроскопии

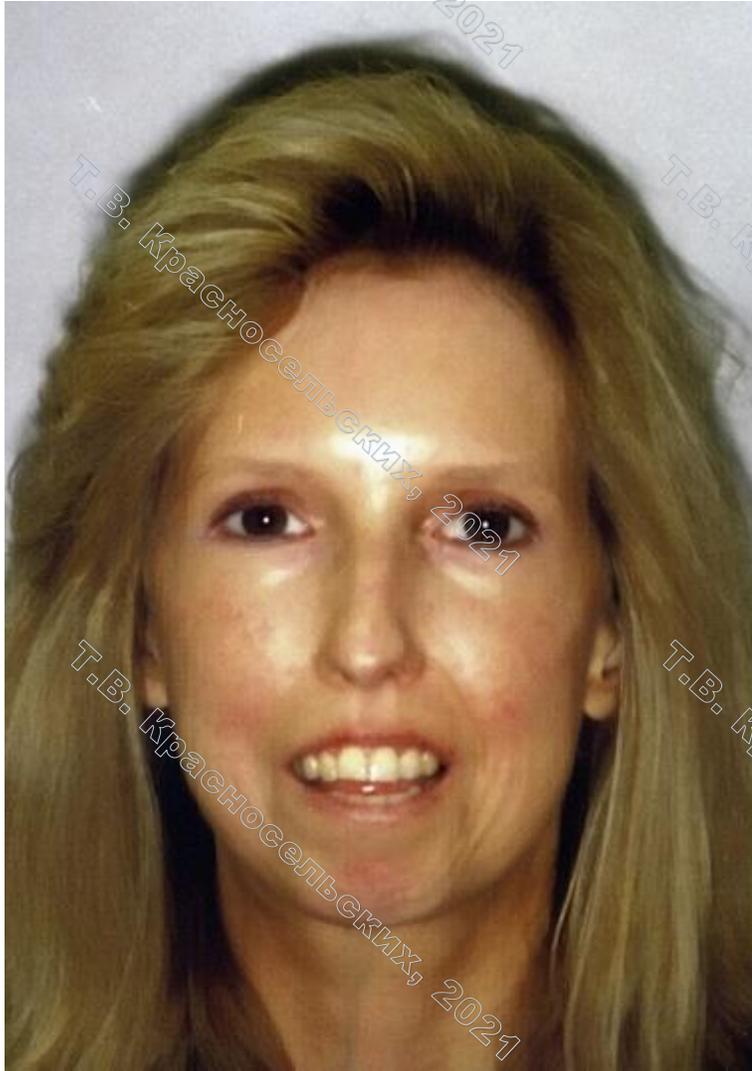
Дезорганизация архитектоники капиллярной сети,
изменение плотности капилляров:

- неравномерное расширение капилляров
- запустевшие капиллярные петли (аваскулярные поля)
- микрогеморрагии
- неоангиогенез

«Склеродермический» профиль капилляроскопии
у больных с с. Рейно имеет прогностическое
значение в плане эволюции в ПСС



- Кожные покровы поражаются у 95% больных, что характерным образом меняет их внешний облик
- Типичные изменения, проходящие стадии плотного отёка, индурации и атрофии, преимущественно локализуются на лице и кистях



Спустя 3 года



«Склеродермическое лицо» —

- гипомимия, маскообразность
- радиальные складки вокруг рта (симптом «кисета»)
- уменьшение ротовой апертуры (микростомия)
- истончение красной каймы губ, носа, ушных раковин
- неполное смыкание век, невозможность широко открыть рот



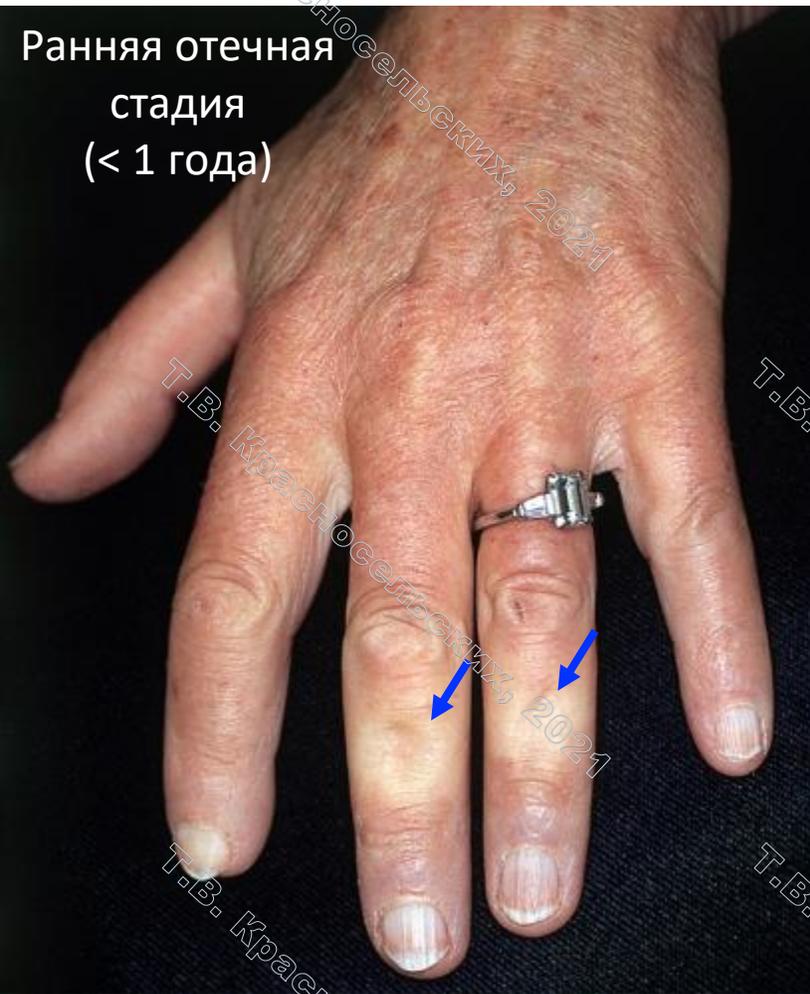
Поражение слизистых оболочек —

- утолщение и укорочение уздечки языка → невозможность высунуть язык
- ксеростомия, жжение
- атрофия сосочков языка с нарушением вкуса
- утолщение слизистой оболочки, покрывающей альвеолярные отростки → атрофия компактной пластинки альвеолярных отростков, гингивит → потеря зубов
- хронический конъюнктивит
- атрофический или субатрофический ринит



Склеродактилия

Ранняя отечная
стадия
(< 1 года)



«Сосискообразные» пальцы (отек)



Стадия индурации

Частичная контрактура —
«муляжные» пальцы, кисть
трудно сжать в кулак



Вентральный
птеригиум



Unguis inflexus



- Язвы типа «крысиных укусов» на дистальных фалангах пальцев — ишемические
- Резко болезненны
- Торпидны к лечению
- Рецидивирующее течение



- Характерны мелкие вдавленные рубцы на кончиках пальцев





- Изъязвления кожи наблюдаются также на участках, подвергающихся механическим воздействиям (костные выступы, места давления) — над локтевыми и коленными суставами, в области лодыжек и пяток, редко — на ушных раковинах, веках





Сгибательные контрактуры —

- преимущественно суставов кистей, но могут поражаться и крупные суставы конечностей
- являются следствием вовлечения в процесс сухожилий и их оболочек
- чаще у больных с диффузной формой ПСС
- ассоциированы с активностью и прогрессированием заболевания





- **Сухая гангрена** — некроз кожи и подкожных мягких тканей начинается с дистальных фаланг пальцев и может распространяться на средние фаланги с последующей демаркацией и самоампутацией



- **Акроостеолиз** — резорбция концевых отделов дистальных фаланг кистей вследствие длительной ишемии, укорочение пальцев, анонихия
- Возможен также остеолит дистального отдела лучевых костей, ребер, ключиц и отростков нижней челюсти

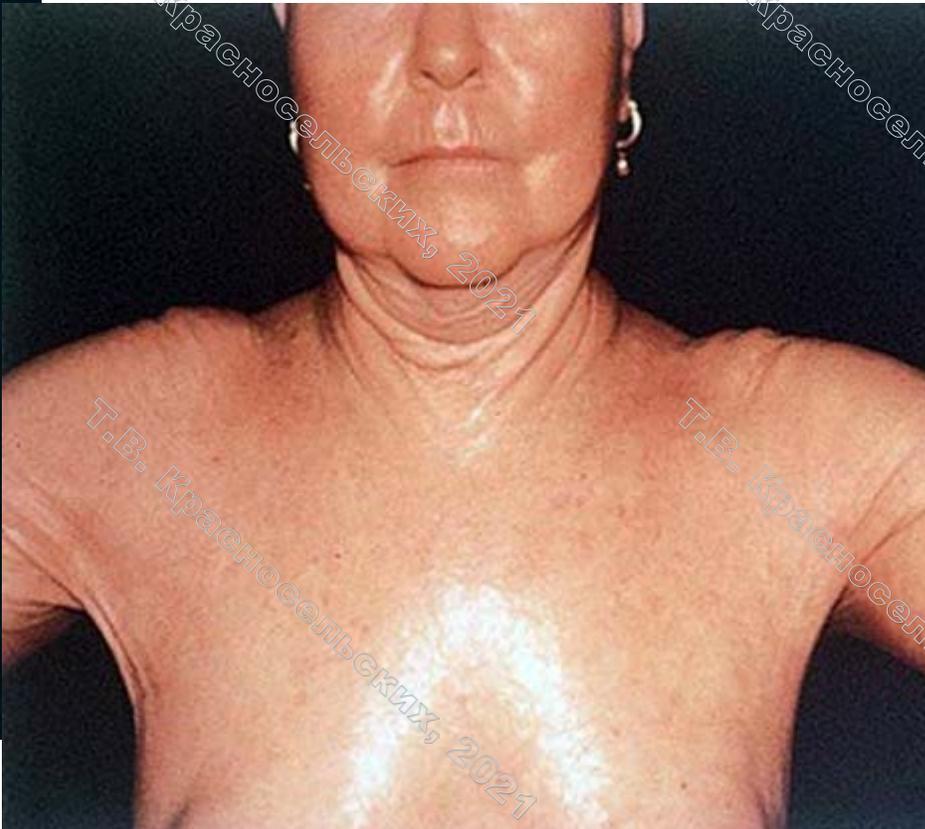
Кальциноз мягких тканей (синдром Тибьержа-Вейссенбаха) —

- обычно локализуется на пальцах кистей и участках, часто подвергшихся травмам
- очаги до 2 см, постепенно увеличиваются, болезненны
- могут вскрываться с выделением творожистой массы

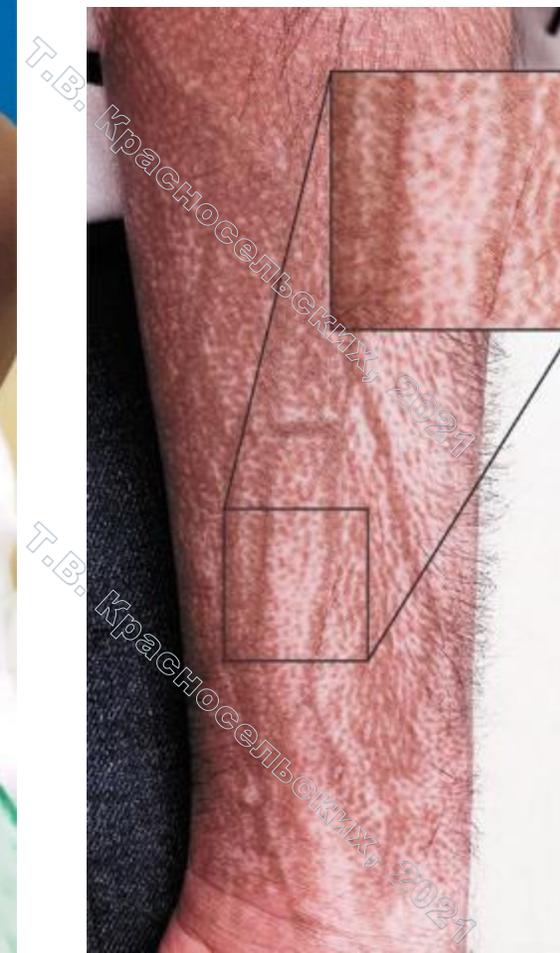




- Кожа плотная, ригидная, не берется в складку, блестящая, натянутая, без морщин («молодой» вид больных)
- чувство сдавления («корсет», «панцирь»)
- вследствие атрофии волосяных фолликулов, потовых и сальных желёз, кожа становится сухой и шершавой, исчезает волосяной покров



- **Диффузная гиперпигментация** кожи → бронзовый оттенок, усиливающийся на открытых участках и в местах давления
- **Ограниченная дисхромия типа «соли с перцем»** — депигментация, не затрагивающая perifollicularные участки и кожу над венами





ДИАГНОСТИКА

ДИАГНОСТИКА

- Характерная клиническая картина
- Патоморфологическое исследование
- Результаты иммунологических тестов
- Во всех случаях при впервые поставленном диагнозе **«ограниченная склеродермия»** проводят обследование для исключения системного процесса



РУТИННОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

- **Клинический анализ крови:**

- эозинофилия — при многоочаговой и линейной морфеа, может коррелировать с тяжестью и активностью
- при ПСС — гипохромная анемия, умеренное повышение СОЭ, лейкоцитоз или лейкопения

- **Общий анализ мочи:** при ПСС — микрогематурия, протеинурия, цилиндрурия, лейкоцитурия + определение суточной протеинурии, скорости клубочковой фильтрации

- **Биохимический анализ крови:** определяют уровень глюкозы, билирубина, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛДГ, ЩФ, КФК, СРБ, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, уровень белка и белковые фракции
 - гипергаммаглобулинемия — при линейной морфеа
 - при ПСС — гиперпротеинемия, гипоальбуминемия, гипергаммаглобулинемия, повышение уровня трансаминаз, креатинина
 - при миозите (мышечные боли, стянутость и/или слабость в пораженных областях) — повышение уровней СРБ, ЛДГ, КФК
 - при артрите — исследование ревматоидного фактора



ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

- **Антинуклеарный фактор (АНФ):**

- при ПСС **>95%** случаев, обычно в среднем титре (1:160–1:320) — положительный результат позволяет подтвердить ПСС на ранней стадии — при наличии у пациента только с. Рейно и/или отека пальцев кистей
- при бляшечной морфеа — у 15% больных
- при линейной морфеа — у 40%
- при ограниченной СД у детей — в 60%

При положительном результате исследования на АНФ проводят иммуноблот на экстрагируемые ядерные антитела (ЕНА)

- При СД основными **антигенами для выработки АНА** являются:

- 70 кДа продукт деградации фермента топоизомеразы-1 (Scl-70)
- антигены хроматина, в частности белки центромер (CENP — А, В, С, D)
- РНК-полимераза III

- Реже отмечаются антиядрышковые АНА: к РМ/Scl — у 3-5% больных с ПСС и миозитом (overlap); к U₃RNP (фибрилларин) — у 5-7% больных с ПСС, СКВ и миозитом; к РНК-полимеразе I и др.

- АТ к двухспиральной ДНК обнаруживают редко, РФ — у 45% больных, главным образом при сочетании с синдромом Шегрена

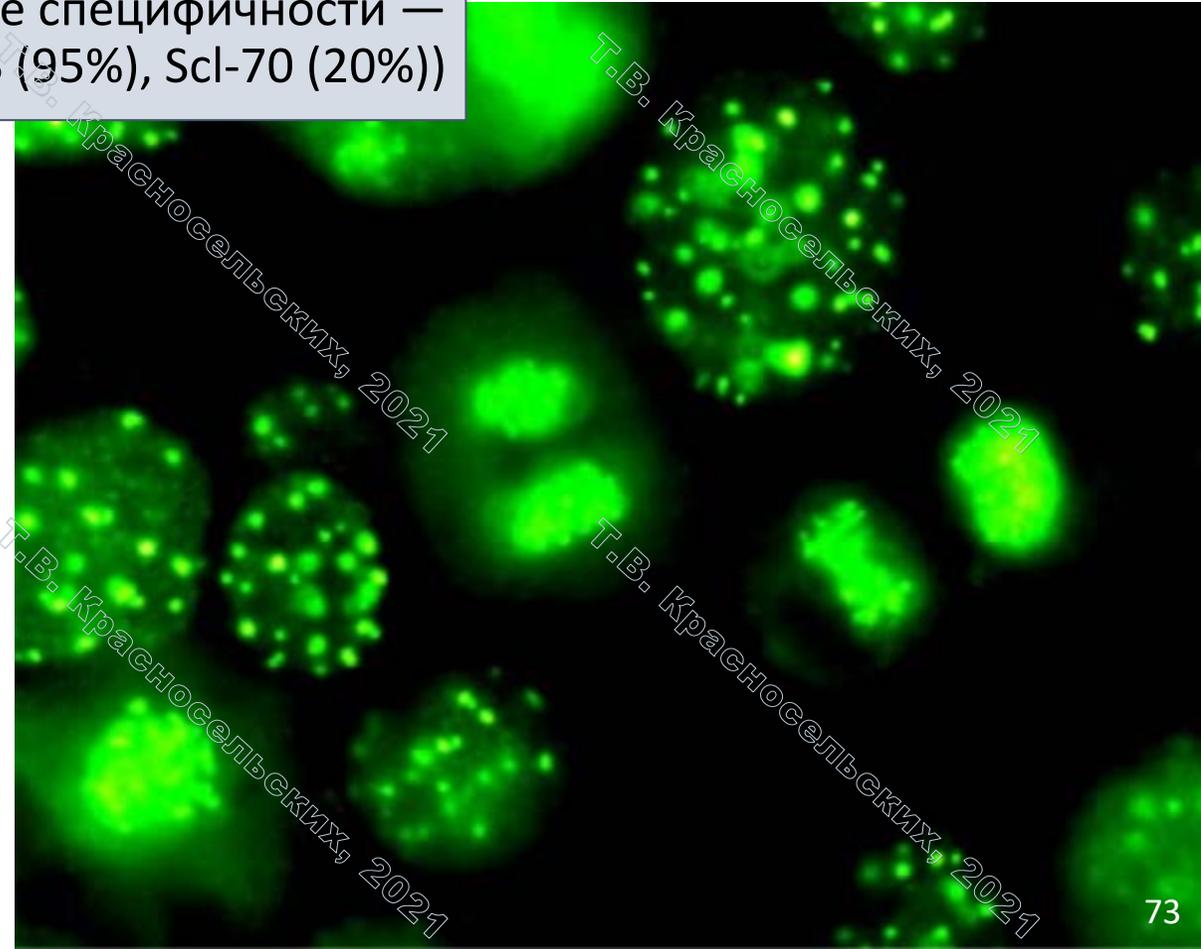


АНФ — иммунофлюоресценция на клеточной линии HEp-2



Ядрышковый тип свечения, характерен для диффузного варианта ПСС (основные специфичности — Scl-70, PM-Scl)

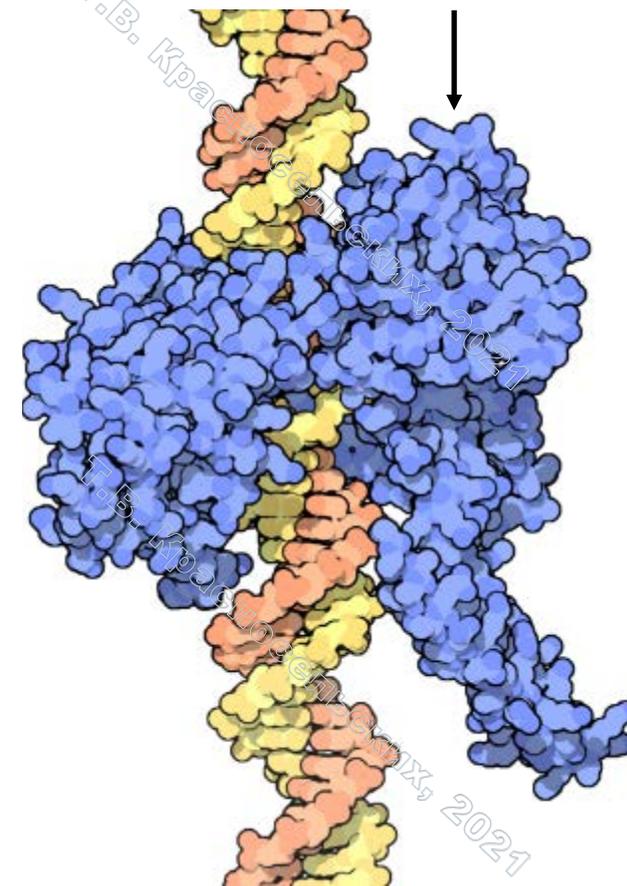
Центромерный тип свечения, встречается и при диффузном, и при лимитированном вариантах ПСС (основные специфичности — Cent B (95%), Scl-70 (20%))



ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

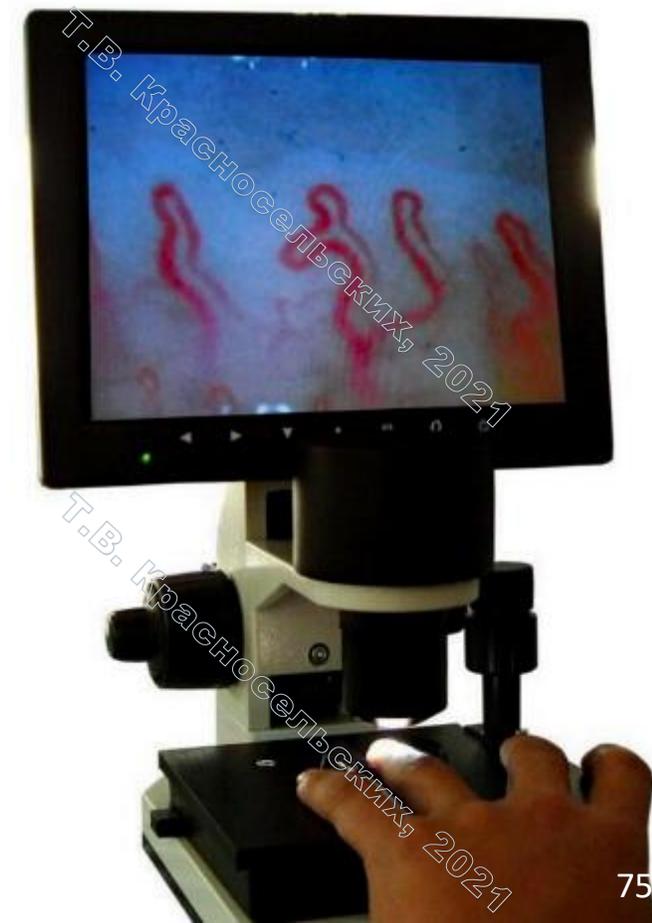
- **АТ к топоизомеразе-1** (анти-Scl-70) — характерны для диффузной формы ПСС (**70%**), титр коррелирует с распространённостью поражения кожи и активностью болезни. Встречаются при локализованной СД. Обнаружение анти-Scl-70 у больных с изолированным с. Рейно ассоциировано с последующим развитием клиники ПСС
- **Антицентромерные АТ (АЦА)** обнаруживаются у **80%** больных лимитированной формой ПСС (CREST), у 10% — диффузной и у 10% — с изолированным с. Рейно (маркёр развития ПСС)
- **АТ к РНК-полимеразе III** выявляются у 20-25% больных, преимущественно с диффузной формой и поражением почек, ассоциированы с неблагоприятным прогнозом

Фермент топоизомераза I (100–105 кДа)



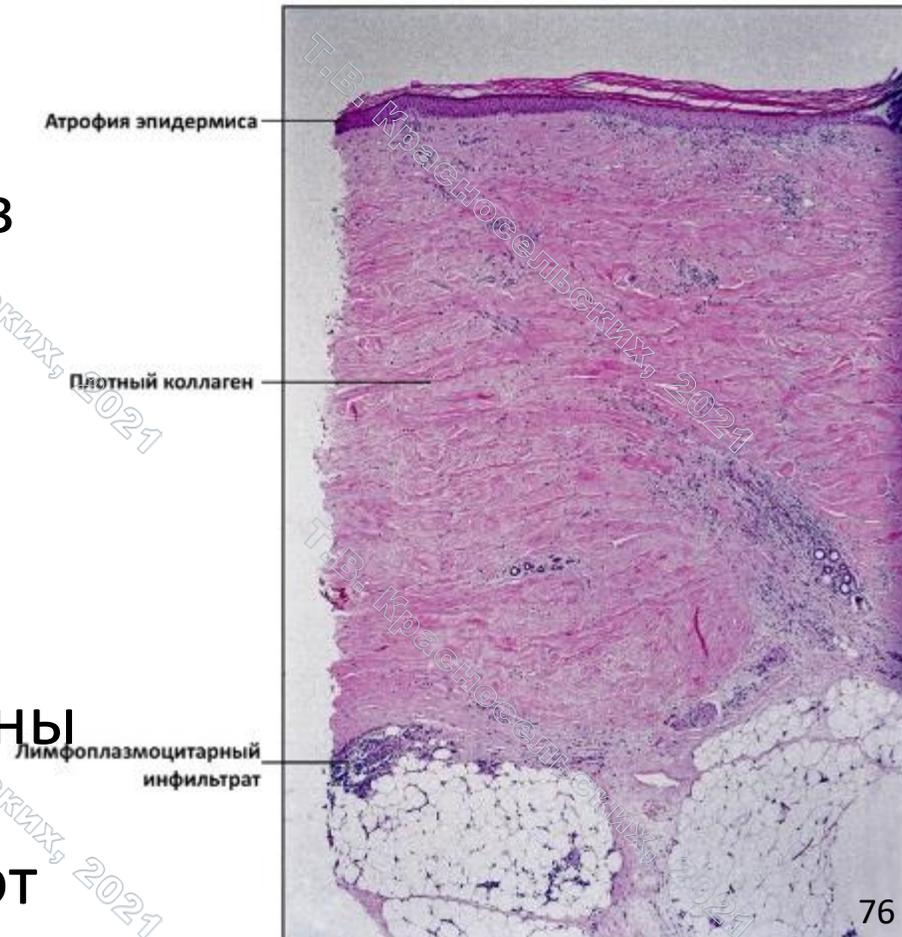
ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

- При линейной, глубоких формах морфеа — **КТ, МРТ, УЗИ** для оценки глубины поражения мышц, исключения поражения суставов и костей
- **Рентгенологическое исследование** костей, остеоденситометрия — для оценки акроостеолита, кальциноза в ПЖК, сужения суставных щелей, периартикулярного остеопороза; ЖКТ — гипотония и стриктуры пищевода (замедление пассажа бария при рентгеноскопии в положении лежа), дилатация и атония желудка и кишечника; легких — признаки интерстициального фиброза в нижних отделах
- **Капилляроскопия сосудов эпонихиума** для выявления микроангиопатии — с помощью светового микроскопа и осветительного устройства (× 12-100 раз) или дерматоскопа
- **ЭКГ** (кардиосклероз, инфарктоподобные изменения), **ЭхоКГ** (ЛАГ)
- Консультации: ревматолога, при линейной морфеа — невролога, офтальмолога, стоматолога, челюстно-лицевого хирурга, отоларинголога, ортопеда, специалиста по ЛФК

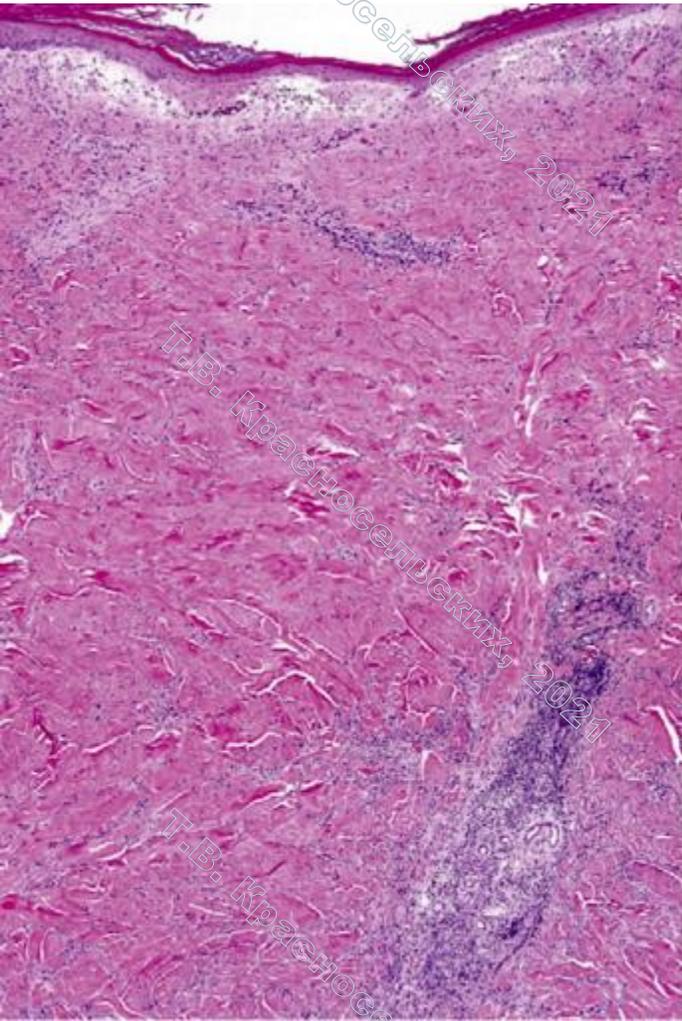


Патоморфологические признаки морфеа

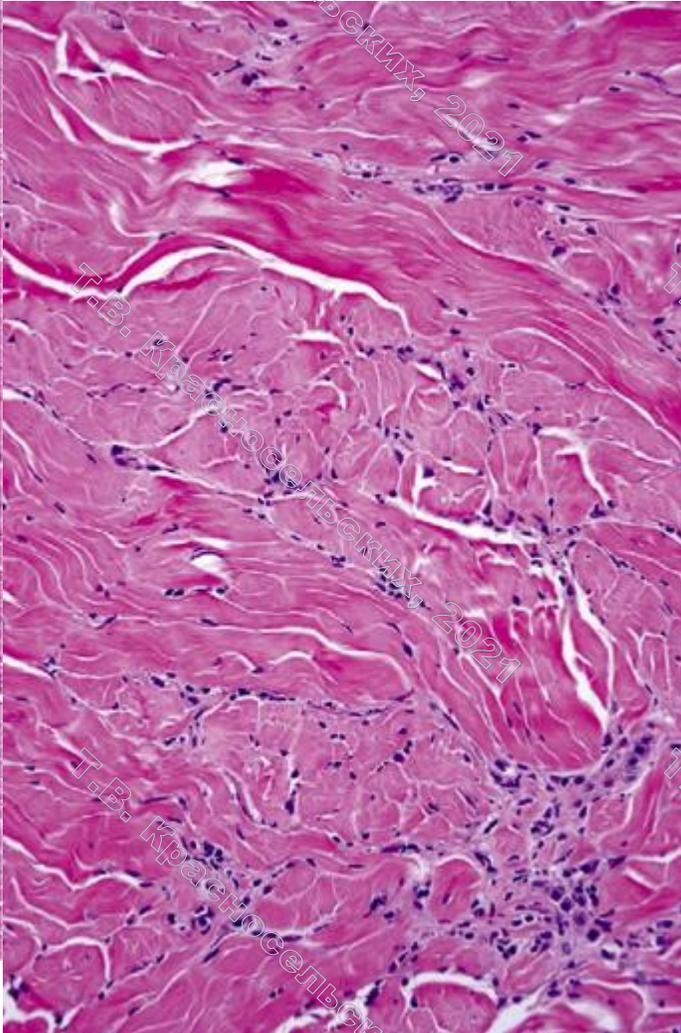
- **Ранние воспалительные изменения:**
 - эпидермис не изменен или атрофичен;
 - утолщение пучков коллагена в сетчатом слое дермы, плотный лимфоцитарный инфильтрат с примесью плазмоцитов, гистиоцитов и эозинофилов между коллагеновыми пучками и вокруг кровеносных сосудов и потовых желез
- **Поздняя фиброзная стадия:**
 - уменьшение количества кровеносных сосудов, стенки их утолщены, просветы сужены;
 - утолщение и гомогенизация коллагеновых пучков в сосочковом и ретикулярном слоях дермы, коллагеновые волокна плотно упакованы и высоко эозинофильны;
 - потовые железы атрофированы или отсутствуют



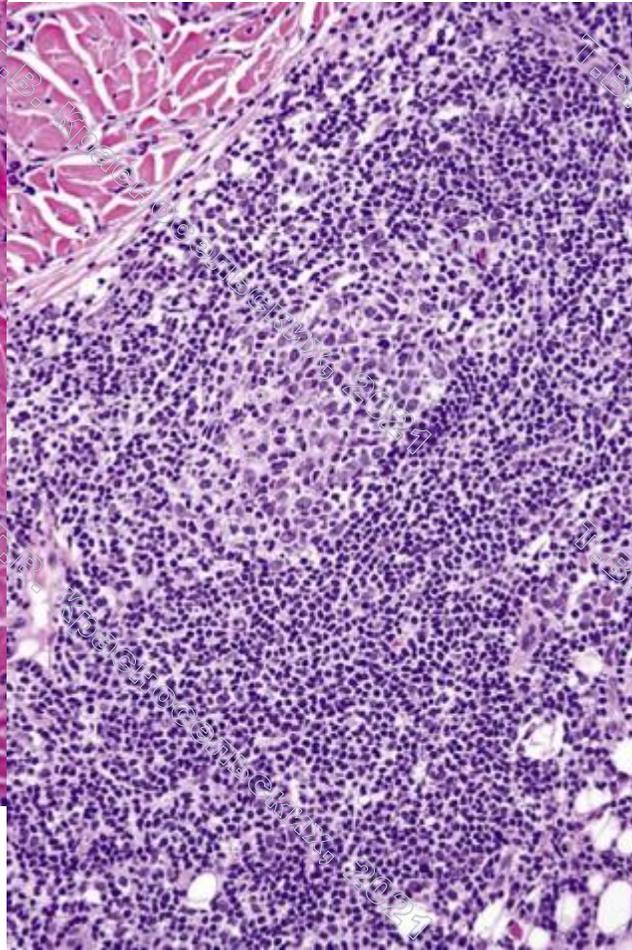
Патоморфологические признаки морфеа



Склероз дермы



**Отек и эозинофилия
коллагеновых волокон**



**Плотный
лимфоцитарный
инfiltrат**

Классификационные критерии ПСС

Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лиги (EULAR), 2013

Признаки	Варианты признаков	Баллы
Утолщение кожи обеих кистей проксимальнее пястно-фаланговых суставов		9
Утолщение кожи пальцев кистей (при наличии двух признаков учитывается больший балл)	Отек пальцев	2
	По всей длине пальцев дистальнее пястно-фаланговых суставов	4
Высыпания на кончиках пальцев (при наличии двух признаков учитывается больший балл)	Язвы	2
	Вдавленные рубцы	3
Телеангиэктазии	—	2
Признаки микроангиопатии при капилляроскопии заднего ногтевого валика	—	2
Легочная артериальная гипертензия и/или интерстициальное поражение легких	—	2
Синдром Рейно	—	3
Наличие аутоантител к топоизомеразе-1 (анти-Scl-70), антицентромерных (АЦА), к РНК-полимеразе III)	—	3

Сумма баллов **9 и более** достоверно указывает на ПСС (definite SSc)

Чувствительность критериев — **91%**, специфичность — **92%**



ЛЕЧЕНИЕ МОРФЕА

НАРУЖНАЯ ТЕРАПИЯ

❖ В активной фазе заболевания, при ограниченных очагах, глубине поражения в пределах дермы — **топические ГКС** высокой активности наносят тонким слоем 1 р/сут 4 нед (взрослым можно в виде окклюзионных повязок — 2-3 нед), затем переход на ГКС умеренной активности — до 12 нед; длительная терапия — с интервалами (для предотвращения атрофии кожи):

- флутиказон 0,005% мазь (детям после 6 мес — не более 3-4 нед)
- мометазон 0,1% мазь (детям после 2 лет — не более 2-4 нед)
- клобетазол 0,05% мазь 1-2 р/сут (детям после 1 года, наблюдение врача 1 р/нед)
- бетаметазон 0,05% мазь взрослым (детям после 1 года)
- алклометазон 0,05% мазь 2-3 р/сут (детям после 6 мес 1 р/сут не более 3 нед)
- метилпреднизолона ацепонат 0,1% мазь взрослым не более 6 нед (детям после 4 мес — не более 3 нед)

- ❖ **Топический ингибитор кальциневрина** такролимус 0,1% мазь 2 р/сут 3 мес. взрослым
- ❖ **Стимулятор регенерации тканей** — депротенинизированный гемодериват из крови телят (Актовегин) 5% мазь взрослым и детям 2-3 р/сут 1-2 мес.

ФОТОТЕРАПИЯ

- ❖ При ограниченной склеродермии с неглубоким поражением
- ❖ **УФА-1 терапия** ($\lambda = 340\text{--}400$ нм), начиная с дозы $5\text{--}20$ Дж/см², с повышением разовых доз на $5\text{--}15$ Дж/см² при последующих процедурах до максимальной разовой дозы $20\text{--}60$ Дж/см²; 3-5 р/нед, 20-60 процедур на курс
- ❖ **ПУВА-терапия** ($\lambda = 320\text{--}400$ нм) с пероральным ($0,8$ мг/кг массы тела п/о однократно за 2 ч до УФО) или наружным (аппликация на очаги поражения $0,3\%$ спиртового р-ра за 15-30 минут до УФО) применением растительного фотосенсибилизатора (фурукумарины плодов амми большой), начиная с дозы $0,25\text{--}0,5$ Дж/см², с повышением разовых доз каждую процедуру или через 1-2 процедуры на $0,25\text{--}0,5$ Дж/см² в зависимости от фототипа кожи (I-VI) до максимальной дозы $3\text{--}6$ Дж/см²; 2-4 р/нед, 20-60 процедур на курс
- ❖ **Эффекты фототерапии:**
 - увеличение продукции фибробластами коллагеназы, расщепляющей коллаген
 - снижение уровней IL-6 (цитокин, стимулирующий выработку коллагена фибробластами) и IL-8 (провоспалительный цитокин)
 - повышение уровня ИФН- γ , ингибирующего синтез коллагена

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ

- ❖ **Показания:** тяжелые формы локализованной СД (линейная, многоочаговая, пансклеротическая), поражение ПЖК и подлежащих тканей, возникновение функциональных нарушений, быстро прогрессирующее течение, отсутствие эффекта фототерапии или быстрый рецидив после ее окончания:
 - монотерапия **метотрексатом** — взрослым — 15-25 мг, детям — 0,3-1 мг/кг (максимально 25 мг) 1 р/нед п/к или п/о 6-12 мес и более; при достижении эффекта — снижение дозы до поддерживающей
 - **метотрексат** в комбинации с ГКС:
 - преднизолоном** 0,5-1 мг/кг/сут (максимально 60 мг) п/о 2-4 нед с последующей постепенной отменой;
 - метилпреднизолоном** — в/в пульс-терапия в условиях дерматологического или ревматологического стационара: взрослым 1000 мг/сут, детям 30 мг/кг/сут (максимально 500-1000 мг) 3 последовательных дня каждый месяц в течение 3 мес (9 введений) или 1 р/нед 12 нед (12 введений); вводят в 100-150 мл 0,9% р-ра натрия хлорида; продолжительность инфузии 40 минут

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ (2)

❖ Побочные эффекты метотрексата:

- анемия, лейкопения, тромбоцитопения
- язвенный стоматит, гингивит, фарингит
- тошнота, рвота, диарея, изъязвление слизистой оболочки ЖКТ
- фиброз и цирроз печени
- нефропатия
- нарушение оогенеза и сперматогенеза, фетальные дефекты
- фотосенсибилизация, гипо- или гиперпигментация кожи

❖ Перед назначением метотрексата: клинический и биохимический анализ крови, обследование на гепатиты В и С, туберкулез

❖ Контроль на фоне лечения: клинический анализ крови — 1 р/нед, при достижении поддерживающей дозы — 1 р в 4-8 нед; контроль функции печени, почек; надежная контрацепция во время лечения и минимум в течение 6 мес после

Терапию прекращают, если число лейкоцитов $<1,5 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $<0,2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $<75 \times 10^9/\text{л}$!

❖ Противопоказания:

- беременность и лактация
- вакцинация не показана в интервале от 3 мес. до 1 года после приема препарата

❖ Для снижения частоты и выраженности побочных эффектов назначают антагонист метотрексата **фолиевую кислоту (витамин В₉)** — 1 таб (1 мг) 1 р/д, кроме дня введения метотрексата, либо 5 мг 1 р/нед через 1-3 дня после приема метотрексата

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ (3)

- ❖ При активном, быстро прогрессирующем течении ограниченной склеродермии:
 - **преднизолон** 0,3-1 мг/кг п/о 1 р/сут 3-12 мес с последующей постепенной отменой (после отмены высока частота рецидивов)
- ❖ **Внутриочаговое введение ГКС:** в отдельных случаях, при упорном течении ограниченной СД
 - **бетаметазон** 0,2 мл/см² (не более 1 мл!) — в очаг поражения 1 р/мес в течение 3 мес
- ❖ При наличии клинических симптомов активности заболевания, а также после перенесенного боррелиоза:
 - **бензилпенициллин** — взрослым 500000 ЕД 4 р/сут или 1 млн ЕД 2 р/сут в/м, на курс 15-40 млн ЕД; 2-3 курса с интервалом 1,5-4 мес
 - детям 25000-50 000 ЕД/кг/сут в/м, суточную дозу делят на 3-4 введения, курс — 14 дней; 3-5 курсов с интервалом 1,5-4 мес

Назначение пролонгированных препаратов пенициллина не рекомендуется, эффективность не доказана

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ (4)

- ❖ При тяжелых формах локализованной склеродермии, только при отсутствии эффекта от других терапевтических средств:
 - **пеницилламин (Cuprenyl)** — взрослым 125-500 мг, детям 8 мг/кг п/о ежедневно или через день 6-12 мес и более
- ❖ Пеницилламин — продукт гидролиза пенициллина, иммунодепрессант, подавляет синтез коллагена и нормализует соотношения между его растворимыми и нерастворимыми фракциями, уменьшает склерозирование тканей
- ❖ **Побочные эффекты:** нефротический синдром; внутрипеченочный холестаз, панкреатит; анемия (апластическая или гемолитическая), тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз; интерстициальный пневмонит, диффузный фиброзирующий альвеолит; миастения, полимиозит, дерматомиозит; ТЭН; волчаночноподобные реакции (артралгии, миалгии, эритематозная сыпь, появление антинуклеарных антител и антител к ДНК)
- ❖ **Контроль на фоне лечения:** общий анализ мочи и клинический анализ крови — 1 р в 2 нед в течение первых 6 мес лечения, в дальнейшем — ежемесячно; контроль функции печени — 1 раз в 6 мес.
- ❖ **Противопоказания:** беременность и лактация; нарушение гемопоэза, агранулоцитоз; хроническая почечная недостаточность; дети до 3 лет

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ (5)

- ❖ При различных формах локализованной СД:
 - **гидроксихлорохин** — взрослым 200 мг 2 р/сут п/о, с постепенным снижением дозы до 100-200 мг/сут;
 - детям (старше 6 лет) 5 мг/кг/сут, курс до 6 мес
- ❖ **Побочные эффекты:** ретинопатия (осмотр офтальмолога до лечения и не реже 1 раза в 6 мес в период приема препарата), тошнота, дисфагия, диарея, гиперпигментации кожи и слизистых оболочек, головокружение, миопатия
- ❖ При наличии склероза/индурации кожи:
 - **гиалуронидаза** — взрослым 32-64 УЕ 1 р/сут **в/м** ежедневно или через день, курс 15-20 инъекций или 64 УЕ вводить **в очаг** склеродермии 1 раз в 3 дня, курс 7-10 введений
 - детям 32 УЕ 1 р/сут **в/м** ежедневно или через день, курс 15-20 инъекций
 - Проводят 3-5 курсов с интервалами 1,5-4 мес
- ❖ **Противопоказания:** злокачественные новообразования, острые инфекционно-воспалительные заболевания, легочное кровотечение, кровохарканье, туберкулез легких с дыхательной недостаточностью, свежее кровоизлияние в стекловидное тело, одновременное применение эстрогенов, повышенная чувствительность к препарату

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ (6)

- ❖ **Взрослым пациентам** для улучшения микроциркуляции в очагах СД в любой стадии заболевания — **вазодилатирующие и антиагрегантные средства** (2-3 курса в год с интервалом 3-4 мес):
 - **пентоксифиллин** 100-200 мг 3 р/сут п/о или 400 мг 1-2 р/сут п/о 4-6 нед
 - **ксантинола никотинат** 75-150 мг 2-3 р/сут п/о 4-6 нед или **в/м** 2 мл 15% р-ра (300 мг) 1 р/сут, курс 15-20 инъекций
- ❖ **Терапия резерва** (при тяжелых формах локализованной СД, отсутствии эффекта от лечения метотрексатом или необходимости его отмены из-за побочных явлений, при обострении СД после продолжительной ремиссии с прогрессирующим поражением кожи либо тяжелыми внекожными проявлениями для купирования активности):
 - **микофенолата мофетил** взрослым и детям — 500-1000 мг/м²/сутки (2-4 капс. по 250 мг), в 2-3 приема. Оптимальные дозы и длит. лечения определяют индивидуально
- ❖ Иммунодепрессант → может вызывать инфекции нижних отделов мочевыводящих путей, кандидоз слизистых оболочек и ЖКТ, герпетическую и цитомегаловирусную инфекции, аспергиллез; повышает риск развития лимфом и других злокачественных опухолей, в частности, рака кожи

ФИЗИОТЕРАПИЯ

(при минимальной активности заболевания для уменьшения индукции)

- ❖ **Ультразвуковая терапия:** воздействие на очаги с частотой колебаний 880 кГц (1 МГц), интенсивностью 0,05-0,8 Вт/см², экспозиция 5-10 мин на поле по лабильной методике в непрерывном или импульсном режиме, ежедневно, курс — 10-15 процедур; повторные курсы с интервалом 3-4 мес.
- ❖ **Противопоказания:** беременность, тромбофлебит
- ❖ **Фонофорез гиалуронидазы:** 64 УЕ гиалуронидазы в 1 мл 0,5% раствора прокаина наносят на очаги, покрывают контактной средой (вазелиновым маслом, растительным маслом или гелем) и проводят воздействие с частотой колебаний 880 кГц (1 МГц), интенсивностью 0,5-1,2 Вт/см², экспозиция 3-10 минут на поле по лабильной методике в непрерывном режиме, ежедневно или через день, курс — 8-12 процедур; возможно проведение 2-3 повторных курсов с интервалом 3-4 мес.
- ❖ **Электрофорез гиалуронидазы:** 64 УЕ гиалуронидазы в 30 мл дистиллированной воды с добавлением 4-6 капель 0,1 н. р-ра HCl, вводят в очаги при силе тока не > 0,05 мА/см², экспозиция 12-20 мин; процедуры ежедневно или через день, курс — 8-12 процедур; возможно проведение 2-3 повторных курсов с интервалом 3-4 месяца

ФИЗИОТЕРАПИЯ

- ❖ **Низкоинтенсивное лазерное облучение** для улучшения микроциркуляции в очагах:
 - в **красном диапазоне** ($\lambda = 0,63-0,65$ мкм) по дистанционной стабильной методике, расфокусированным лучом с плотностью мощности $3-5$ мВт/см² и экспозицией $5-8$ минут на поле; за процедуру облучают не $> 4-5$ полей при общей продолжительности воздействия не > 30 мин
 - в **инфракрасном диапазоне** ($\lambda = 0,89-0,904$ мкм) в непрерывном или импульсном ($80-150$ Гц) режиме по дистанционной или контактной, стабильной или лабильной методике.
 - При непрерывном режиме мощность излучения — не > 15 мВт, экспозиция на одно поле $2-5$ мин, продолжительность процедуры — не > 30 мин.
 - При импульсном режиме мощность излучения варьирует, экспозиция на поле — $1-3$ мин, общее время воздействия — не > 10 мин.
- ❖ За процедуру облучают не $> 4-6$ полей, курс — $10-15$ процедур ежедневно, повторные курсы — с интервалом $3-4$ мес
- ❖ Противопоказания: любые новообразования в зонах облучения, возраст до 3 лет