

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней №2 с курсом ПО

Заведующая кафедрой д.м.н., проф. Демко И.В.

РЕФЕРАТ

«Системная склеродермия в практике участкового терапевта»

Выполнила: Локтионова М.М.

ординатор второго года

специальность «терапия»

Красноярск 2018

Содержание

1. Введение - 3
2. Этиология и патогенез - 4
3. Клинические проявления - 5
4. Особенности течения - 9
5. Дифференциальный диагноз - 12
6. Тактика ведения - 14
7. Заключение - 16
8. Список литературы - 17

Введение

Системная склеродермия – заболевание, характеризующееся диффузным поражением соединительной ткани, в основе которого лежит генерализованный фиброз с преимущественной гиперпродукцией коллагена.

Системная склеродермия (ССД) – прогрессирующее заболевание с характерными изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (легких, сердца, пищеварительного тракта, почек) и распространенными вазоспастическими нарушениями по типу синдрома Рейно, в основе которых лежит поражение соединительной ткани с преобладанием фиброза и сосудов по типу облитерирующего эндартериолита. Данное заболевание относится к группе системных заболеваний соединительной ткани, по частоте занимает второе место вслед за системной красной волчанкой.

Первичная заболеваемость по статистическим данным составляет 2,7-12 случаев на 1 млн населения в год. Женщины болеют в среднем в 7 раз чаще, чем мужчины. Заболевание выявляется чаще в возрасте 30-50 лет, но начальные проявления нередко относятся к более раннему периоду.

Этиология и патогенез

В происхождении системной склеродермии придают значение генетической предрасположенности. Основанием для этого являются случаи семейной склеродермии, наличие у родственников больных заболеваний суставов, вазоспастических нарушений. Эта предрасположенность реализуется в болезнь под влиянием экзогенных и эндогенных повреждающих факторов (охлаждение, прививки, инфекции, травмы, эндокринные нарушения, длительное воздействие химических веществ и др.). Определенную этиологическую роль отводят вирусам (РНК-содержащим, провирусам), способным вызывать нарушение клеточного и гуморального иммунитета.

На фоне генетической предрасположенности (вероятнее всего, дефекта иммунитета) воздействие повреждающих факторов приводит к нарушению иммунного гомеостаза. Снижаются количество и функция Т-супрессоров, появляется гиперактивность В-лимфоцитов (повышенная сенсibilизация к коллагену, избыточная продукция лимфокинов, стимулирующих активность фибробластов, и др.). Происходит накопление аутоантител, циркулирующих иммунных комплексов. Одновременно отмечается повреждение (или реализуется генетический дефект) функции коллагенообразующих клеток с нарушением восприятия сигналов со стороны регулирующих систем организма, в результате чего наступает избыточный фибриллогенез. Нарастают антигенные свойства структур коллагена.

Система микроциркуляции является еще одним первичным «плацдармом» патологического процесса: происходит, повреждение эндотелия, гиперплазия внутренней оболочки, фибриноидные изменения и

склероз сосудистой стенки, пролиферация миофибробластов. Все это приводит к сужению просвета сосудов, нарушению кровотока, тромбозу.

Характерно поражение кожи, слизистых оболочек, внутренних органов. В коже образуются очаги гиалиноза с атрофией придатков кожи. В подкожной основе наблюдается перивас-кулярный склероз. При поражении сердца развивается очаговый или диффузный кардиосклероз, склероз эндокарда, иногда с формированием порока сердца. В легких часто наблюдается базальный пневмосклероз, в ряде случаев происходит образование полостей. В пищевом канале отмечается атрофия слизистой и мышечной оболочек, склероз подслизистой основы. Могут иметь место изъязвления. Возможен склероз поджелудочной железы и перипортальный склероз печени. Поражение артериол почек ведет к развитию очагов некроза.

Клинические проявления

Клиника системной склеродермии характеризуется многообразием симптомов. Практически нет ни одного органа, который на том или ином этапе болезни не был бы вовлечен в патологический процесс.

Наиболее часто первыми симптомами заболевания являются парестезии пальцев рук с резким побледнением или цианозом кожи (синдром Рейно). Вначале они появляются, как правило, на холоде или при контакте с другими раздражителями, а затем все чаще становятся «беспричинными», Вазоспастические нарушения могут распространяться на кисти рук, щеки, нос, губы, уши, стопы. Со временем, при частых и продолжительных приступах, нарушается трофика кожи, появляются изъязвления, очаги некроза, нагноения.

Изменения кожи нередко бывают первым симптомом болезни и у подавляющего большинства больных являются ведущим диагностическим признаком. Вначале преобладает плотный отек, не оставляющий следов при

надавливании. Вскоре отечность сменяется индурацией. Кожа теряет свою складчатость, становится блестящей, напряженной. Постепенно подкожная основа атрофируется, и плотная кожа, как панцырь, стягивает тело больного. Лицо становится малоподвижным, маскообразным, с истонченными носом и губами; ротовая щель узкая, вокруг рта глубокие морщины («малый», «кисетный» рот); веки также истончаются, смыкание их нередко затруднено; на коже лба могут быть изменения в виде «сабельного удара» (рис. 64).

Пальцы рук «муляжные», движения в суставах ограничены из-за резкого натяжения кожи. В последующем может развиваться выраженная деформация кистей – так называемая склеродактилия. Возможны изменения кожи и других участков тела. (В зависимости от формы и течения системной склеродермии изменения кожи долго могут оставаться на стадии плотного отека и индурации кистей или быстро приобретать диффузный распространенный характер с нарушением трофики, пигментации, появлением телеангиэктазий.)

Нередко изменены ногти (исчерченность, ломкость). Волосы становятся тусклыми, ломкими, часто редуют. В связи с сухостью слизистых оболочек развивается конъюнктивит, кератит, фарингит, ринит и т. д.

Мышцы вследствие интерстициального фиброзного миозита гипотрофируются, сила их резко снижается. Иногда в них отмечаются участки уплотнения. Изменения мышц могут быть настолько выраженными (с участками некроза, распространенным склерозом), что заболевание протекает с клиническими проявлениями, присущими полимиозиту.

Характерным для системной склеродермии является кальциноз мягких тканей (подкожной основы, реже – мышц). Очаги обызвествления чаще локализуются в области пальцев рук и в околосуставной ткани (синдром Тибьержа – Вейссенбаха).

Поражение суставов, наблюдаемое у большинства больных, нередко является первым проявлением болезни. Наряду с полиартралгией и

тугоподвижностью может развиваться острый полиартрит с экссудативно-пролиферативными изменениями. Но анкилозы и значительные разрушения суставных концов костей не наблюдаются. В развитии тугоподвижности и деформации суставов решающую роль играет поражение околосуставных тканей, мышечного аппарата сустава.

Характерным для системной склеродермии является остеолиз ногтевых фаланг, приводящий к укорочению и деформации пальцев (рис. 65). Остеолиз наступает вследствие сосудисто-трофических нарушений.

Симптомы поражения сердца часто занимают ведущее место в клинической картине заболевания. Наиболее характерно развитие кардиосклероза (диффузного или ограниченного). Венечные артерии не поражаются. Отмечается увеличение размеров сердца, глухость тонов, нарушение ритма и проводимости. Крупноочаговый фиброз иногда обуславливает инфарктоподобные изменения ЭКГ. Прогрессирование кардиосклероза приводит к развитию недостаточности сердца, плохо поддающейся лечению.

Поражение эндокарда может привести к формированию порока сердца (чаще митрального). Перикардит развивается редко и клинически выявляется в единичных случаях.

При системной склеродермии наблюдается поражение мелких сосудов (микроангиопатия), обуславливающее расстройства микроциркуляции с характерными симптомами (как периферическими, так и висцеральными): изъязвления, гангрена, ишемия внутренних органов, гипертензия в сосудах малого круга кровообращения и пр.

Часто в патологический процесс вовлекаются легкие. Постепенно развивается пневмосклероз (преимущественно в базальных отделах), иногда в сочетании с фиброзом плевры.

Вначале клинические проявления пневмосклероза незначительны, нередко им предшествуют рентгенологически выявляемые изменения. Но

постепенно развивается одышка, появляется сухой кашель, боль в груди. При обследовании легких выявляются участки укорочения перкуторного звука, жесткое дыхание (иногда чередующееся с участками ослабленного) и мелкопузырчатые хрипы. Распространенный пневмосклероз может способствовать образованию кист, развитию пневмонии, абсцедированию. Субплеврально расположенные кисты склонны к разрывам с возникновением пневмоторакса. Рентгенологически вначале отмечается усиление легочного рисунка, в последующем – деформация его, грубая тяжистость, полостные изменения. С распространением патологических изменений в легких нарастает недостаточность дыхания (по рестриктивному типу), которая в поздних стадиях приобретает черты тяжелой легочно-сердечной недостаточности.

Из органов пищеварительной системы в первую очередь поражается пищевод. Вследствие изменений его слизистой и мышечной оболочек нарушается глотание, появляются боль за грудиной, отрыжка, изжога (симптомы рефлюксэзофагита). Рентгенологически определяется расширение верхней и средней трети пищевода, сужение нижней трети, замедление пассажа, забрасывание содержимого желудка. Поражение двенадцатиперстной кишки протекает с явлениями дуоденостаза и нередко сочетается с вторичным хроническим панкреатитом. При преимущественных изменениях в тонкой кишке наблюдаются понос, метеоризм, боль вокруг пупка. Иногда развивается синдром мальабсорбции. При поражении толстой кишки часто возникает упорный запор. Печень нередко увеличена, уплотнена, малочувствительна при пальпации, функции ее нарушены сравнительно незначительно.

Изменения в почках возникают на разных этапах заболевания. При выраженной активности, подостром и остром вариантах может развиваться истинная склеродермическая почка (артериит почечных сосудов, некроз коркового вещества) с явлениями бурно нарастающей острой

недостаточности почек. При хроническом течении развивается гломерулонефрит с артериальной гипертензией и нарушением азотовыделительной функции в финале заболевания. Иногда изменения в почках носят субклинический характер (преходящий мочевого синдром).

Поражение нервной системы проявляется нарушением кожной чувствительности, болезненностью по ходу нервных стволов, явлениями полиневрита, особенно выраженными при остром и подостром течении заболевания. У больных часто отмечается раздражительность, нарушение сна.

При исследовании крови иногда наблюдается умеренная гипохромная анемия, незначительный лейкоцитоз или лейкопения, увеличение СОЭ. Характерны увеличение содержания аг- и γ-глобулинов, фибриногена, появление С-реактивного протеина, положительная дифениламиновая проба. Иммунные нарушения проявляются повышенными титрами антинуклеарного, ревматоидного факторов, увеличением содержания иммуноглобулинов. Эти изменения коррелируют с тяжестью течения системной склеродермии. Показателем степени нарушения метаболизма коллагена и в некоторой степени активности заболевания является повышение уровня гликозаминогликанов и оксипролина в крови и моче. При изучении коагулограммы нередко, особенно при поражении почек, отмечается склонность к гиперкоагуляции.

Особенности течения

Различают три варианта течения системной склеродермии.

Острое течение характеризуется бурными клиническими проявлениями с развитием тяжелых висцеральных поражений, особенно почек, что в большинстве случаев и обуславливает летальный исход.

При подостром течении вначале доминируют изменения кожи, полиартрит, часто протекающий по типу ревматоидного, но вскоре присоединяется поражение внутренних органов (интерстициальная пневмония и базальный пневмосклероз, кардиосклероз, эзофагит, энтерит, гломерулонефрит, иногда полисерозит). Течение заболевания тяжелое, сопровождающееся значительным похуданием, нередко развитием в ближайшие 1–2 года декомпенсации жизненно важных органов (прогрессирующая недостаточность сердца, легочно-сердечная недостаточность, хроническая недостаточность почек и др.).

Для острого и подострого вариантов характерна выраженность иммунных нарушений.

Хроническое течение характеризуется медленным нарастанием клинических явлений, в первую очередь синдрома Рейно и связанных с ним трофических расстройств. Нередко прогрессирующие изменения кожи, мышц, околоуставных тканей приводят к контрактурам. На более поздних этапах могут развиваться остеолит, кальциноз, медленно прогрессирующее поражение внутренних органов (пищевода, легких, сердца, кишок и др.). Симптомы поражения почек вначале, как правило, отсутствуют и появляются через много лет после начала заболевания. В анализах крови изменений нет, либо отмечаются нерезкое увеличение СОЭ, умеренная гипергаммаглобулинемия.

Анализ течения системной склеродермии позволил выделить отдельные клинические формы ее.

Первая форма характеризуется прогрессирующим системным склерозом с симметричным поражением кожи конечностей, лица, туловища; ранним поражением пищевода, легких, сердца, почек, кишок.

Вторая форма (CREST-синдром) – сочетание кальциноза, синдрома Рейно, поражения пищевода, склеродактилии и телеангиэктазий (название

синдрома образовано первыми буквами названий составляющих его симптомов).

Кроме этих двух форм выделяют переходной синдром, который включает склеродерматомиозит (сочетание склеродермии и полимиозита) и смешанное соединительно-тканное поражение (синдром Рейно, артралгия, миопатия, отек кистей, склеродактилия, изменения в легких, лейкопения и другие симптомы).

Выделяют три степени активности процесса.

При активности I (минимальной) степени показатели лабораторных исследований нормальные, нарушения иммунного статуса не выявляются. В клинике превалируют вазомоторные и дистрофические процессы; склеротические изменения выражены умеренно, прогрессируют медленно.

Для активности II степени характерны увеличение СОЭ, положительная дифениламиновая реакция, появление С-реактивного протеина, повышение содержания аг- и γ -глобулинов, иммуноглобулинов, оксипролина и гликозаминогликанов. В клинике преобладают прогрессирующие склеротические процессы.

Активность III степени – СОЭ выше 35 мм/ч; высокие показатели воспалительной активности; гиперглобулинемия (за счет α_2 - и γ -глобулинов); повышение содержания иммуноглобулинов; наличие антинуклеарных факторов, часторевматоидного фактора, иногда – LE-клеток; высокие показатели оксипролина и гликозаминогликанов. Клиническая картина соответствует острому или подострому варианту течения заболевания.

Диагноз системной склеродермии на ранних этапах ее развития представляет значительные трудности. Наиболее часто первыми проявлениями заболевания являются следующие: 1) синдром Рейно; 2) поражение суставов; 3) поражение кожи (плотный отек); 4) поражения внутренних органов (в первую очередь пищевода, сердца); 5) трофические нарушения кожи; 6) лихорадка. Сочетание симптомов, обозначенных.

цифрами 1 и 2 или 3 и 2, настораживает в отношении возможности системной склеродермии («сигнальное» значение); сочетания 1, 2 и 3; 1, 2 и 4; 3 и 4 делают диагноз достоверным.

Начало заболевания в большинстве случаев постепенное, редкоострое. Для ранней диагностики наряду с целенаправленными лабораторными и инструментальными исследованиями (рентгенологическое исследование легких, желудка и кишок, электрокардиография, эхокардиография и др.) прибегают, при необходимости, к биопсии кожи. При гистологическом исследовании биоптата выявляют атрофию эпидермиса, сглаженность сосочков, мукоидное набухание дермы, фибриноидные изменения коллагеновых волокон; склероз, гиалиноз участков дермы, пролиферацию и мукоидное набухание внутренней оболочки сосудов. Следует помнить, что каждый случай синдрома Рейно подлежит обследованию для исключения системной склеродермии. Учитывают возраст и пол; связь появления заболевания с охлаждением; наличие стойкого увеличения СОЭ при неизмененных других показателях крови; гипергаммаглобулинемию.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз системной склеродермии, протекающей с преимущественным поражением кожи, следует проводить со склеродермой Бушке, линейной склеродермией, атрофическим акродерматитом, трофическими язвами голени.

Необходима также дифференциация с другими диффузными болезнями соединительной ткани.

От ревматоидного артрита системная склеродермия отличается менее выраженными экссудативными явлениями в суставах, отсутствием рентгенологических признаков поражения костей, превалированием околосуставных изменений над суставными.

Определенные трудности могут возникнуть при разграничении склеродермии и дерматомиозита, для которого характерны тяжелая миопатия, своеобразное поражение кожи лица с параорбитальными отеками, редкость висцеральных поражений.

Чрезвычайно труден дифференциальный диагноз в случае преобладания поражения внутренних органов над периферическими симптомами (отсутствие характерных изменений кожи, синдрома Рейно и т. д.). При таких вариантах трудно отличить «склеродермическое сердце» от постмиокардитического кардиосклероза, хронического миокардита; поражение легких – от хронической пневмонии, постпневмонического пневмосклероза и т. д.

Необходимо тщательно, целенаправленно обследовать больного для выявления скрытых, но характерных симптомов. В таких случаях целесообразно прибегать к биопсии кожи, даже если нет видимых изменений ее.

Выявление дисфагии требует исключения рака пищевода или кардиального отдела желудка. Необходимо помнить о возможном развитии симптомов склеродермии при злокачественных опухолях различной локализации. Клинически это проявляется индуративными изменениями кожи, прогрессирующим поражением околосуставных тканей с развитием контрактур, иногда с высокими лабораторными показателями активности. Однако синдром Рейно и характерные для системной склеродермии поражения внутренних органов не отмечаются.

Прогноз всегда серьезен, особенно при остром и подостром течении заболевания. Отягощает прогноз поражение внутренних органов, в первую очередь почек и сердца. При хроническом течении прогноз неблагоприятен в отношении трудоспособности. В период ремиссии необходимо трудоустройство с предоставлением работы, не связанной с переохлаждением, значительными физическими нагрузками, контактом с

химическими веществами (кремнием, пестицидами). В зависимости от специальности таким больным часто устанавливают инвалидность III группы. При генерализации процесса и утрате трудоспособности больным устанавливают инвалидность II группы; при тяжелых поражениях кожи, выраженных контрактурах, влекущих за собой потерю способности к самообслуживанию, – инвалидность I группы.

Тактика ведения

Лечение. При хроническом, медленно прогрессирующем варианте с ограниченным поражением кожи, вазоспастическим синдромом, активностью I степени лечение направлено на улучшение трофики и микроциркуляции. Часто назначают препараты никотиновой кислоты: никотинамид по 1–2–4 мл 2,5 % раствора внутримышечно, никошпан по 3–4 табл. в день, ксантинола никотинат (компламин) по 3–6 табл. в день и др. Для улучшения микроциркуляции назначают пентоксифиллин (трентал), гризеофульвин, андекалин, АТФ, гепарин, реополиглюкин.

Из препаратов, стимулирующих тканевые процессы, наиболее часто применяют лидазу (64–128 У Е под кожу или методом фонофореза), ронидазу (аппликации или фонофорез), унитиол (5 мл 5 % раствора внутримышечно), димексид (50 % раствор нанести на пораженные участки кожи, можно в комбинации с никотиновой кислотой, салицилатами, гепарином и др.), аевит (по 1 капсуле в день), витамины группы В.

При полиартралгии, незначительных изменениях лабораторных показателей иногда назначают нестероидные противовоспалительные средства (бутадион – 0.45 г. в день, индометацин – 75–100 мг в день и пр.).

Производные 4-аминохинолина (хингамин, гидроксихлорохин) входят в состав комплексного лечения при любых формах системной склеродермии.

При тенденции к распространению склеротического поражения кожи назначают пеницилламин (300–600 мг в день). Пеницилламин при длительном применении препятствует развитию фиброза, вызывает распад коллагена и др. Принимать его следует не менее 2 лет, а эффективность оценивать не раньше чем через 2–2,5 месяца от начала лечения. Чем раньше начато лечение пеницилламином, тем лучше результат. Следует помнить, что 20–25 % больных не могут длительно принимать препарат из-за развития диспепсических явлений. Менее выражено влияние пеницилламина на патологические процессы во внутренних органах.

Пеницилламин целесообразно сочетать с преднизолоном или нестероидными противовоспалительными средствами (в зависимости от степени активности процесса). При таком сочетании можно добиться большего эффекта при меньших дозах каждого препарата (пеницилламин – 250 – 300 мг, преднизолон – 5–10 мг или пресоцил – 4–6 г в день, или индометацин – 50–75 мг в день и пр.). При этом уменьшается также выраженность побочных реакций.

На фоне приема пеницилламина проводят повторные курсы лечения препаратами, улучшающими трофику тканей, микроциркуляцию, витаминами группы В (в первую очередь пиридоксином).

При активности процесса II – III степени, прогрессирующих висцеропатиях необходимо назначать глюкокортикостероиды, в первую очередь преднизолон. Доза определяется клинической картиной и выраженностью иммунных нарушений, но обычно не превышает 50–60 мг в день. По достижении терапевтического эффекта дозу преднизолона снижают медленно (на 1,25–2,5 мг в 8–10 дней) до поддерживающей (10–15 мг).

При остром (подостром) течении заболевания, активности II–III, III степени, при значительной выраженности иммунных процессов назначают

иммунодепрессанты: азатиоприн (100–200 мг в день), хлорбутин (10–15 мг в день) и др. Основными показаниями к иммунодепрессивной терапии являются неэффективность гликостероидов, поражение почек.

При нарастающей недостаточности почек дозу преднизолона и иммунодепрессантов уменьшают, а иногда – отменяют их.

При поражении сердца наряду с преднизолоном, хингамином, препаратами, улучшающими микроциркуляцию, назначают анаболические стероиды (метандростенолон – 15 мг в день, ретаболил – 1 мл внутримышечно 1 раз в 10–12 дней и пр.), калия оротат (0,5 г 3 раза в день), рибоксин (по 2 таблетки 3 раза в день), витамины группы В. При симптомах декомпенсации – сердечные гликозиды и мочегонные. При хроническом, медленно прогрессирующем варианте системной склеродермии показано санаторно-курортное лечение (сероводородные ванны, грязевые аппликации, массаж, ЛФК).

Заключение

Прогноз при ССД остается наиболее неблагоприятным среди системных заболеваний соединительной ткани и в значительной степени зависит от клинической формы и течения заболевания. По результатам метаанализа 11 исследований, 5-летняя выживаемость больных ССД колеблется от 34 до 73% и в среднем составляет 68%. Предикторами неблагоприятного прогноза являются: диффузная форма; возраст начала болезни старше 45 лет; мужской пол; фиброз легких, легочная гипертензия, аритмия и поражение почек в первые 3 года болезни; анемия, высокая СОЭ, протеинурия в начале болезни.

Все больные ССД подлежат диспансерному наблюдению с целью оценки текущей активности болезни, для своевременного выявления органной патологии и при показаниях коррекции терапии. Врачебный осмотр осуществляется каждые 3–6 мес в зависимости от течения болезни, наличия

и выраженности висцеральных поражений. Одновременно проводятся общие и биохимические анализы крови и мочи. При повторных визитах к врачу необходимо проводить активный расспрос больного с целью оценки динамики синдрома Рейно, усиления проявлений пищевода рефлюкса, одышки, аритмии сердца и др. При осмотре пациента следует обращать внимание на распространенность и выраженность уплотнения кожи, базальной крепитации легких, на повышение артериального давления, наличие дигитальных язв и отеков. Рекомендуется исследование функции внешнего дыхания и ЭхоКГ. У больных, принимающих варфарин, следует контролировать протромбиновый индекс и международное нормализованное отношение, а при лечении циклофосфаном - исследовать общие анализы крови и мочи 1 раз в 1–3 мес.

Список литературы

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия // Ревматология: национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 447–467.
2. Champion H.C. The heart in scleroderma // Rheum. Dis. Clin. North Am. 2008. V. 34. № 1. P. 181–190.
3. Chang B., Schachna L., White B. et al. Natural history of mild/moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension in scleroderma // J. Rheumatol. 2006. V. 33. P. 269–275.
4. Denton C.P. Therapeutic targets in systemic sclerosis // Arthritis Res. Ther. 2007. V. 9. P. S6.
5. Du Bois R.M. Mechanisms of scleroderma-induced lung disease // Proc. Am. Thorac. Soc. 2007. V. 4. № 5. P. 434–438.