



Глава 113 :: Эпителиальные предраковые образования

:: Karynne O. Duncan, John K. Geisse,
David J. Leffell

Предраковыми или предзлокачественными считаются образования, отличающиеся высокой склонностью к трансформации в злокачественные опухоли. Широко обсуждается обоснованность концепции предраковых образований и путаница в терминологии.¹⁻⁴ Образования, которые обсуждаются в этой главе, способны трансформироваться в инвазивные карциномы и имеют признаки гистологической атипии эпидермиса. Здесь внимание сфокусировано лишь на предраковых образованиях из кератиноцитов. Обсуждение злокачественных и предраковых образований, формирующихся из других клеток эпителия, — меланоцитов, клеток Меркеля и придатков кожи — приведено в главах 119, 120, и 123 соответственно.

Общей чертой всех предраковых эпителиальных новообразований (табл. 113-1) является их способность к трансформации в инвазивный плоскоклеточный рак (ПКР). Эти предраковые образования и ПКР многими авторами рассматриваются как спектр заболеваний от дисплазии до инвазивной карциномы.

АКТИНИЧЕСКИЕ КЕРАТОЗЫ

Актинические кератозы (АК) — кожные неоплазии, состоящие из пролифератов цитологически аберрантных эпидермальных кератиноцитов, возникающих вследствие длительного воздействия ультрафиолетового (УФ) излучения. Концепцию предракового кератоза впервые предложил Дюбрей (Dubreuilh) в конце 1800 гг.⁵ Актинические кератозы (АК) были впервые идентифицированы под термином *сенильная кератома (keratoma senilis)* Фрейденталем (Freudenthal) в 1926 году.⁶ В 1958 году Пинкус (Pinkus) подробнее описал эти очаги и предложил термин *актинический кератоз*.⁷ Такие очаги называют также *солнечными кератозами* и *сенильными кератозами*. *Актинический кератоз* буквально означает гипертрофию роговой (кератотической-kerat-) ткани, индуцированную световым лучом (aktis) предположительно ультрафиолетового спектра. АК рассматриваются в качестве предраковых образований, потенци-

АКТИНИЧЕСКИЕ КЕРАТОЗЫ: КРАТКИЙ ОБЗОР

- Предраковые состояния от фотоповреждения кожи до плоскоклеточного рака (ПКР).
- Мощные предикторы последующего развития немеланомного рака кожи и меланомы.
- Факторы риска включают индивидуальную чувствительность, совокупную дозу ультрафиолетового (УФ) облучения, иммунодепрессию, предшествующий анамнез рака кожи, генетические синдромы.
- Длительное и кумулятивное облучение ультрафиолетовой радиацией — наиболее важный фактор, способствующий развитию актинических кератозов (АК).
- Риск злокачественной трансформации АК в ПКР варьирует от 1% до 20%.
- Течение АК непредсказуемо, и хотя оно нередко симптоматическое, при отсутствии лечения АК могут трансформироваться в ПКР.
- Методы лечения включают криотерапию, кюретаж с или без электрохирургии, бритвенную эксцизию, топические средства и фотодинамическую терапию.

ально трансформирующихся в ПКР. Однако в последние годы предпринимались попытки пересмотреть это представление и отнести АК к злокачественным новообразованиям, поскольку они по существу представляют собой интраэпителиальный ПКР на ранней стадии развития. Хотя АК превращаются в ПКР не во всех случаях, они являются инициальными образованиями, которые могут прогрессировать в ПКР. Эта концепция о прогрессировании аналогична представлениям о раке

ТАБЛИЦА 113-1

Предраковые новообразования из кератиноцитов

- Актинические кератозы (АК)
- Мышьяковые кератозы (МК)
- Термические кератозы (ТК)
- Углеводородные кератозы (УК)
- Кератозы вследствие хронического облучения (ХРК)
- Реактивные кератозы (РК)
- ПУВА-кератозы
- Вирусные кератозы
 - Бовеноидный папулез (БП)
 - Верруциформная эпидермодисплазия (ВЭ)
- Болезнь Бовена (ББ) или плоскоклеточный рак (ПКР) *in situ*
- Предраковые новообразования нижних отделов прямой кишки и мочевого тракта
 - Интраэпителиальная неоплазия вульвы (ИНВ)
 - Интраэпителиальная неоплазия анальная (ИНА) и перианальная (ИНПА)
 - Интраэпителиальная неоплазия пениса (ИНП)
- Потенциально злокачественные заболевания ротовой полости
 - Лейкоплакия
 - Эритроплакия

ПУВА = терапия с использованием псоралена и УФА-излучения.

шейки матки, при котором цервикальная интраэпителиальная неоплазия рассматривается в качестве инициального, «предракового» процесса.⁸

АК являются клинически значимыми образованиями не только из-за их возможности превращения в ПКР, но и из-за того, что они являются мощными предикторами последующего возникновения меланомы или немеланомного рака кожи (НМРК).⁹⁻¹¹ Учитывая растущую заболеваемость и распространенность меланомы и НМРК (что обсуждается в главах 114, 115, 123 и 124), индивидуумы с АК являются непосредственными кандидатами для тщательного лонгитюдного наблюдения в целях профилактики малигнизации кожи и раннего терапевтического вмешательства.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В совместном проекте Американской академии дерматологии (AAD) и Общества исследовательской дерматологии (SID) сообщалось, что в 2004 году частота случаев АК в Соединенных Штатах составила 39,5 миллионов, ежегодные затраты оценивались в 1,04 миллиона долларов, АК явились причиной 10% всех посещений дерматологов.¹² АК являются второй по частоте причиной посещений дерматолога, уступая только вульгарному акне, и, по оценкам, присутствуют почти у всех людей старше 80 лет.¹³

Выявлен целый ряд факторов риска АК. Двумя основными являются индивидуальная предрасположенность и кумулятивное действие УФ облучения (табл. 113-2). Одним из наиболее важных факторов чувствительности является возраст, так как все эпидемио-

ТАБЛИЦА 113-2

Факторы риска актинических кератозов

- Индивидуальная предрасположенность
 - Пожилой возраст
 - Мужской пол
 - Светлая кожа, которая легко обгорает на солнце и подвержена образованию веснушек
 - Русые или рыжие волосы
 - Светлые глаза
- Кумулятивное (накопительное) воздействие ультрафиолетового излучения
- Иммуносупрессия
- Актинические кератозы или другие формы рака кожи в анамнезе
- Генетические синдромы
 - Пигментная ксеродерма
 - Синдром Блума
 - Синдром Ротмунда-Томсона

логические исследования показывают, что распространенность АК повышается с возрастом: у европейцев от 10% в возрасте 20–29 лет до 80% в возрасте 60–69 лет. В большинстве эпидемиологических исследований обнаружено, что у мужчин АК развиваются чаще, чем у женщин, что, по-видимому, может быть следствием суммарно большего солнечного облучения, получаемого мужчинами.¹⁴ Это гендерное различие более выражено в молодых возрастных группах. Другие индивидуальные факторы риска включают фенотип со светлой кожей, на которой легко образуются солнечные ожоги и плохо ложится загар, а также высокая склонность к образованию веснушек; голубые или светлые глаза; рыжие или русые волосы.¹⁴ Еще одним индивидуальным фактором риска является иммуносупрессия, так как хорошо известно, что пациенты, перенесшие трансплантацию органов, находятся в группе повышенного риска развития АК и ПКР.¹⁵⁻¹⁸ Кроме того, риск развития АК повышен у людей с некоторыми генетическими синдромами, в частности альбинизмом и пигментной ксеродермой и, возможно, синдромами Ротмунда-Томсона и Блума.

Кумулятивное воздействие УФ-излучения, включая солярий, представляет собой второй основной фактор риска развития АК. Доказательством того, что воздействие солнца играет роль в развитии АК, является тот факт, что более 80% всех АК расположены на участках тела, естественным образом подверженных солнечному облучению, например, на голове, шее, предплечьях, тыльной стороне кистей.¹⁴ Параметры, которые влияют на кумулятивный объем УФ-облучения, включают возраст, пол, профессиональную деятельность, рекреационную активность, место жительства. Как указывалось выше, чем старше человек, тем выше вероятность развития АК, а соответственно, тем выше кумулятивное действие УФ-излучения. Значимым оказывается возраст, в котором человек получает наибольший объем и подвергается наиболее интенсивному УФ-облучению, т.е. такое воздействие в детстве, очевидно, является более опасным. Согласно данным австралийских исследований, у британских иммигрантов, переехавших в Австралию до 20 лет, в молодости АК развивался реже, чем

у европеоидов, родившихся в Австралии, однако в старшем возрасте частота АК была одинаковой. У британских иммигрантов, переехавших в Австралию после 20 лет, никогда не отмечается такая же частота АК, как у родившихся в Австралии или у иммигрантов из Британии, переехавших в молодом возрасте.¹⁹

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Хотя генетические и средовые факторы могут играть роль в развитии АК и ПКР, длительное время считается, что наиболее значимым фактором, способствующим их возникновению, является УФ-облучение, прежде всего, солнечное. УФ-облучение опосредует развитие АК, и в конечном счете ПКР, за счет двух механизмов: во-первых, оно вызывает мутации клеточной ДНК, которые, если не репарируются, приводят к неконтролируемому росту и образованию опухолей; во-вторых, оно оказывает иммуносупрессивное действие, мешающее отторжению опухоли²⁰ (см. главы 109, 110, 112).

Центральную роль в инициировании АК и их превращении в ПКР играют индуцированные УФ-облучением мутации гена-супрессора опухолевого роста *p53* (рис. 113-1; см. главу 112). Множественные индуцированные УФ излучением повреждения клеток кожи запускают процесс развития ПКР, который начинается с фототравмы кожи, прогрессирующей в АК, в конечном счете трансформирующихся в ПКР. АК на травмированной светом коже представляет собой распространяющиеся клоны генетически измененных, мутировавших клеток, которым удалось избежать апоптоза, ускользнуть из-под иммунологического надзора и продолжить пролиферировать и развиваться в клинически выраженные предраковые образования.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Типичный пациент с АК — это больной пожилого возраста со светлой кожей и светлыми глазами, со значительной инсоляцией в анамнезе, у которого на коже легко образуются солнечные ожоги и веснушки, загар ложится плохо, а при осмотре наблюдается выраженный соларный эластоз (рис. 113-2). АК может наблюдаться и у более молодых людей, если они были в течение жизни подвержены длительной инсоляции. 80% АК обнаруживаются на участках тела, легко доступных для солнца, например, на голове, шее, предплечьях, тыльных поверхностях кистей. Типичные проявления включают зуд, жжение или жгучую боль, кровотечение, образование корки. Типичные элементы при АК, иногда обозначаемые как *эритематозные АК*, обычно представлены 2–6 мм эритематозными, плоскими, шероховатыми или шелушащимися папулами. Обычно они лучше определяются на ощупь, нежели визуально. Высыпания при АК могут варьировать по размеру и иногда достигают нескольких сантиметров в диаметре. Чаще всего они обнаруживаются на фоне фототравмы кожи или солнечной геродермии с особенно выраженными соларным эластозом, диспигментацией, желтушным окрашиванием, эфелидами, телеангиэктазиями и дряблостью

Клональная экспансия в эпителии гена *p53*, мутировавшего под воздействием УФ-излучения

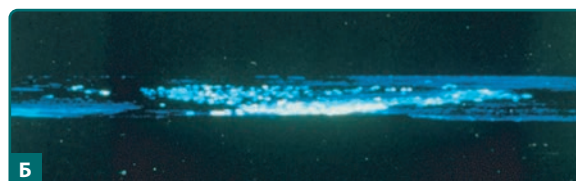
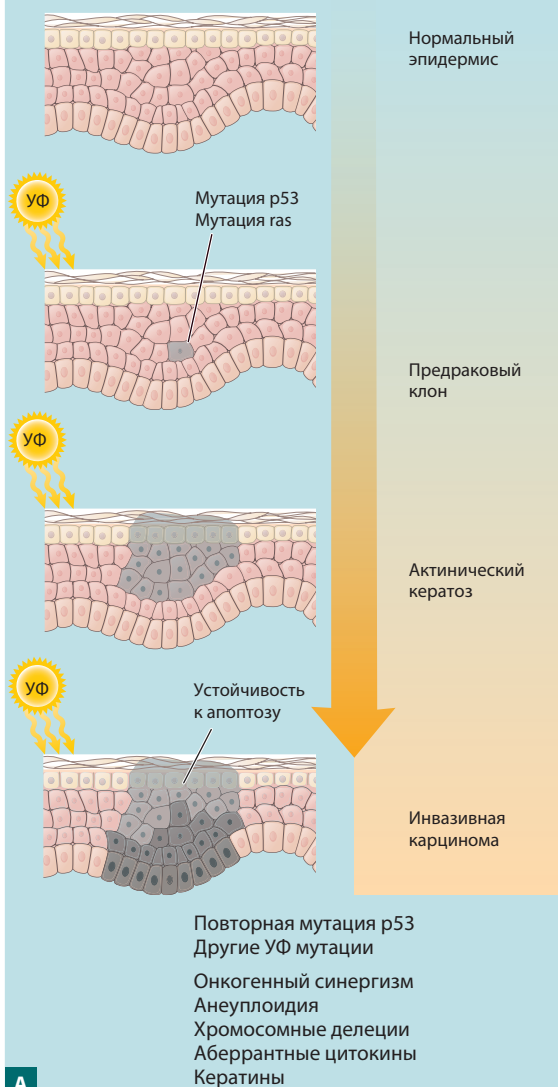


Рисунок 113-1 А. Развитие в эпителии клональной экспансии мутировавшего под воздействием ультрафиолетового (УФ) излучения гена *p53*. Согласно многостадийной модели канцерогенеза, индуцированные УФ-излучением мутации дают селективное преимущество роста над окружающими клетками, что приводит к клональной экспансии (адаптировано по Grossman D, Leffell DJ: The molecular basis of nonmelanoma skin cancer. *Arch Dermatol* 133:1263, 1997). Б. Конфокальная микроскопия позволяет выявить индуцированную УФ-излучением экспансию клона атипичных кератиноцитов в коже, поврежденной солнцем (по Jonason et al: Frequent clones of *p53*-mutated keratinocytes in normal human skin. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:1402, 1996, с разрешения автора).

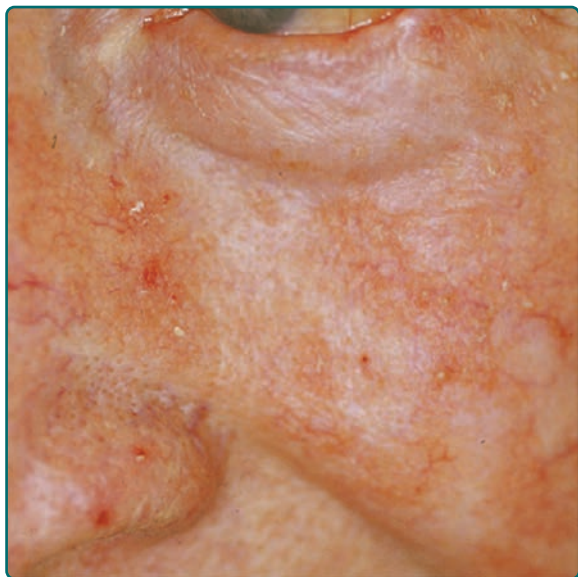


Рисунок 113-2 Тяжелая солнечная травма лица, проявляющаяся телеангиоэктазиями, а также актиническим кератозом на различных стадиях развития (плоские, розовые пятна и гиперкератотические папулы).

кожи. Иногда количество элементов АК так велико, а их влияние настолько выражено, что они напоминают воспалительную сыпь.

Наряду с типичным эритематозным АК существует еще несколько клинических подтипов (табл. 113-3). Гипертрофический АК (ГАК) представлен более толстыми, шелушащимися, шершавыми папулами или бляшками телесного цвета, серыми или эритематозными (рис. 113-3 А). ГАК может возникать на любом подверженном инсоляции участке, однако чаще развивается на тыле кистей, предплечьях и голове. Типичный эритематозный АК может прогрессировать в ГАК. Иногда трудно клинически отличить ГАК от ПКР, и требуется проведение биопсии. Биопсии следует брать на достаточно глубоком уровне, чтобы можно было оценить степень пролиферации кератиноцитов в дерме и установить однозначный гистологический диагноз. Индурация, боль и изъязвление являются ключевыми признаками трансформации АК в ПКР.

Кожный рог, или *cornu cutaneum*, относится к реактивным процессам, и не является собственно разновидностью высыпаний (рис. 113-4). Что касается связи с АК,

ТАБЛИЦА 113-3

Клинические и гистологические варианты актинических кератозов

Клинические варианты актинических кератозов (АК)

- Эритематозный АК
- Воспаленный АК
- Гипертрофический АК
- Кожный рог
- Актинический хейлит
- Пигментированный АК
- Распространяющийся пигментированный АК
- Проллиферативный АК
- АК конъюнктивы

Гистологические варианты актинических кератозов

- Воспаленный АК
- Гипертрофический АК
- Кожный рог
- Атрофический АК
- Бовеноидный АК
- Пигментированный АК
- Проллиферативный АК
- Лихеноидный АК
- Акантолитический АК
- Прозрачноклеточный АК

то кожный рог является вариантом ГАК, при котором образуется конический гипертрофический выступ, возвышающийся из эритематозного или имеющего окраску кожи папулезного основания. Классические определения кожного рога указывают, что его высота составляет как минимум половину максимального диаметра. В общей сложности в 38–40% всех случаев кожного рога речь идет об АК.²¹ Патологий, которые приводят к образованию кожного рога, может быть несколько, в том числе АК, ПКР, себорейный кератоз, нитевидная вульгарная бородавка, трихилеммома или кератоаканнома.

Актинический хейлит представляет собой сливающийся АК губ, чаще нижней губы (рис. 113-5). Губы при этом состоянии краснеют, шелушатся и трескаются, а временами на них появляются эрозии или трещины. Граница каймы губ часто нечеткая, также могут наблюдаться фокальный гиперкератоз и лейкоплакия. Пациенты с этим состоянием часто жалуются на постоянную сухость и растрескивание губ; соответственно во всех случаях, когда пожилые люди высказывают подобные жалобы, необходимо исключать актинический хейлит.

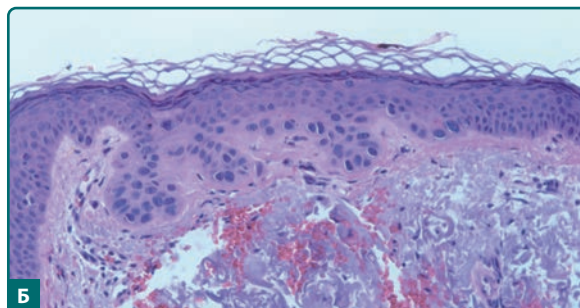


Рисунок 113-3 А. Тяжелая солнечная травма тыла кисти, представленная гипертрофическим актиническим кератозом и обыкновенным актиническим кератозом. Б. Гистологический препарат актинического кератоза, на котором видны атипичные клетки вдоль базального слоя с неизмененным эпителием.



Рисунок 113-4 А. Кожный рог ушной раковины. Только биопсия может показать, идет ли речь об актиническом кератозе или плоскоклеточном раке. Б. Кожный рог щеки.



Рисунок 113-5 Актинический хейлит нижней губы у молодого мужчины-моряка. Пациент в группе риска развития плоскоклеточного рака губы. Профилактическое лечение актинического хейлита может включать лазерную терапию, криохирургию и топическую терапию.

При стойких изъязвлениях или участках индурации на губах, для исключения ПКР требуется биопсия.

ПРОГНОЗ И ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Прогноз АК включает персистенцию, регресс или злокачественную трансформацию в инвазивный ПКР. Он может персистировать, подвергнуться обратному развитию или злокачественной трансформации в инвазивный ПКР. Невозможно заранее предсказать путь развития АК в каждом конкретном случае. Относительный риск прогрессирования в ПКР зависит от факторов, связанных с самим АК: длительности персистирования АК и исходного количества элементов АК на коже.

Кроме того, риск ПКР растет по мере увеличения дозы УФ-облучения, а также в соответствии с определенными особенностями пациента, например степенью иммуносупрессии. Berhane и соав. наблюдали, что перед прогрессированием АК в ПКР он может клинически стать болезненным и воспаленным. Гистологическое исследование таких клинически воспаленных АК выявило фактическое присутствие явного ПКР в 50% случаев.³¹ Таким образом, боль и воспаление в очаге АК может быть маркером его прогрессии в ПКР.

В нескольких исследованиях предпринимались попытки определения риска прогрессирования АК в ПКР, однако результаты большинства из них в том или ином отношении недостаточно точны. По данным литературы, риск трансформации АК в ПКР варьирует в пределах 1–20%.^{32,33} В обзоре Glogau, объединившем результаты пяти клинических исследований, проведенных между 1988 и 1998 гг., установлено, что риск прогрессирования АК в ПКР для отдельных образований находится в пределах 0,025–16% в год.³⁴ Экстраполяция данных этих клинических исследований с вычислением среднего показателя позволяет вычислить риск прогрессирования АК в ПКР, который составляет приблизительно 8%.³⁴ Согласно данным последнего исследования Criscione и соавт. риск трансформации АК в первичный ПКР (инвазивный или *in situ*) составляет 0,60% в течение года и 2,57% в течение четырех лет.³⁵

Риск злокачественной трансформации также можно оценить по доле ПКР, который развивается из ранее существовавшего АК. В нескольких исследованиях такая цель ставилась при гистологическом изучении образцов инвазивного ПКР и установления процента случаев, в которых обнаруживался ассоциированный или сопутствующий АК. Ассоциированный АК был обнаружен на периферии или в пределах ПКР в 60%,³² 82,4%,³⁶ 97%,³⁷ 97,2%³⁸ и 100%³⁹ случаев. Было проведено лишь

одно проспективное исследование, в котором изучались гистологические образцы от всех больных ПКР, которых авторы лечили в течение года. Они обнаружили прилежащие к гистологически верифицированному ПКР образования по типу АК в 72% случаев.⁴⁰ Недавнее клиническое испытание группы VATTC, проведенное Crisipone и соав. в 2009 году, показало, что большинство первичных очагов ПКР (65%) и, что интересно, 36% всех первичных очагов БКР возникли в пределах ранее клинически диагностированного АК.³⁵ Тот факт, что значительное число первоначально клинически диагностированных очагов АК при последующем контроле были определены как БКР, соответствует риску прогрессии 0,48% в первый год и 1,56% на 4-й год. Авторы указали на отсутствие ясности по поводу того, действительно ли первоначально идентифицированные АК развились в БКР (о таком явлении ранее никогда не сообщалось), или очаги БКР были первоначально ошибочно идентифицированы как АК. Мы должны предположить последний вариант, поскольку очаги БКР развиваются из фолликулярных зародышевых клеток и отличаются от очагов АК/ПКР.⁴¹

Однако авторы пришли к заключению, что имеется почти линейное возрастание риска прогрессии клинически диагностированных АК в ПКР или БКР на 4-й год, что свидетельствует о значительной роли АК в общей нагрузке кератиноцитарных карцином, в том числе как важного маркера развития НМРК.³⁵

Спонтанный регресс АК невозможно предсказать ни для одного из видов новообразований.^{35,42,43} В одном исследовании было показано, что до 25% случаев АК оставались в ремиссии более года, особенно если в течение этого периода инсоляция была ограничена.⁴⁴ В другом исследовании было выявлено, что АК в большей степени регрессировал у тех, кто постоянно использовал солнцезащитные средства.²⁹ В исследованиях группы VATTC 2009 года сообщалось, что при клиническом контроле очагов АК через год и 5 лет не было обнаружено 55% и 70% очагов АК соответственно.³⁵ Кроме того, авторы отметили очень важный факт: подавляющее большинство очагов АК (87%), которые были идентифицированы при контроле через один год и пять лет, клинически не идентифицировались в течение как минимум одного из 6-месячных интервалов периода контроля, что указывает на периодическое появление и исчезновение АК.³⁵

Обнаружение АК означает существование длительной солнечной травмы и позволяет определить группу высокого риска развития ПКР, БКР, и в меньшей степени — меланомы.⁹⁻¹¹

Степень метастазирования ПКР, развившегося из актинического кератоза, составляет от 1–2% до 20%, что в первую очередь зависит от глубины инвазии, локализации (губы, ушные раковины и волосистая часть кожи головы являются зонами повышенного риска), дифференцировки и наличия периневральной инвазии.⁴⁵

ЛЕЧЕНИЕ

Невозможность предсказать, в каком случае АК будут персистировать, в каком — подвергнутся регрессу, а в каком превратятся в ПКР, создает ситуацию, когда лече-

ние этих образований в равной степени затруднительно. Хотя некоторые клиницисты утверждали, что из-за низкого риска злокачественной трансформации АК лечить необязательно, большинство дерматологов отстаивают ту точку зрения, что АК лечить все же следует, чтобы исключить малейший шанс прогрессирования в инвазивный ПКР.^{46,47} На основании полученных результатов, исследователи группы VATTC 2009 года пришли к выводу, что, несмотря на возможность регресса АК, могут развиваться новые очаги АК и кератиноцитарные карциномы, поэтому необходима активная терапия очагов актинического кератоза, особенно с учетом общего вклада очагов АК в онкологическую нагрузку ПКР и БКР. Терапия АК также позволяет минимизировать такие симптомы заболевания, как боль и зуд.

В настоящее время не существует единых рекомендаций или алгоритмов, позволяющих выбрать наиболее адекватное лечение, поскольку проведенные исследования значительно различаются по дизайну, исходам и времени катамнеза (рис. 113-6). Кроме того, диагноз АК, установленный по клиническим данным даже дерматологом-экспертом, может быть ошибочным.²⁷

Методы лечения АК можно объединить в две основные группы: очаговые и зональные (блок 113-1).

МЕТОДЫ ОЧАГОВОЙ ТЕРАПИИ АКТИНИЧЕСКИХ КЕРАТОЗОВ. Большинство методов очаговой терапии АК деструктивные, т. е. основаны на физическом удалении образований. Такие деструктивные методы используются для лечения АК наиболее широко.⁴⁸

КРИОХИРУРГИЯ ЖИДКИМ АЗОТОМ. Криохирургия — это чаще всего выполняемая деструктивная процедура, которая обычно проводится с помощью спрея или аппликатора с хлопковым наконечником (см. главу 246). Первое проспективное исследование степени эффективности криохирургии было проведено в 2004 году.⁴⁹

БЛОК 113-1

ЛЕЧЕНИЕ АКТИНИЧЕСКИХ КЕРАТОЗОВ

ОЧАГОВАЯ ТЕРАПИЯ

- Криотерапия жидким азотом
- Кюретаж с/без электрокаустикой
- Бритвенное иссечение

ЗОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

- Топическая
 - 5-фторурацил крем и раствор
 - 5% имиквимод крем
 - 3% диклофенак гель
- Процедурная
- Криопилинг
 - Дермабразия
 - Срединный химический пилинг
 - Глубокий химический пилинг
 - Лазерная шлифовка
 - Фотодинамическая терапия

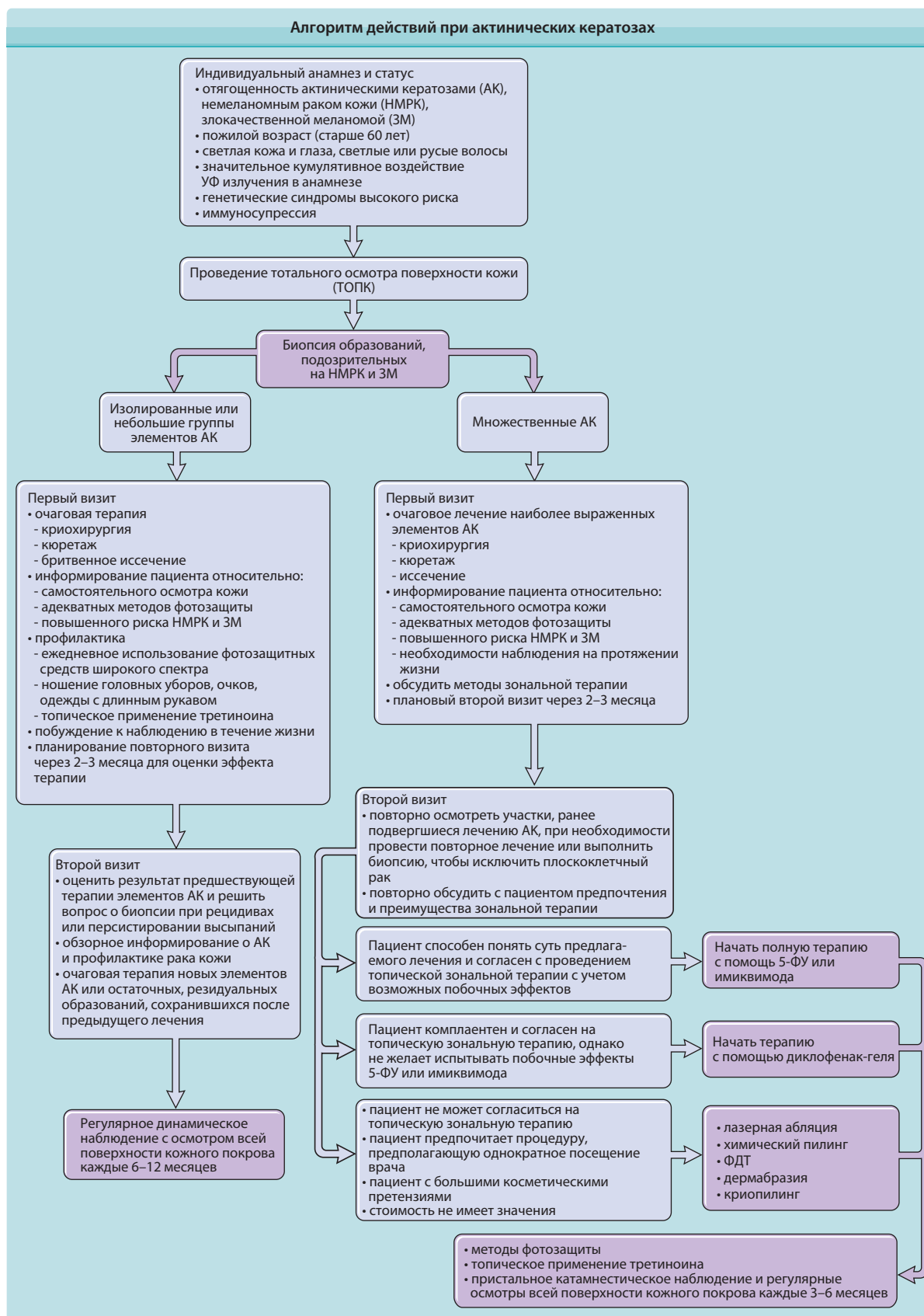


Рисунок 113-6 Алгоритм действий при актинических кератозах. 5-ФУ — 5-фторурацил; ФДТ — фотодинамическая терапия; УФ — ультрафиолетовое излучение.

Глава 157 :: Склеродермия

:: P. Moinzadeh, Christopher P. Denton,
T. Kreig, Carol M. Black

SYNOPSIS: КРАТКИЙ ОБЗОР

- Системная склеродермия (ССД) представляет собой мультисистемное заболевание, характеризующееся выраженным фиброзом, воспалением и васкулопатией.
- Патогенез этого аутоиммунного процесса остается неясным.
- Дифференциальный диагноз системной склеродермии включает тяжелые формы локализованной склеродермии, а также много других склеродермо-подобных состояний.
- Больные склеродермией разделяются на две основные группы в зависимости от распространенности склероза кожи [диффузный системный склероз и ограниченный системный склероз]. Пациенты с комбинированным синдромом характеризуются дополнительными клиническими признаками других ревматических заболеваний.
- Клинические признаки, которые присутствуют практически всегда, включают феномен Рейно и склероз кожи.
- ССД характеризуется склеротическими/фиброзными нарушениями кожи и внутренних органов (желудочно-кишечного тракта, легких, почек и сердца), которые могут привести к тяжелой дисфункции почти любой системы организма.
- Разнообразие проявлений и течения ССД требует срочной помощи различных специалистов и последующих, как минимум ежегодных профилактических осмотров.
- Несмотря на неизлечимый характер заболевания, достигнуты значительные успехи в лечении органоассоциированных осложнений ССД.

ССД чаще болеют женщины, соотношение мужчин и женщин — от 3:1 до 14:1¹⁻⁴ Возраст начала заболевания варьирует от 30 до 50 лет.⁴ У мужчин отмечено более раннее начало. Представители негроидной расы заболевают ССД раньше, чем европеоиды. Опубликованные данные о заболеваемости возросли с 0.6 до 16 на миллион человек, что также справедливо в отношении распространенности, которая возросла с 2 до 233 пациентов на 1 миллион населения в год.^{1-3,5}, что объяснялось методологическими различиями в отношении определения и подтверждения диагноза, а также периода исследования.

Смертность от ССД наивысшая среди всех аутоиммунных ревматических заболеваний, индивидуально варьирующая от расовых и этнических особенностей, давности и тяжести поражения органов, типа ССД, возраста установления диагноза, гендерных различий. Несмотря на неизлечимый характер заболевания, достигнуты значительные успехи в лечении органоассоциированных осложнений ССД.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез этого комплексного заболевания предполагает вовлечение различных типов клеток (эндотелиальных, эпителиальных, фибробластов и лимфоцитов), воздействующих друг с другом с помощью различных механизмов, зависящих от их микроокружения и ключевых медиаторов.

Клиническая гетерогенность системной склеродермии не исключает того, что у каждого отдельного пациента или среди подтипов болезни преобладают определенные патогенетические механизмы. Также, похоже, что на разных стадиях системной склеродермии сочетание механизмов различается. Кроме того, вполне вероятен генетический механизм этиопатогенеза, что находит отражение в тяжести заболевания и предрасположенности к его развитию; также высока вероятность влияния факторов окружающей среды и химических агентов в качестве триггеров заболевания.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Системная склеродермия (ССД) — это редкое, мультисистемное заболевание, в основе которого лежат аутоиммунные процессы, дисфункция эндотелиальных клеток сосудов и активация фибробластов. Заболевание характеризуется большой индивидуальной вариабельностью в выраженности поражения кожи и внутренних органов, а также в течении патологического процесса и прогнозе. Наиболее часто поражаемыми органами являются кожа, пищевод, легкие, сердце и почки.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Лучшее доказательство вклада генетических факторов в развитие системной склеродермии получено в исследованиях, которые сообщают о семейном характере заболевания, а также в исследованиях близнецовым методом. Хотя риск развития склеродермии у родственников довольно низок, относительный риск развития у родственников первой линии родства в 13 раз выше, чем в популяции.⁶ Некоторые исследования показывают, что отягощенный семейный анамнез по склеродермии

является наиболее серьезным риском, равно как и этническая принадлежность.⁶ Assassi и соавт. предполагают, что у членов семей, отягощенных по склеродермии, выявляются конкордантные специфичные для склеродермии антитела.⁷ Полное генетическое исследование хромосомной экспрессии в кожных биоптатах и циркулирующих клетках крови подтверждает мультифакторный комплексный путь развития склеродермии.⁶ Кроме того, это подтверждено сопутствующими генетическими исследованиями в контексте подхода «ген-кандидат». Наибольший успех наблюдается при генетическом анализе индивидуальных компонентов болезни, таких как профиль аутоантител. Вероятно, он генетически строго детерминирован, и это может лежать в основе взаимной специфичности характерной для системного склероза реактивности. Было показано, что способность вызывать иммунный ответ к определенным антигенам, ассоциированным с системной склеродермией, определяется гаплотипами главного комплекса гистосовместимости. Ряд исследований предполагает связь HLA-DRB1*1302, DQB0604/0605 гаплотипов и пациентов положительных на антифибриллин, в то время как HLA SRB1*0301 выявляется у пациентов с анти-полимиозитно-склеродермическими антителами (anti-Pm-Scl).⁹ По итогам множества исследований генетических маркеров выделен ряд «генов-кандидатов» (AIF-1, CD19, CD22, CD86, CTLA-4, CCL-2, CCL-5, CXCL-8, CXCR-2, IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-10, IL-13, MIF, PTPN22, TNF- α).^{6,10} Однако как и при других системных заболеваниях, по очень многим причинам возможность воспроизвести эти изначально многообещающие результаты не была доказана. Исследования генетически гомогенных популяций, включая коренное американское племя Чокто, были особенно информа-

тивны. Интересно, что некоторые связи очень вероятны с точки зрения молекулярного патогенеза. Вероятно, эпистаз и эффект многочисленных модификационных генов не позволяют получить простые генетические связи при системной склеродермии, как и при других системных заболеваниях.¹¹

ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ

Получены убедительные доказательства воспалительных изменений кожи и легких при системной склеродермии. Один из примеров — присутствие высокоспецифичных патогномоничных аутоантител. Обобщение приведено в табл. 157-1. Первичные воспалительные инфильтраты пораженных участков кожи преимущественно представлены клетками моноцитарного ряда¹³ (Т-клетки, макрофаги, В-клетки и тучные клетки). В дальнейшем преобладают Т-лимфоциты, они выявляются как в пораженных органах, так и в циркуляторном русле. Т-клетки обычно представлены CD4+ (ключевым маркером активации), что указывает на олигоклональную экспансию и антиген-спровоцированную пролиферацию с увеличением количества Т 2-хелперов.^{14,15} В результате у пациентов со склеродермией наблюдается увеличение сывороточного уровня Т 2-стимулирующих цитокинов, а именно, IL-2, IL-4, IL-10, IL-13 и IL-7.^{16,17} Кроме того, в пораженных участках кожи обнаруживаются В-клетки. Ряд исследований указывает на то, что В-клетки могут индуцировать продукцию экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) посредством секреции IL-6 и преобразующего фактора роста- β (ПФР- β) и участвовать в синтезе антител. Установлена связь не-

ТАБЛИЦА 157-1

Клиническая связь характерных аутоантител при системной склеродермии (ССД)

Реактивность	Антиген-мишень	Встречаемость при ССД (%)	Связь с HLA	Клиническая связь
Центромеры	CENP белки (крапчатое свечение)	20–30	HLA-DRB1 HLA-DQB1	Ограниченная склеродермия, тяжелые заболевания кишечника, изолированная легочная артериальная гипертензия, кальциноз
Scl-70	Топоизомераза-1 (крапчатое свечение)	15–20	HLA-DRB1 HLA-DQB1 HLA-DPB1	Диффузный склероз кожи, легочный фиброз, вторичная легочная гипертензия, увеличенный риск смертности от ССД
RNAP III	РНК-полимераза-III (крапчатое свечение)	20	HLA-DQB1	Диффузный склероз кожи, гипертензивный склероз кожи, коррелирующий с повышенным риском смерти
nRNP	U1-RNP (крапчатое свечение)	15	HLA-DR2, -DR4 HLADQw5, -DQw8	Перекрестные признаки СКВ, артрита
PM-Scl	Полимиозит/Scl-нуклеолярное свечение	3	HLA-DQA1 HLA-DRB1	Ограниченная кожная склеродермия, перекрестные симптомы склеродермии и миозита, кальциноз
Фибрилларин	U3-RNP нуклеолярное свечение	4	HLA-DQB1	Диффузный склероз кожи, миозит, ЛГ, поражение почек
Th/To	7-2RNP нуклеолярное свечение	2–5	HLA-DRB1	Ограниченный склероз кожи, фиброз легких

которых антител с конкретным подтипом заболевания, что делает их важными диагностическими маркерами (табл. 157-1). В большинстве случаев системной склеродермии имеются положительные антинуклеарные антитела. Оно включает ряд отличительных реактивностей и антитела, образующиеся и при других аутоиммунных ревматических заболеваниях (например, антициклический цитруллинированный пептид, ревматоидный фактор). Ряд антител, имеет функциональную значимость, поскольку они направлены против антигенов поверхности клетки (антиэндотелиальные клеточные антитела (АЭКА), антифибриллиновые антитела, антитела к рецепторам тромбоцитарного фактора роста, и т.д.). Однако функциональный вклад этих аутоантител остается областью для исследований. Некоторые исследования показали, что антигены, узнаваемые специфическими для системной склеродермии аутоантителами, могут быть экспрессированы на поверхности клеток. Лучшие доказательства функциональной значимости получены для антиэндотелиальных клеточных аутоантител и для аутофибробласт-реагирующих антител. Недавние работы показали присутствие аутоантител к фибриллину и стимулированных аутоантител, реагирующих с рецепторами фактора роста, выделенного из тромбоцитов (PRGF), однако эти наблюдения требуют дальнейшего подтверждения.

В некоторых случаях предложены механизмы микрохимизма и болезни «трансплантат против хозяина», хотя относительно высокая частота микрохимизма у здоровых людей или при других патологических состояниях указывает на то, что это может быть только predisposing фактором, но не причиной, если это и играет роль при системной склеродермии.

ВАСКУЛОПАТИЯ

Васкулопатия при склеродермии обусловлена нарушением сосудистого ремоделирования и восстановления. Этот процесс затрагивает микроциркуляторное русло и артериолы, а также, вероятно, является первичным звеном в патогенезе заболевания и последующего фиброза. Сосудистые нарушения включают в себя вазоконстрикцию, пролиферацию адвентиции и интимы, воспаление и тромбоз.¹⁸ Ранние проявления васкулярной дисфункции представлены увеличением сосудистой проницаемости с нарушением баланса между сосудорасширяющими и сосудосуживающими медиаторами (оксид азота, простагландин, генетически-связанный белок кальцитонина), а также медиаторами вазоконстрикции (эндотелин 1 (ЭТ 1), ангиотензин 2, $\alpha 2$ -адренорецепторы). В результате нарушений кровотока развивается гипоксия тканей, что ведет к усиленной экспрессии эндотелиального сосудистого фактора роста (ЭСФР) и его рецепторов наряду с нарушением образования сосудов. Тем не менее, воспалительные цитокины, такие как TNF- α , могут стимулировать или ингибировать ангиогенез в зависимости от длительности стимуляции.¹⁹ В дополнение к данным функциональным нарушениям, внутрисосудистые и структурные изменения вызывают активный феномен Рейно (синдром Рейно) (ФР, СР) и с течением времени приводят к атро-

фии сосудов и ухудшению микроциркуляции. Эти васкулопатии клинически проявляются в поражении сосудов практически всех органов. Ранние нарушения в микроциркуляторном русле в результате структурных изменений обнаруживаются прежде всего в капиллярах ногтевого ложа в виде вазоспазма при СР. К тому же, сосудистые изменения, а именно, пролиферация эндотелия и накопление рубцовой ткани провоцируют одни из самых значимых осложнений склеродермии, включая гипертензию легочной артерии (ГЛА), склеродермический почечный криз (СПК) и васкулопатию пальцев.

ФИБРОЗ

Системная склеродермия — прототип мультисистемного фибротического заболевания. Первичное воспаление и гипоксия фибробластов запускают продукцию ряда белков, участвующих в ремоделировании внеклеточного матрикса, к примеру, тромбоспондина-1, фибронектина-1, лизилгидроксилазы-2, белка индуцированного трансформирующим фактором роста β (TGF- β).²⁰ Отложение избыточного количества внеклеточного матрикса в специализированных органах является основной причиной большей части осложнений и летальных исходов при этой болезни. Грубоволокнистая соединительная ткань вырабатывается активированными фибробластами и миофибробластами. На ранних этапах болезни была установлена аутосомная популяция фибробластов, ответственная за усиленную продукцию и аккумуляцию экстрацеллюлярного матрикса. Инициаторами этого процесса является множество ключевых цитокинов и факторов роста, которые могут представлять логические терапевтические цели. Ключевым фактором служит нарушение баланса между механизмами синтеза и разрушения. Дремлющие фибробласты могут быть активированы трансформирующим фактором роста β (TGF- β), фактором роста соединительной ткани (ФРСТ), тромбоцитарным фактором роста (PDGF)) или эндотелином-1.²¹⁻²⁴ Вероятно, фибробласты проходят процесс дифференцировки в миофибробласты, что сопровождается повышением сократительной способности, ростом продукции внеклеточного матрикса и высвобождением цитокинов. Одновременно с изменением биофизических свойств соединительной ткани это приводит к постоянной активации фибробластов и, следовательно, к усиленному накоплению компонентов внеклеточного матрикса.

Схематическое обобщение патогенетических механизмов при системной склеродермии показано на рисунке 158-1.

ФАКТОРЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Синдромы, сходные со склеродермией, были описаны в связи с воздействием внешних токсинов и лекарств. Эти агенты включают растворители (винилхлорид, бензол, толуол, эпоксидная смола), лекарственные препараты и наркотики (блеомицин, кардиопа, пентазоцин, кокаин, доцетаксел, метафенилендиамин), а также смешанные субстанции.²⁵

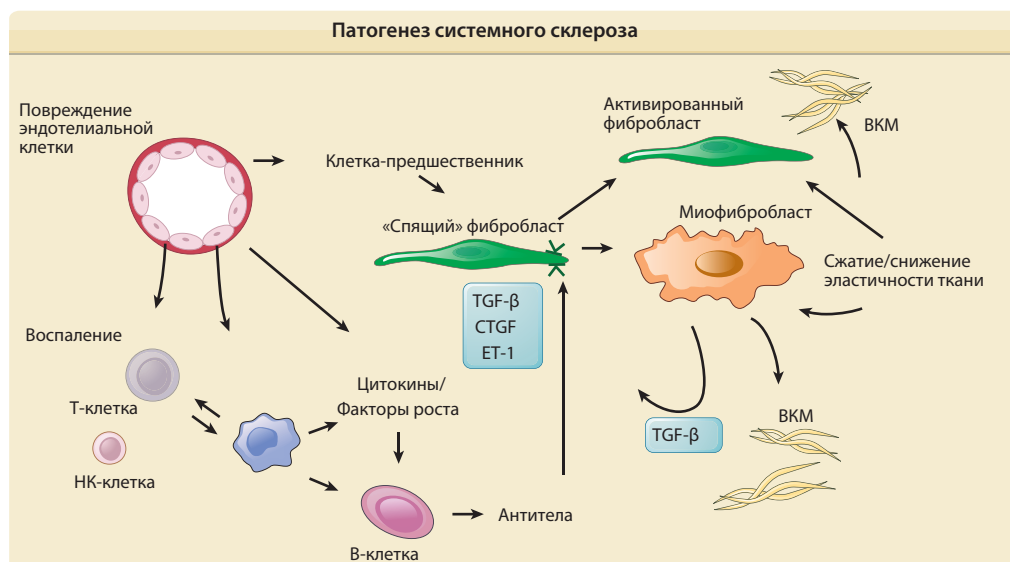


Рисунок 157-1 Патогенез системного склероза. На схеме показано, как системный склероз развивается при комплексном взаимодействии между клетками иммунной системы, включая адаптивный и врожденный компоненты, сосудистое русло и соединительную ткань. Взаимодействия клеточного матрикса также потенциально важны. Ранние сосудистые события приводят к последующему развитию относительно автономной популяции активированных фибробластов и миофибробластов, которые сжимают мягкие ткани и запасают избыточный внеклеточный матрикс. Эти клетки могут развиваться из резидентных соединительнотканых фибробластов: трансдифференциацией из других типов клеток, включая активированные перicytes микрососудов, с привлечением циркулирующих клеток-предшественников (фиброцитов). Вклад каждой линии клеток в фибротическое повреждение неясен. Многие факторы роста и цитокины вовлечены в этот процесс в качестве медиаторов, комплексные реципрокные сети могут приводить к формированию профибротического микроокружения. Потенциальная терапия, модифицирующая заболевание, может быть направлена на медиаторы селективно или комбинированно [например, фактор некроза опухоли- β (TNF- β), эндотелин (ET-1), фактор роста соединительной ткани (CTGF), фактор роста, выделенный из тромбоцитов, (PDGF)] или модулирование иммунных клеток (например, циклофосфамид) или эндотелиальных клеток (например, аналоги простаглицина). Внеклеточный матрикс (ВКМ) может быть важным хранилищем медиаторов, которые позже высвобождаются и играют ключевую роль в патогенезе.

Склеродермия часто возникает у работников на добыче угля и золота. У мужчин старше 40 лет, страдающих от силикоза, вероятность развития склеродермии примерно в 190 раз выше по сравнению с теми, кто не подвергался воздействию пыли оксида кремния.²⁶ Изучается также роль силиконовых имплантов и других продуктов, содержащих кремний, в развитии склеродермии.²⁷ Тем не менее, в большинстве эпидемиологических исследований достоверной связи установлено не было. Необычная форма склеродермии, характеризующаяся развитием синдрома Рейно, склеродермоподобными изменениями кожи, нарушениями строения капилляров ногтевого валика (сходными с таковыми при склеродермии), остеоллизом дистальных фаланг, печеночным и легочным фиброзом (ЛФ), может развиваться у работников, подвергающихся воздействию поливинилхлорида. Блеомицин также провоцирует развитие ЛФ, синдрома Рейно, и кожных изменений неограниченных от характерных для склеродермии.²⁷ Развитие вышеописанных изменений дозозависимо и обратимо при прекращении воздействия поражающего агента. В совокупности, химическими агентами вызвано небольшое количество склеродермо-подобных заболеваний. Крупные эпидемиологические исследования до сих пор не установили значимость роли токсинов и лекарственных препаратов в развитии склеродермии.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ СИСТЕМОГО СКЛЕРОЗА

Клинические проявления склеродермии зависят в значительной степени от разновидности и стадии заболевания. Клинические симптомы при подтвержденном диагнозе склеродермии различны и включают в себя тяжелые фиброзы кожи со всеми совокупными кожными проявлениями и отражают множественные паттерны вовлеченности в процесс внутренних органов, а также последствия прогрессирования патогенетических процессов в виде васкулопатии, воспаления и фиброза. Отдельное внимание следует уделить особо тяжелым осложнениям — почечному кризу при склеродермии, ГЛА, ЛФ и нарушениям перистальтики ЖКТ.

КЛАССИФИКАЦИЯ И КВАЛИФИКАЦИЯ РАЗЛИЧНЫХ СЛУЧАЕВ СКЛЕРОДЕРМИИ

Гетерогенность системной склеродермии обусловлена разнообразием проявлений болезни, которые отличаются по объему поражения и тяжести. Тем не менее, наиболее часто встречающимися клиническими проявлениями являются СР и кожный склероз. Каждый основ-

ной подтип болезни определяется распространенностью склероза кожи. Каждый подтип имеет особые признаки, однако встречаются признаки, общие для всех.

Американский институт ревматологии (АИР) в 1980 году опубликовал предварительные классификационные критерии склеродермии для выделения групп пациентов с очерченной патологией,²⁸ демонстрирующих 97% чувствительности и 98% специфичности для склеродермии. Диагноз доказан, если выявлены хотя бы один из больших критериев и как минимум два малых. В качестве большого критерия была выбрана склеродерма, расположенная проксимально по отношению к пястно-фаланговому или плюсне-фаланговому суставам, а малые критерии включают склеродактилию, изъязвление пальцев и/или точечные шрамы кончиков пальцев, ЛФ базальных отделов. К тому же, в 1988 году описательное разделение ограниченной и диффузной склеродермий по LeRoy,²⁹ которое было главным образом связано со степенью вовлеченности кожи в патологический процесс, было широко принято и использовалось в клинической практике. В 2001 году LeRoy и Medsger³⁰ опубликовали исправленные критерии, с добавлением аутоантител и капилляроскопических изменений в ногтевом валике. Также этот критерий включает отдельную группу пациентов с ранним дебютом склеродермии и минимальным утолщением кожи. Кроме того, необходимо, чтобы у пациента с ранней (ограниченной) склеродермией наблюдался СР и специфические для склеродермии антитела и/или капилляроскопические признаки поражения ногтевого валика.^{31,32} Тем не менее, существует несколько других опубликованных классификаций, к примеру, Nadashkevich O. и соавт., Maricq и Valter и т.д.^{32,33}

Диффузная кожная склеродермия (ДКС) определена как прогрессивная форма с ранним началом СР и, как правило, с утолщением кожи в течение первого года. Эта форма характеризуется быстрым вовлечением кожи тела, лица, верхних конечностей и бедер, а также часто сопровождается образованием анти-склеродермических⁷⁰ (антитопоизомеразы-1) или анти-РНК-полимеразы — III антител.²⁹ К тому же, высока вероятность развития ЛФ, поражения сердца и почечного криза при склеродермии. Ограниченная кожная склеродермия характеризуется длительным анамнезом по СР и кожными изменениями на конечностях дистальнее коленных и локтевых суставов, а также поражением кожи лица.²⁹ Такой вариант склеродермии часто (50–70%) сочетается с антицентромерными антителами (АЦА) и, как правило, с изолированной легочной гипертензией. Стандартная аббревиатура CREST (calcinosis, RP, esophageal dysmotility, sclerodactyly, telangiectasias; кальциноз, синдром Рейно, нарушение перистальтики пищевода, склеродактилия и телеангиэктазии) на сегодняшний день устарела и относится только к ограниченной форме склеродермии. Пациенты с признаками склеродермии и других аутоиммунных ревматических заболеваний демонстрируют перекрещивающиеся синдромы. Данные случаи определены как заболевание, развивающееся с клиническими признаками склеродермии (согласно АИР-критериям) или рядом симптомов склеродермии совместно с признаками других заболеваний соединительных тканей или же другими аутоиммунными заболеваниями, например, дерматомиозитом,

синдромом Шегрена, системной красной волчанкой, васкулитом или полиартритом. У данных пациентов чаще всего выявляются высокие титры анти-рибонуклеиновых-, анти-яРНКП-, антифибриллин- или анти-полимиозит/склеродермия-антител.³⁴

Пациенты, страдающие ранней склеродермией, также известной как недифференцированная склеродермия, характеризуются сочетанием признаков: синдромом Рейно и как минимум одним из нижеперечисленных симптомов склеродермии (изменения капилляров ногтевого валика, припухлость пальцев, легочная гипертензия) и/или имеют склеродермию ассоциированную антителами без полного соответствия критериям АИР.³⁵

В небольшом проценте случаев (1,5%) развивается сосудистые (СР и/или ЛАГ), иммунологические (чаще всего антицентромерные антитела) или симптомы органного фиброза без признаков кожного склероза.³⁶ Данная разновидность болезни была классифицирована как склеродермия без склеродермы. К тому же, частота и время возникновения различных висцеральных проявлений склеродермии различаются у основных подтипов болезни. Тем не менее, существуют некоторые общие черты в том, что касается нарушения функционирования внутренних органов, а также степени выраженности и тяжести кожных проявлений. У всех пациентов степень распространенности и тяжесть склероза кожи можно определить при помощи модифицированного кожного индекса Роднана (mRSS). Баллы изначально коррелируют с тяжестью болезни и исходом диффузной кожной склеродермии. Утолщение и фиброз кожи — один из первых распознаваемых признаков при склеродермии — до сих пор составляет основу для большинства классификационных критериев и предполагаемых подтипов заболевания.

Также была предложена классификация, основанная на аутоантителах, что по результатам большинства ассоциативных исследований имеет клинический смысл, как описано в табл. 157-1. Более того, генетический ассоциативный анализ с использованием подхода «ген-кандидат» показал наиболее значимую связь между серологическим разделением подтипов болезни. Значимость этого еще не очевидна, необходимо упомянуть, что генетические основы для антигенной реактивности были тщательно описаны, на основании этого можно предполагать, что серологические варианты являются генетически более гомогенными, чем отдельные случаи склеродермии или клинически разделенные ее подтипы.

ОРГАНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

ВАСКУЛОПАТИЯ. Определяющим для данной патологии является первичное возникновение СР, которые развиваются более чем в 90% случаев среди пациентов со склеродермией. Это обусловлено постоянными приступами сосудистых спазмов в малого калибра артериях/артериях пальцев кистей и стоп, чаще всего в ответ на холод и/или другие стимулы, к примеру, эмоциональный стресс. СР клинически развивается внезапно и напрямую связан и сопровождается болью, побледнением/ишемией одного или нескольких пальцев, затем



Рисунок 157-2 Клинические симптомы раннего периода заболевания. **А.** Синдром Рейно, развивающийся в результате вазоспазма, с типичным изменением цвета кожи (цианотичная бледность), ограниченный обычно пальцами рук и ног. Атаки обычно провоцируются переохлаждением или эмоциональным стрессом. **Б.** Локализованная форма с отеками пальцев.

развивается реактивная гиперемия после нагревания в конце приступа СР, в тяжелых случаях также возникает цианоз (феномен триколора) (рис. 157-2).

Пациентов с изолированным СР необходимо проверить на капиллярные изменения и определить их антителый статус. Для определения и визуализации капиллярно-кожных изменений, характерных для склеродермии, наиболее распространенным, прогностически верным, неинвазивным и простым методом является капилляроскопия ногтевого валика (табл. 157-2). К тому же, этот метод удобно использовать для дифференциальной диагностики капиллярных изменений при ранней, активной и поздних формах. Более того, лазерная доплеровская визуализация перфузии (laser Doppler perfusion imaging — LDPI) также является неинвазивной техникой визуализации микроваскулярного русла, способной дать представление о картине кожного кровотока.³⁷

КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Вовлечение кожи — основной признак склеродермии, который чаще возникает вначале на пальцах и руках. С течением времени у пациента развивается плотный отек пальцев (пухлые пальцы) (рис. 157-2), кистей и конечностей, после чего — нарастание индурации и утолщение кожи (склеродактилия). В зависимости от локализации кожного утолщения, может встречаться ограничение подвижности суставов (дерматологические контрактуры) и/или ограничение легочной экскурсии. Типичными признаками на лице являются телеангиэктазии, нарушение формы носа, наряду с уменьшением открытия ротовой полости (микростомия). Типичный внешний вид пациента со склеродермией лица характеризуется наличием радиальных спаек вокруг рта, застывшим, маскообразным выражением лица и склерозом уздечки языка. Помимо косметических/эстетических проблем, кожный склероз вызывает существенные трудности в питании и гигиене полости рта (рис. 157-3). Избыточное накопление кожного и/или подкожного кальция (кальциноз кожи) чаще возникает вокруг участков, подвергающихся высокому давлению (конечности, су-

ставы) (рис. 157-4). Кожный кальциноз вокруг суставов входит в синдром Тиберже–Вейсенбаха. Также среди кожных проявлений наблюдаются гипо- и гиперпигментация кожи («соль и перец») (рис. 157-3), потеря волосяных фолликулов и потовых желез (гипо-/ангидроз). Поражение кожи (склеродерму) следует оценивать с помощью модифицированного кожного индекса Роднана (mRSS). Как правило, исследуют 17 участков кожи и утолщение оценивается по степени — от 1 до 3 (1,2,3), что соответствует умеренной, средней и тяжелой степеням поражения, согласно пальпаторному исследованию опытного специалиста (рис. 157-5). К тому же, разработаны новые техники для определения толщины кожного покрова. Помимо mRSS³⁸ существуют другие значимые методики исследования утолщения кожи, такие как 20-Гц ультразвук,³⁹ МРТ,⁴⁰ и пликотметр⁴¹ (рекомендуемые диагностические процедуры приведены в табл. 157-2). К другим процедурам обследования для оценки кожного фиброза относят дюрометр,⁴² кутометр,⁴³ и эластометр.⁴⁴ Помимо всех вышеперечисленных неинвазивных методик существуют также эффективные, но инвазивные диагностические процедуры, включающие кожную биопсию с гистологическим подтверждением утолщения дермы. Данная методика позволяет также охарактеризовать воспалительный инфильтрат.

Около 50% пациентов со склеродермией страдают от язвообразования в области пальцев, что отчасти связано с васкулопатией при данной патологии. Это основной внешний признак структурной патологии сосудов, возможно развивающейся в результате утолщения интимы и закрытия просвета сосуда. Часто наблюдаются нежные и болезненные отечные шрамы, в некоторых случаях прогрессирующие до язв. Они возникают на пальцах, в области ногтевого ложа, на разгибательной поверхности суставов в ответ на микротравмы или в связи с выше упомянутым кожным кальцинозом. Язвы на пальцах сопряжены с сильной локальной болезненностью и существенно влияют на качество жизни, учитывая ежедневные процедуры, такие как одевание, прием пищи и т.д. Другие осложнения включают критическую ишемию пальцев, паронихий, инфекции, гангрену, остеомиелит и потерю тканей пальца или ампутацию.



Рисунок 157-3 Распространенное поражение кожи у пациентов с диффузной ССД. А. Склеродактилия с дерматогенными контрактурами (ограничение движений в суставах пальцев) с гипер- и гипопигментаций по типу «соли и перца». Б. Микростомия (образование радиальных складок вокруг рта) с типичным склерозом уздечки языка. В. Уплотнение/утолщение кожи проксимальнее пястнофаланговых суставов. Г. Склеродерма — характерный вид лица с гипермимией, микростомией, телеангиэктазиями и крючковидным носом.

СЕРДЕЧНЫЕ И ЛЕГОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Существуют разные возможные проявления данных осложнений, самые распространенные из которых — это фиброз и легочная гипертензия (ЛГ). Дифференциальная диагностика всегда сложна, учитывая схожесть и перекрест клинических симптомов, таких как одышка, непродуктивный кашель, нарушение диффузионной способности и цианоз. ЛГ на сегодня является наиболее частой причиной смерти пациентов со склеродермией. Она возникает как при ограниченной, так и при распространенной формах болезни, при этом типичными являются случаи ЛГ при ограниченной склеродермии (ОСД), связанной с изолированной ЛГ. Данное состояние напоминает идиопатическую ЛГ. Таким образом, два вида данной патологии возникают при склеродермии. ЛГ развивается в большинстве случаев,

но также встречаются клинические варианты склеродермии, при которых, как осложнение поздних форм интерстициального фиброза легких, развивается вторичная ЛГ. Помимо изменений правых отделов сердца в ответ на ЛГ, вследствие интерстициального кардиофиброза также поражается миокард. Все эти изменения могут привести к диастолической дисфункции, а также снижению сократительной способности миокарда. Клинические проявления у таких пациентов представлены аритмиями, пароксизмальной тахикардией, полной или неполной блокадой в правых отделах сердца и сердечной недостаточностью. Пациенты со склеродермией нуждаются в ежегодном контроле функции легких, эхокардиографии, проведении тредмил-теста, КТВР. Исследование легочной функции является основным способом выявления возможной сердечно-легочной патологии, в связи со снижением фракции выброса ($ФВ \leq 75\%$), которая является ранним признаком как фиброза легких, так и ЛГ.

Для выявления поражения интерстициальной ткани легких, а именно, субплеврально локализованного линейного уплотнения, субплевральных очагов по типу «матового стекла» и субплевральных кист по типу «пчелиных сот», необходимо использовать КТВР и рентгенологическое исследование.

При дальнейшем динамическом наблюдении необходимо использовать трансторакальную доплеровскую эхокардиографию — неинвазивную методику, которая может обнаружить гипертрофию с или без увеличения правого желудочка, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, недостаточность трикуспидального клапана и перикардиальный выпот. Катетеризация правых отделов сердца является золотым стандартом определения ЛГ, но одновременно и инвазивной процедурой. Легочная гипертензия характеризуется давлением в легочной артерии > 25 мм рт.ст. в совокупности с капиллярным легочным давлением < 15 мм рт.ст., что установлено при катетеризации правых отделов сердца.^{45,46}

МРТ-исследование сердца является следующим исследованием выбора для определения поражения сердца при склеродермии. Помимо визуализации, для опреде-

ления поражения правых отделов сердца существует также методика использования N-концевого мозгового натрийуретического пептида (НКМНП — NTproBNP) (табл. 157-2).

ПОРАЖЕНИЕ ЖКТ

Поражение ЖКТ является наиболее частым вариантом вовлечения в патологический процесс внутренних органов у пациентов с ограниченной и диффузной формами склеродермии (> 60%).⁴ При данной патологии может поражаться большая часть пищеварительного тракта, с нарушением моторной, пищеварительной, абсорбционной и экскреторной функций.⁴⁷

При поражении пищевода наблюдаются дисфагия, жжение за грудиной в связи с рефлюксом, тошнота и/или рвота. Ослабленный нижний сфинктер пищевода и нарушение перистальтики повышают риск развития эзофагита. При отсутствии адекватного лечения это может привести к рефлюкс-эзофагиту, желудочной/пищеводной язвенной болезни, развитию пептической

ТАБЛИЦА 157-2

Рекомендованные диагностические мероприятия при ССД

Поражение органов	Клинические проявления	Диагностические процедуры
Сосудистая система	Синдром Рейно	<ul style="list-style-type: none"> ■ Провоцирование холодом ■ Капилляроскопия ногтевого ложа ■ Уровень антинуклеарных антител
Кожа	Склеродерма Кальциноз кожи	<ul style="list-style-type: none"> ■ Клинический осмотр: припухлость пальцев, телеангиэктазии, склеродактилия, участки гипо/гиперпигментации, дигитальные язвы, дерматогенные контрактуры ■ Модифицированный индекс кожного счета Роднана ■ УЗИ 20МГц ■ Визуализация (МРТ, КТ, рентгенография)
Скелетно-мышечная система	Артралгия, синовии, слабость мышц	<ul style="list-style-type: none"> ■ Клинический осмотр на предмет невозможности сгибания пальцев в кулак, контрактур суставов, шума трения сухожилий, слабости мышц. ■ Лабораторные исследования: СОЭ, ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела ■ КФК (> 3 норм) ■ МРТ, ЭНМГ ■ Биопсия мышц
ЖКТ	Рефлюкс Дисфагия Диарея/запор	<ul style="list-style-type: none"> ■ ЭГДС ■ Сцинтиграфия пищевода ■ Эзофагоманометрия ■ Колоноскопия
Дыхательная система	Одышка	<ul style="list-style-type: none"> ■ Спирометрия (DLCO, ЖЕЛ, ФЖЕЛ) ■ Лучевая диагностика (рентгенография, КТВР) ■ Исследование бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) (по показаниям)
Система сердца	Одышка, аритмии	<ul style="list-style-type: none"> ■ ЭКГ (блокада проведения?) ■ ЭхоКГ (СДЛА, диастолическая дисфункция?, фракция выброса желудочков) ■ Спиро-эргометрия ■ СМАД ■ Катетеризация правых отделов сердца
Почки	Нарушение функции почек	<ul style="list-style-type: none"> ■ Регулярный контроль АД (> 140/90 мм рт.ст.) ■ УЗИ ■ Креатинин сыворотки, анализ мочи (альбумино- протеинурия, микроэлектрфорез мочи)



Рисунок 157-4 Осложненные поражения пальцев. А. Дигитальные язвы на подушечках пальцев. Б. Дигитальные язвы с некрозом на подушечках пальцев. В. Выраженная кальцификация с подкожными отложениями. Г. Множественные язвы в области костных выступов с воспалением окружающей склерозированной кожи.

стриктуры и свища. Хронический гастроэзофагеальный рефлюкс с течением времени может осложниться развитием пищевода Барретта, что, в свою очередь, приводит к аденокарциноме.

Возможные поражения желудка включают в себя атрофию слизистой, связанную с ахлогидрией, язвообразование и ухудшение желудочной перистальтики.

Склеродермия также может поражать кишечник, вызывая атоническую дилатацию, спайки, мальабсорбцию, псевдонепроходимость, диарею, недержание стула и кахексию.

Наличие эзофагита можно выявить при эндоскопии верхних отделов ЖКТ с гистологической верификацией. Нарушение моторики пищевода может быть обнаружено с помощью скинтиграфии с использованием пищи с радиоактивной меткой или 24-часовым мониторингом pH (табл. 157-2).

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК

Склеродермический почечный криз (СПК) возникает в 5–10% случаев и может спровоцировать внезапное развитие значимой системной гипертензии ($> 150/85$ мм рт.ст.), протеинурии (> 200 мг/г мочи-креатинина), а затем острой почечной недостаточности ($\geq 30\%$ снижение скорости клубочковой фильтрации). Исследования показывают, что хроническая васкулопатия часто сочетается со снижением скорости клубочко-

вой фильтрации. К тому же, при склеродермии повышено накопление фибриллярного коллагена в почечном интерстиции. Большинство случаев развивается в первые 12 месяцев болезни и у практически четверти пациентов с почечным кризом в момент обращения с характерными жалобами в стационар впервые выставляют диагноз склеродермии. Повреждение органов-мишеней может привести к энцефалопатии с генерализованными судорогами или острому отеку легких. Часто встречается микроангиопатическая анемия, а в некоторых случаях ДВС-синдром. У пациентов со склеродермией необходимо избегать применения нефротоксических препаратов и высоких доз преднизолона ($> 7,5$ мг/день). Ключевую роль в улучшении прогноза при почечном кризе играет ранняя диагностика с помощью регулярного мониторингирования уровня артериального давления, анализа мочи методом микроэлектрофореза и определение клиренса креатинина (табл. 157-2).

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

Гистологическая картина системной склеродермии представлена фиброзом внутренних двух третей дермы и подкожным фиброзом трабекул (рис. 157-6).

Панникулит может быть также значимым признаком на ранних стадиях, при этом подкожная жировая клетчатка замещается грубоволокнистой соединительной тканью. С одной стороны, возможно дифференцировать

40. ten Holder SM, Joy MS, Falk RJ: Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis. *Ann Pharmacother* **36**:130, 2002
43. Ramos-Casals M et al: Vasculitis induced by tumor necrosis factor-targeted therapies. *Curr Rheumatol Rep* **10**:442, 2008
44. Trapani S et al: Henoch Schönlein purpura in childhood: Epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum* **35**:143, 2005
45. Diehl MP, Harrington T, Olenginski T: Elderly-onset Henoch Schönlein purpura: A case series and review of the literature. *J A Geriatr Soc* **56**:2157, 2008
48. Soter NA: Urticarial venulitis/vasculitis. In: *Urticaria and Angioedema*, edited by AP Kaplan, MW Greaves. New York, Informa Healthcare, 2009, p. 373
57. Khenifer S et al: Livedoid vasculopathy: Thrombotic or inflammatory disease? *Clin Exp Dermatol* **35**(7):693–698, 2010, epub 2009

Глава 164 :: Системный некротизирующий васкулит

:: Peter A. Merkel, Paul A. Monach

СИСТЕМНЫЙ ВАСКУЛИТ: КРАТКИЙ ОБЗОР

- Гетерогенная группа редких воспалительных расстройств, основой которых является воспалительная реакция стенки сосуда.
- Этиология неизвестна; играют роль географические, генетические и средовые факторы.
- Заболеваемость составляет до 42 случаев на миллион населения в год.
- Диагноз устанавливают при множественном, но различном поражении органов; он подтверждается лабораторными и рентгенологическими исследованиями, а также гистологическими признаками воспалительной реакции кровеносных сосудов.
- Кожа может поражаться при любом из первичных системных синдромах васкулита.
- Кожные проявления часто недостаточны для установления окончательного диагноза и определения стадии заболевания.
- Классификация васкулитов опирается на несколько факторов, которые включают известную этиологию или ассоциацию с основным заболеванием (первичные и вторичные формы), преобладающий размер пораженных сосудов (малого, среднего или крупного калибра) и дополнительные клинические и лабораторные данные.
- Первичный васкулит диагностируется путем исключения других причин вторичного сосудистого воспаления.
- Прогноз и лечение определяется видом васкулита, поражением органов, тяжестью повреждения и скоростью прогрессирования заболевания.
- В лечении часто используются стероиды и другие иммуносупрессивные препараты.

ВВЕДЕНИЕ

Термин «васкулит» в широком смысле можно определить, как «воспаление кровеносных сосудов». Однако с точки зрения практикующего врача, этот термин обычно применяется для описания группы заболеваний, при которых воспаление кровеносных сосудов является главным, но не единственным патологическим процессом. Васкулиты — это обширная группа заболеваний, в основном идиопатических, редких и полисистемных. Эти заболевания включают такое разнообразие клинических проявлений и патологий, что с подобными пациентами встречаются специалисты всех терапевтических и хирургических дисциплин.

Васкулиты кожи часто проявляются при различных формах васкулита, особенно при поражении сосудов мелкого и среднего калибров, при которых кожные очаги могут быть симптомом системного заболевания.

В данной главе рассматриваются поражения кожи при системных васкулитах. Изолированные формы кожного васкулита и некоторые формы системного заболевания сосудов описываются в главе 163. Кроме кожных проявлений при васкулите в целом и при особых формах васкулита, в этой главе обсуждается подход к пациентам с поражениями кожи, при которых васкулит может быть предполагаемым диагнозом.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВАСКУЛИТА

За возможным исключением васкулита, вызванного лекарствами/токсинами, все формы идиопатического васкулита считаются редкими, «сиротскими» заболеваниями в США (распространенность менее 200 000 человек); подобная ситуация существует в Европе и мире. Васкулиты встречаются у обоих полов, в любом возрасте и у представителей всех основных рас/этнических

групп. Однако в отдельных группах населения некоторые формы васкулита встречаются особенно часто. Например, артериит Такаясу намного чаще встречается у женщин, чем у мужчин, болезнь Кавасаки является почти исключительно болезнью детей младшего возраста, а гигантоклеточный артериит — болезнью пожилых людей. Гранулематоз с полиангиитом (GPA) обычно болеют представители кавказской (европеоидной) расы, а болезнь Бехчета значительно чаще наблюдается в странах Восточного Средиземноморья, а также в Японии и Корее. Демографические различия среди типов васкулита особенно интересны как ключи к этиологии и могут помогать в диагностике.¹ Однако в целом, эпидемиологические тенденции не являются настолько сильными, чтобы полностью исключить диагноз специфической формы васкулита у любого конкретного человека, поскольку исключения в рамках типичной эпидемиологии случаются регулярно.

КЛАССИФИКАЦИЯ ВАСКУЛИТОВ

Существуют многочисленные системы классификации васкулитов, и в этой ситуации отражается отсутствие четкого понимания патофизиологии заболевания, а также совпадение клинических признаков у многих типов васкулита.²⁻⁷ Чаще всего васкулиты классифицируют в зависимости от преобладающего размера поврежденных сосудов (мелких, средних или крупных),

а затем распределяют или группируют заболевания соответствующим образом (рис. 164-1).

Критерии классификации и определения разработаны для многих, но не для всех специфических типов васкулита. Данные системы предназначались для создания достаточно гомогенных исследовательских когорт в клинических исследованиях и не предназначались для применения в качестве «диагностических» критериев.³ Тем не менее, эти критерии будут полезными для клиницистов. Наиболее широко применяются критерии васкулита, предложенные в классификации Американской коллегии ревматологов,⁵⁻⁶ и определения заболевания, принятые на согласительной конференции в Chapel Hill.⁷ Однако эти системы не включают некоторые формы васкулитов, в том числе с частыми кожными проявлениями, такие как болезнь Бехчета и криоглобулинемия, а также «вторичные» васкулиты (ассоциированные с другим основным заболеванием, например, системной красной волчанкой или инфекцией). Более того, некоторые категории этой классификации больше не рекомендуются применять (напр., свое специфическое значение утратил термин «гиперчувствительный васкулит»). Следует отметить, что термин «лейкоцитокластический васкулит» не относится к специфическому заболеванию, а является описанием патологии, которая часто, но не всегда применяется к характеристике васкулита кожи или других органов. Аналогичным образом, термин «кожный васкулит» может применяться к любому из многих кожных очагов, наблюдаемых при ва-

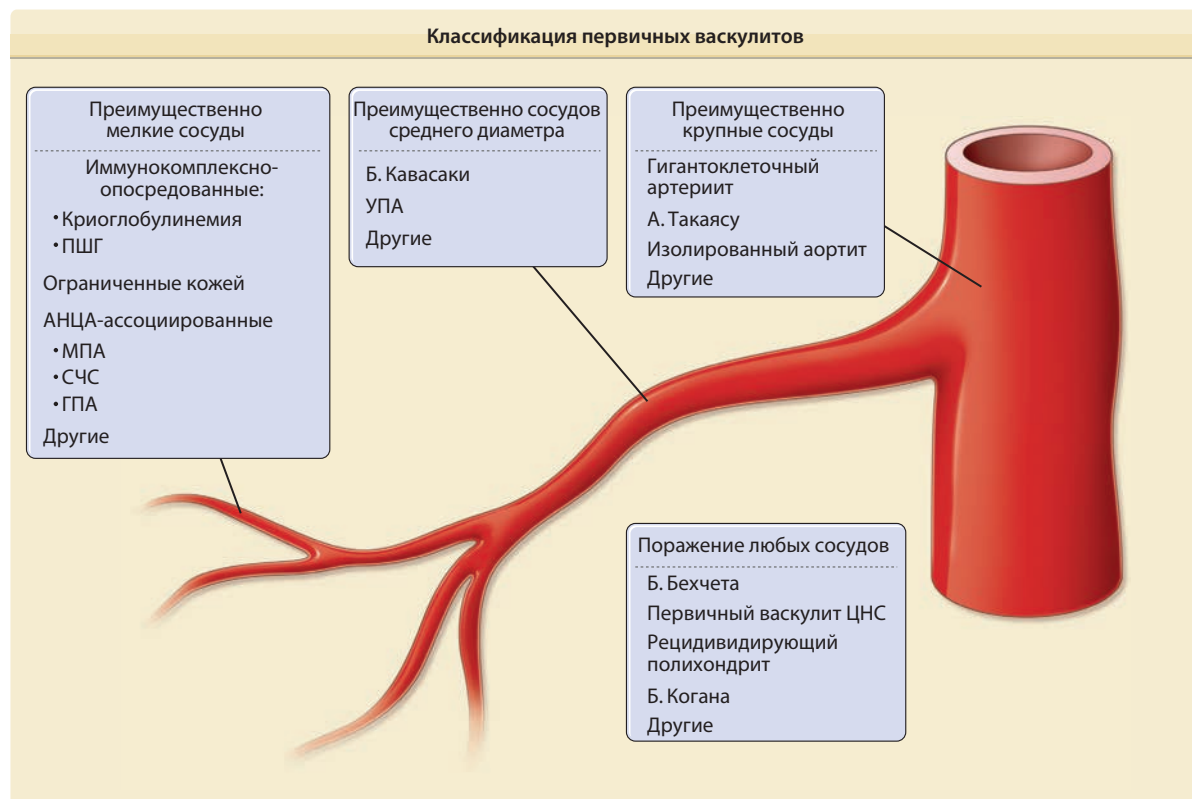


Рисунок 164-1 Классификация первичных васкулитов. АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела. СЧС — синдром Чарга–Стросса, ГКА — гигантоклеточный артериит, ГПА — гранулематоз и полиангиитом (Вегенера), ПШГ — пурпура Шенлейна–Геноха, МПА — микроскопический полиангиит, УПА — узелковый полиартериит, АТ — Артериит Такаясу (из Watts RA et al: Systemic vasculitis — Is it time to reclassify? Rheumatology (Oxford) Jul 20;2010.)

скулите, но не является отдельной нозологической единицей. Отдельная группа критериев имеется также для педиатрических пациентов.⁸

В настоящее время выдвинута новая международная инициатива по пересмотру классификации васкулитов, в которой предполагается учесть клинические и патофизиологические данные, полученные после создания предшествующих систем классификации; к этим новым данным относятся тестирование на антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела (ANCA) и большая доступность современных методов визуализации заболеваний крупных артерий.³

ОЦЕНКА ПАЦИЕНТА С ПРЕДПОЛАГАЕМОМ КОЖНЫМ ВАСКУЛИТОМ

Когда пациент обращается с очагами на коже, предположительно вызванными васкулитом, необходимо быстро получить ответ на три вопроса:

1. Вызван ли очаг васкулитом?
 2. Вовлечены ли в заболевание другие органы?
 3. Имеются ли, исходя из опроса пациента, физического осмотра, лабораторных данных или рентгеновских снимков, дополнительные признаки, которые могут помочь установить специфический диагноз?
- Если диагноз васкулита установлен, необходимо ответить еще на два вопроса:
4. Можно ли установить диагноз специфического типа васкулита у данного пациента?
 5. Нуждается ли пациент в немедленном лечении и/или госпитализации?

Алгоритм оценки пациента с кожными очагами, предположительно вызванными васкулитом, представлен на рис. 164-2. Ответ на первый вопрос часто получают после биопсии кожи, которая показана во многих случаях пальпируемой пурпуры и других очагов, если диагноз васкулита нельзя без затруднений установить другим путем. Ответ на второй вопрос дает тщательное обследование систем органов и физический осмотр, а также рутинные лабораторные тесты, которые обычно выполняются быстро. Для ответа на третий вопрос необходимы специализированные лабораторные тесты, результаты которых обычно получают через несколько дней. Важно быстро определить, система какого органа повреждена и насколько «болен» пациент (или заболеет вскоре), поскольку в отдельных случаях кожного васкулита терапия не нужна, в то время как некоторые случаи требуют немедленной госпитализации для инициации иммуносупрессивной и поддерживающей терапии.

ОЦЕНКА ПОРАЖЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

Полная проверка систем всех внутренних органов с целью оценки общей тяжести заболевания является наиболее важным компонентом первоначального обследо-

вания пациента с подозрением на васкулит. В целом, заболевания, вызывающие кожный васкулит, могут поражать системы всех органов и, в большинстве случаев, такое поражение приведет к появлению симптомов, примечательным исключением является заболевание печени. Хотя некоторые симптомы, очевидно, вызывают больше беспокойства, чем другие (кровохарканье по сравнению с сухим кашлем, болезненное покраснение глаз по сравнению с легкой степенью артралгии), даже относительно легкие симптомы могут быть ключом к выводу о том, что болезнь не ограничена кожей. Перечень важных признаков и симптомов васкулита приведен в табл. 164-1.

АНАМНЕЗ, ПРИЕМ ЛЕКАРСТВ И ВОЗДЕЙСТВИЕ ТОКСИНОВ ИЛИ ИНФЕКЦИЙ.

У любого пациента с подозрением на васкулит важно собрать полный медицинский анамнез. Васкулит может быть компонентом другого заболевания (например, волчанки), другое заболевание, в свою очередь, может вызвать появление очагов, имитирующих васкулит. Нередко встречается медикаментозный васкулит (МВ), наиболее частыми проявлениями которого являются кожные очаги, обычно (но не всегда) пурпура.⁹ Список лекарств, которые, согласно сообщениям, вызывают васкулит, огромный: практически все классы препаратов могут участвовать в инициации возможных случаев васкулита. Необходимо спросить о назначенных врачом и безрецептурных препаратах, а также об «альтернативных» средствах или лекарственных травах, которые пациент принимал за последние 6–12 месяцев, поскольку эффект некоторых лекарств может сохраняться после окончания их применения. Пациентов следует также спросить о приеме запрещенных или рекреационных препаратов, поскольку такие вещества, как метамфетамин, кокаин и другие, также провоцируют случаи васкулита. Необходимо узнать также о профессиональных или другого рода контактах с нелекарственными токсинами.

Пациентов спрашивают не только об обычных признаках и симптомах инфекции, но также о недавних поездках, контактах с больными людьми и риске заболеваний, передаваемых половым путем.

ФИЗИЧЕСКИЙ ОСМОТР

Помимо тщательного и полного осмотра кожных покровов, полезно провести полисистемное обследование, чтобы определить, имеется ли связь симптомов с объективными аномалиями, и имеются ли признаки, которые пациент не заметил. Наличие нормального дыхания, сердечных сокращений и постоянного кровяного давления является важным, но у пациента с нормальным кровяным давлением может, тем не менее, обнаружиться тяжелый гломерулонефрит. Следует осмотреть глаза на наличие покраснения и проптоза. Передняя часть носовой полости легко визуализируется с помощью отоскопа. Необходимо обратить внимание на наличие лим-

Тактика ведения пациентов с подозрением на васкулит и поражением кожи

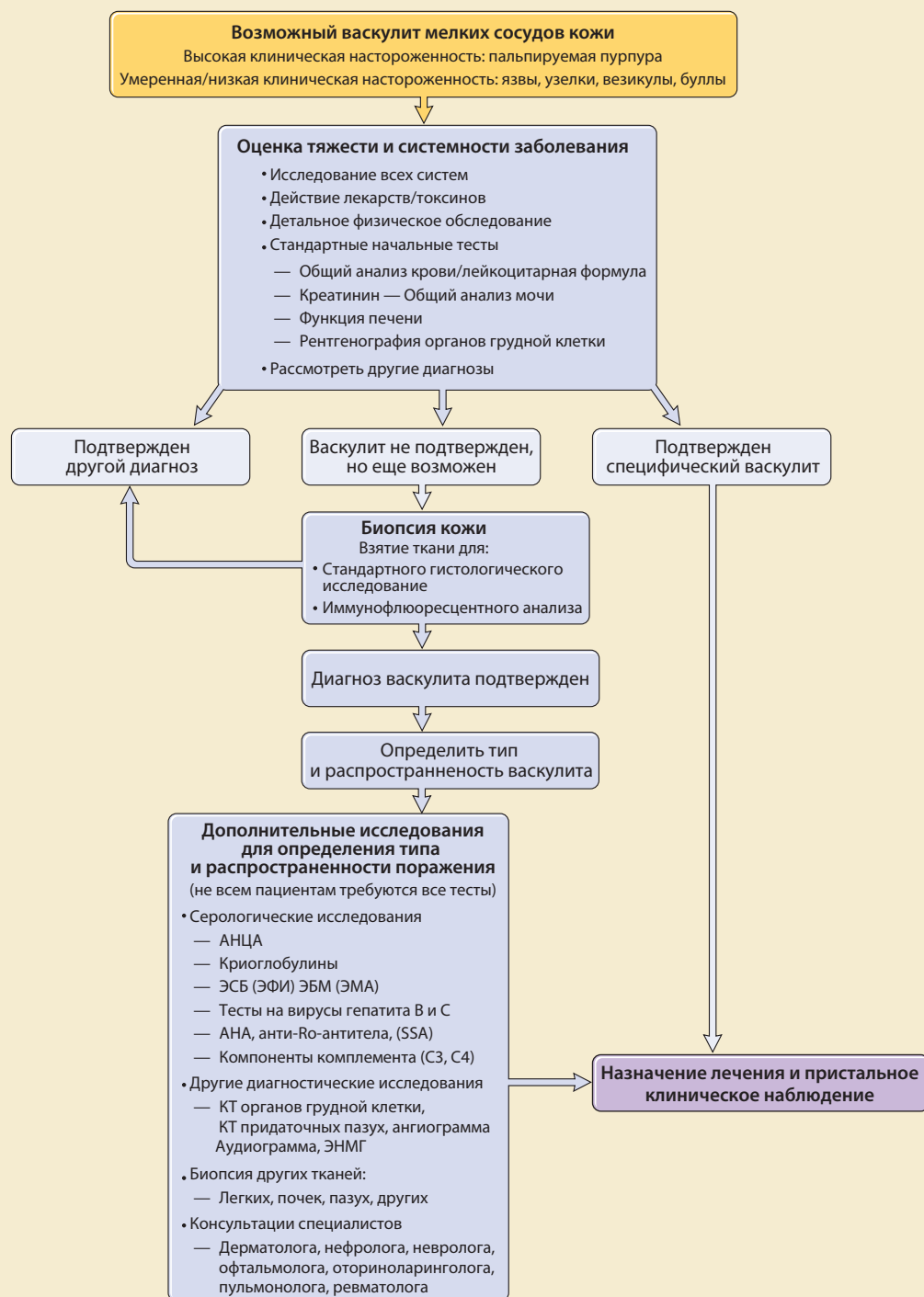


Рисунок 164-2 Тактика ведения пациентов с подозрением на васкулит и поражением кожи. АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела, АНА — антиядерные антитела, КТ — компьютерная томография, ЭФИ — электрофорез с иммунофиксацией, ЭСБ — электрофорез сывороточных белков, SSA — чувствительный *S. aureus*, ЭМА — эмболизация маточных артерий, ЭБМ — электрофорез белков мочи.

ТАБЛИЦА 164-1

Основные признаки, симптомы и патологические процессы при первичных васкулитах^a

Система органа	Признаки и симптомы	Патологический процесс	Тип васкулита
Общее состояние	Лихорадка Усталость/недомогание Потеря веса	Системное воспаление Системное воспаление Системное воспаление	Многие случаи системного васкулита Большинство случаев системного васкулита Большинство случаев системного васкулита
Глаза	Покраснение глаз Потеря остроты зрения или преходящая слепота Проптоз Слезотечение	Эписклерит, склерит, увеит, конъюнктивит Артериальная недостаточность Орбитальная гранулема («псевдоопухоль») Дакриоцистит с окклюзией слезного протока	GPA, MPA, RPC, BD, others GCA, TAK GPA GPA, CSS
Уши	Потеря слуха Боль в ушах и припухлость Краснота наружного уха, болезненность, отечность	Нейросенсорная потеря слуха Кондуктивная потеря слуха Мастоидит и/или другое воспаление верхних дыхательных путей, евстахиевой трубы, среднего уха Хондрит	GPA, MPA, CSS, GCA GPA, CSS, RPC GPA, CSS RPC, GPA, CSS
Нос и синусы	Эпистаксис, корки и выделения из носа Коллапс хряща переносицы (седловидная деформация носа) Носовые полипы Боль в области лица/ зубная боль Аносмия	Воспаление слизистой носа Воспаление носового хряща Эозинофильное воспаление носа Синусит Повреждение ольфакторного эпителия/клеток	GPA, CSS GPA, RPC CSS GPA, CSS GPA, CSS
Полость рта	Болезненные язвы в полости рта Боль и отечность десен Хромота челюсти	Афтозные язвы Воспаление десен Артериальная недостаточность жевательных мышц	BD, GPA GPA GCA
Легкие	Кровохарканье Диспноэ/кашель Стридор/диспноэ Затрудненное шумное дыхание	Альвеолярная геморрагия Разрыв легочной артерии Легочной эмбол Легочные узлы (См. также причины в разделе «Кровохарканье») Легочные инфильтраты Бронхит/коллапс большого участка дыхательного пути Плеврит Подсвязочный стеноз Астма Коллапс большого участка дыхательного пути	GPA, MPA BD GPA, MPA, CSS, BD GPA, CSS GPA, MPA, CSS GPA, RPC GPA, CSS GPA, RPC CSS GPA, RPC
Сердечно-сосудистая система	Стенокардия Застойная сердечная недостаточность Хромота конечностей	Коронарный артериит Поражение корня аорты/клапанов Миокардит Недостаточность аортального клапана Стеноз крупной артерии	TAK TAK, GCA, BD, RPC CSS, GPA TAK, GCA TAK, GCA
Желудочно-кишечный тракт	Боль в животе вследствие абдоминальной ишемии Кровотечение из нижних отделов ЖКТ	Артериальная недостаточность Язвы или инфаркт слизистой оболочки	PAN, HSP, GCA, TAK HSP, CSS, GPA, MPA, PAN

ТАБЛИЦА 164-1 (продолжение)

Основные признаки, симптомы и патологические процессы при первичных васкулитах^a

Система органа	Признаки и симптомы	Патологический процесс	Тип васкулита
Почки	Большая гематурия	Почечный инфаркт Гломерулонефрит (редкая причина большой гематурии)	PAN GPA, MPA, CSS, HSP, Cryo
Центральная нервная система	Головная боль, болезненность кожи головы	Черепной артериит	GCA, TAK
	Головокружение/синкопа	Артериальная недостаточность головного мозга	GCA, TAK
	Черепная нейропатия	Воспаление нервов; редко опухоль	GCA, GPA, MPA
Периферическая нервная система	Сенсорная/моторная дисфункция	Воспаление нервов; редко опухоль	CSS, GPA, MPA, PAN, Cryo
Скелетно-мышечная система	Полиартралгия	Полиартрит	GPA, GCA, TAK, Cryo, HSP, BD
	Боль в плечевом и тазовом поясе	Ревматическая полимиалгия	GCA
	Мышечная слабость	Миозит	CSS
Кожа	Пурпура	Васкулит сосудов малого калибра	GPA, MPA, CSS, PAN, HSP, Cryo
	Болезненные узлы, глубокие язвы	Васкулит сосудов среднего калибра	PAN, GPA, MPA, Cryo
	Ишемия пальцев/гангрена	Стеноз артерии среднего калибра	GCA, TAK, PAN, GPA, MPA, Cryo
	Поверхностные узлы	Гранулемы	GPA, CSS
	Папулы, очаги по типу акне	Папулопустулезные очаги	BD
	Болезненные, красные узлы	Узловатая эритема	BD, TAK
	Периферический отек	Тромбоз глубоких вен	GPA, MPA, CSS, BD

^aЭтот список включает не все проявления для всех заболеваний.

GPA — гранулематоз с полиангиитом (Вегенера), MPA — микроскопический полиангиит, CSS — синдром Чарга-Стросса, Cryo — криоглобулинемический васкулит, HSP — пурпура Шенлейна-Геноха; PAN — узелковый полиартериит; BD — болезнь Бехчета; RPC — рецидивирующий полихондрит; GCA — гигантоклеточный артериит; TAK — артериит Такаэсу.

фаденопатии. Обследование сердца, легких и брюшной полости может дать ключ к обнаружению подлежащего заболевания, но нормальные результаты обследования не исключают наличия патологии. Аналогичным образом, отсутствие пульсации, асимметричные показатели кровяного давления и кровоизлияния, хотя и помогают, но являются несовершенными показателями для скрининга на наличие васкулита сосудов крупного калибра. Важен полный осмотр суставов, и в случае любых признаков, указывающих на синовит (красные, отечные, горячие на ощупь суставы), необходимо дальнейшее обследование, однако многие пациенты с васкулитом ощущают боль в суставах без суставных выпотов. Полное неврологическое обследование является одним из наиболее ценных компонентов осмотра, помогающих определить очередность медицинской помощи пациентам с подозрением на васкулит; при первоначальном осмотре можно не заметить слабо выраженные сенсорные и даже моторные аномалии.

Более подробный и специальный осмотр офтальмолога или отоларинголога часто очень полезен при обследовании лиц с подозрением на васкулит. Срочная консультация часто показана пациентам с внушающими

тревогу симптомами, такими как новые зрительные нарушения, болезненность или краснота глаз, охриплость или стридор, либо потеря слуха.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА ВАСКУЛИТ

Поскольку спектр нозологических единиц, попадающих в категорию «васкулит», обширный, а количество заболеваний, которые целесообразно иметь в виду при оценке пациента с подозрением на васкулит еще больше, в таких случаях часто рекомендуется огромное количество диагностических тестов разного диапазона. Не все из рекомендуемых тестов нужно назначать всем пациентам с подозрением на васкулит. При назначении следует исходить из возможности атипичных проявлений васкулита, а также из диапазона инфекций, злокачественных опухолей и других заболеваний в дифференциальном диагнозе таких пациентов. Определение возможного диагноза васкулита обычно ведется параллельно с оценкой наличия в организме пациента других процессов.

БИОПСИЯ КОЖИ. Этот метод диагностики васкулита зависит от типа подозреваемого заболевания, который часто обусловлен размером пораженных сосудов. При кожных васкулитах обычно поражены сосуды мелкого и среднего калибра, которые подлежат биопсии (рис. 164-3). С учетом простоты в исполнении и низкого риска кожные биопсии играют важную роль как в диагностике васкулитов, так и в установлении другого, отличного от васкулита диагноза. Стандартная перфорационная биопсия является достаточной для диагностики васкулита сосудов мелкого калибра, но для получения информации о сосудах среднего калибра может потребоваться более глубокая и обширная эксцизия.^{10,11} К очагам, подлежащим более глубокой биопсии, относятся подкожные узлы, сетчатое ливедо и глубокие язвы (рис. 164-4). В случае многих типов васкулита малых сосудов могут поражаться также сосуды среднего размера. Важно понимать, что разница между «мелкими» и «средними» сосудами весьма субъективна, и специалисты по патоморфологии кожи такое различие устанавливают чаще других патологов, которые исследуют биоптаты более крупных размеров.

Иногда при наличии типичного клинического синдрома биопсия не нужна. Например, диагноз пурпуры Шенлейна–Геноха у детей часто устанавливается только по клиническим признакам, а некоторые случаи васкулита, ассоциированного с ANCA или криоглобулинемией, диагноз уверенно устанавливают на основании совокупности клинических признаков и специфических

серологических тестов. Диагноз болезни Бехчета и болезни Kawasaki устанавливается на основании клинического синдрома; биопсия кожных очагов, которые часто наблюдаются при этих заболеваниях, не проводится, поскольку такие биопсии часто не имеют диагностического значения.

Обычно рекомендуется, если возможно, брать биопсию кожного очага, клинически проявившегося в течение последних 48 часов, чтобы повысить шансы обнаружения типичных признаков острого нейтрофильного васкулита, в том числе фибриноидного некроза, экстравазации нейтрофилов с высвобождением ядерных остатков (лейкоцитоклазия) и наличия иммунных отложений.^{10,11} Обработка ткани в этом случае отличается от обычных гистопатологических или иммунофлюоресцентных тестов; если желательна иммунофлюоресценция, то необходимо либо брать две биопсии, либо разделить биоптат перед обработкой на две части. Однако в последнем случае можно повредить ткань.¹⁰

Как уже упоминалось в этой главе, гистологические признаки лейкоцитокластического васкулита помогают подтвердить диагноз, но не способствуют определению этиологии из большого количества возможных причин. При микроскопии иногда обнаруживаются признаки, которые указывают на васкулит, но не являются диагностическими для заболевания, в частности лейкоцитоклазия без фибриноидного некроза. Обнаружение периваскулярного инфильтрата, особенно если он состоит преимущественно из мононуклеарных клеток, но



Рисунок 164-3 Различные кожные проявления системного васкулита. А. Пурпура. Б. Пузыри. В. Язва.

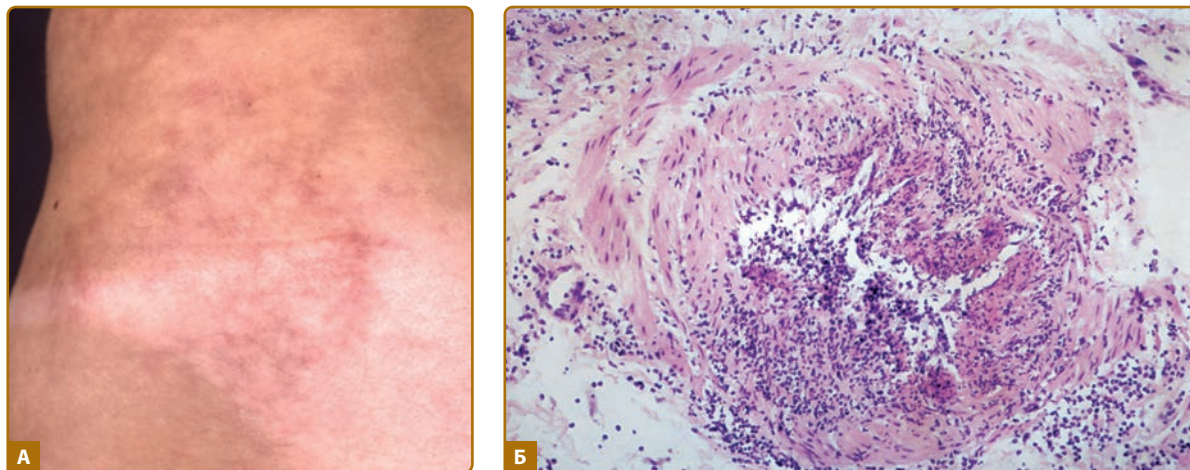


Рисунок 164-4 А. Пациент с узелковым полиартериитом и ливедо в форме «звездной вспышки», состоящим из скопления узелковых очагов. Б. Гистопатология кожных очагов при узелковом полиартериите с картиной сегментарного некротизирующего артериита.

даже и нейтрофильного, также является неспецифическим признаком. Некоторые признаки, особенно если они наблюдаются вдобавок к лейкоцитокластическому васкулиту, с большой долей вероятности указывают на отдельные заболевания, например, экстравазальные гранулемы с географическим некрозом (гранулематоз с полиангиитом; GPA) или богатые эозинофилами экстравазальные гранулемы (синдром Чарга-Стросса; CSS),¹² но при этих заболеваниях такие признаки наблюдаются в небольшом количестве биопсий.

Преобладание IgA над IgG/IgM при иммунофлюоресценции указывает на пурпуру Шенлейна-Геноха, но не является диагностическим признаком. Наличие отложений IgG, IgM и/или комплемента указывает на одну из нескольких этиологий, опосредованных иммунными комплексами, в том числе лекарственную гиперчувствительность, постинфекционный васкулит, криоглобулинемию и васкулит вследствие системной красной волчанки, синдрома Шегрена или ревматоидного артрита.¹²

ДРУГИЕ БИОПСИИ. Диагноз васкулита часто устанавливается на основании биопсии других органов, в част-

ности почек, легких, мышц, периферического нерва и даже хирургических образцов (рис. 164-5). Посредством биопсии почек или легких с большей долей вероятности, чем при биопсии кожи, будет выявлена патология, диагностическая для определенного заболевания. Однако установление диагноза васкулита посредством биопсии кожи может исключить необходимость проведения более инвазивных биопсий.

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Хотя индивидуальные лабораторные тесты сами по себе почти никогда не являются диагностическими для васкулита, такие тесты важны для оценки пациента с подозрением на васкулит кожи. С помощью лабораторных тестов можно идентифицировать вовлеченные в патологический процесс системы органов, в частности поражение почек. Более того, в соответствующих ситуациях серологические тесты помогают установить этиологию васкулита. Однако серологические тесты обычно дополняют, а не замещают биопсию, особенно у пациента с кожными очагами, где взятие биопсии не представляет трудности.

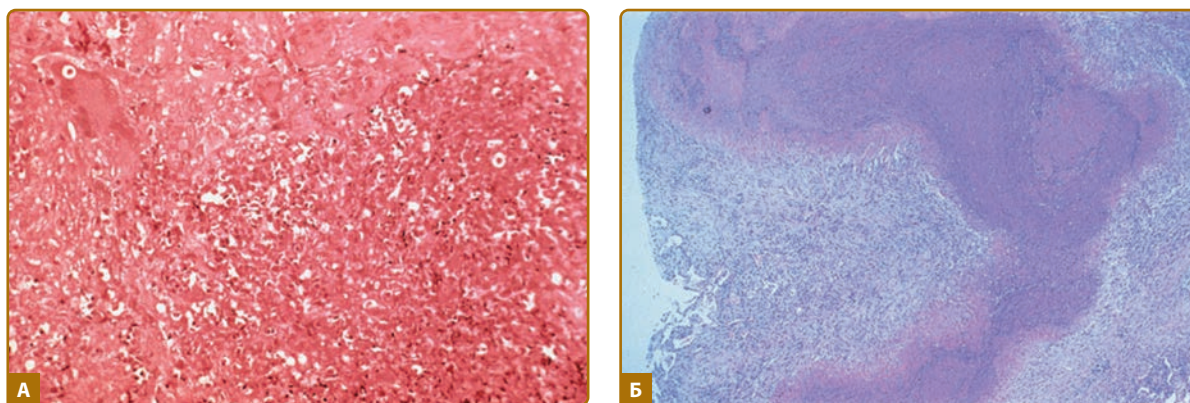


Рисунок 164-5 А. Гистопатология легких пациента в случае гранулематоза с полиангиитом (Вегенера) с картиной некроза, гигантских клеток и смешанного клеточного воспаления. Б. «Географический некроз» при малом увеличении образца открытой биопсии легких у пациента с гранулематозом в сочетании с полиангиитом (Вегенера).