

*И.Ю. Головач, Т.М. Чипко,
Н.Н. Корбут*

*Клиническая больница
«Феофания» Государственного
управления делами, г. Киев*

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ФЕНОМЕНОМ РЕЙНО И ДИГИТАЛЬНЫМИ ИЗЪЯЗВЛЕНИЯМИ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Резюме

Сосудистые осложнения системной склеродермии — феномен Рейно и дигитальные изъязвления — являются одной из основных причин боли и ранней инвалидизации пациентов, существенно снижая при этом качество жизни. В статье представлены последние новые данные о механизмах развития васкулопатий, а также подходы к ведению пациентов с феноменом Рейно и дигитальными язвами. Патофизиология феномена Рейно связана со сложными механизмами и предполагает взаимодействие между сосудистыми, внутрисосудистыми факторами и механизмами нервного контроля. Установлены клинические и серологические ассоциации возникновения дигитальных язв. Поражение легких, сердца и пищевода, длительное течение феномена Рейно, диффузное поражение кожи, раннее начало заболевания, высокая активность, поздний старт вазодилатирующей терапии являются потенциальными факторами развития и прогрессирования дигитальных язв. Наличие антител к топоизомеразе (anti-Scl-70), аномальная картина капилляроскопии, повышение уровней эндотелина-1 и низкий уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) являются серологическими маркера тяжелой васкулопатии. Наиболее сильными факторами риска развития новых дигитальных язв в течение последующих 6 месяцев были: плотность капилляров на среднем пальце доминирующей руки, число язв пищеварительного тракта и наличие исходной критической ишемии. Точное прогнозирование того, у каких пациентов с системной склеродермией, вероятнее всего, будут развиваться дигитальные язвы, имеет огромное клиническое значение, поскольку позволит выделить группу пациентов, требующих целенаправленных профилактических воздействий. В статье представлены современные подходы к лечению феномена Рейно и дигитальных язв, а также алгоритм длительного менеджмента пациентов. Ведение пациентов с феноменом Рейно, дигитальными язвами/некрозами включает нефармакологические, фармакологические подходы и хирургическое вмешательство. Вазоактивные методы терапии являются центральными в фармакологическом лечении сосудистых осложнений системной склеродермии. Представлены данные рандомизированных клинических испытаний различных вазодилатирующих препаратов и определено их место в лечении дигитальных язв.

Ключевые слова

Системная склеродермия, феномен Рейно, дигитальные язвы, патофизиология, механизмы развития, лечение, протаноиды.

Системная склеродермия (ССД) — это системное заболевание соединительной ткани, которое характеризуется фиброзом, повреждением сосудов и иммунологическими отклонениями с различной степенью вовлеченности внутренних органов. Хотя ССД часто клинически разделяется на два подтипа, основанных на степени поражения кожи: диффузный и ограниченный (лимитированный), феномен Рейно и его осложнения являются универсальными признаками заболевания, что встречается более чем у 95% пациентов [27]. Это потенциально опасный симптом, поскольку

© И.Ю. Головач, Т.М. Чипко, Н.Н. Корбут

он довольно часто прогрессирует вплоть до изъязвлений (у 50% пациентов), приводя к гангрене конечности [19]. Серьезность ситуации связана с формированием структурных нарушений и функциональных сосудистых аномалий при феномене Рейно в рамках ССД в отличие от первичных (идиопатических) форм феномена Рейно, когда сосудистые отклонения являются полностью обратимыми и никогда не прогрессируют до необратимой травмы тканей. Таким образом, дигитальная васкулопатия является одним из факторов, приводящих к хронической ишемической боли и инвалидности у пациентов с ССД.

Первичный феномен Рейно является временным обратимым вазоспастическим явлением. Феномен Рейно представляет собой эпизоды преходящей дигитальной ишемии вследствие вазоспазма дигитальных артерий, прекапиллярных артериол и кожных артериовенозных анастомозов под влиянием холодной температуры и эмоционального стресса [9]. Чаще всего он затрагивает пальцы рук и ног, кончики ушей, нос и соски [38]. Как правило, изменения цвета кожи претерпевают 3 фазы: начальная бледность, цианоз и, наконец, эритема как выражение компенсаторной вазодилатации, хотя достаточно часто встречаются и двухфазовые атаки. Клинические проявления феномена Рейно можно сгруппировать следующим образом [1]:

- Наиболее часто изменения окраски наблюдаются на пальцах кистей.
- Изменения начинаются на одном пальце, в дальнейшем распространяются на другие пальцы и становятся симметричными на обеих кистях.
- Наиболее часто вовлекаются II-IV пальцы кистей, большой палец обычно остается нетронутым.
- Изменение окраски кожи может отмечаться и на других участках — ушные раковины, кончик носа, лицо, над коленями.
- Во время атак Рейно возможно появление сетчатого ливеда на конечностях, которое проходит после завершения вазоспазма.
- В редких случаях наблюдается поражение языка, что проявляется его онемением и преходящими нарушениями речи (речь становится невнятной, смазанной).
- Значительная часть больных предъявляют жалобы на сенсорные нарушения (онемение, покалывание, боль) во время атаки.

Распространенность феномена Рейно составляет менее 10% в общей популяции [29]. N.A. Flavahan (2015) [14] в недавнем обзоре акцентирует внимание на терморегуляторных механизмах как основе для понимания феномена Рейно, подчеркивая роль артериовенозных анастомозов и повышенной активности α_2 -адреноблокаторов в снижении кровотока.

Феномен Рейно при ССД является следствием структурных и функциональных сосудистых нарушений с выраженной пролиферацией интимы дистальных артерий конечностей (дигитальных артерий). Сосудистые изменения имеют двойкий характер. С одной стороны, значительная пролиферация и фиброз интимы, эндотелиальное повреждение приводят к усилению вы-

свобождения сосудосуживающих медиаторов и одновременному снижению уровней сосудорасширяющих молекул. С другой — частые эпизоды вазоспазма приводят в конечном итоге к прогрессирующей ишемии тканей, продукции свободных супероксидных радикалов и еще больше усиливают патологические изменения в тканях и создают условия, на фоне которых могут возникать трофические нарушения — дигитальные язвы [3]. Патопфизиология феномена Рейно связана со сложными механизмами и предполагает взаимодействие между сосудистыми, внутрисосудистыми факторами и механизмами нервного контроля (рис. 1).

Обычно считается, что изъязвление кончиков (подушечек) пальцев является «ишемическим», тогда как изъязвление на разгибательной поверхности пальцев носит «травматический» характер. На сегодняшний день было мало доказательств данной теории [20]. Однако исследование В. Ruaro с соавт. (2015) [31] на 20 пациентах с ССД и язвами пальцев продемонстрировало достоверное снижение кровотока в месте образования язв пальцев и улучшение его при заживлении. Ишемизация тканей также лежит в основе развития остеолита, преимущественно ногтевых фаланг [2].

R. Saigusa et al. (2015) [33] провели серию экспериментов по изучению роли CCN1 (Cysteine-rich Protein 61 — секретируемый гепаринсвязывающий белок, богатый цистеином), обладающего антифибротическим эффектом, при ССД и сообщили об уменьшении его циркулирующих уровней у пациентов с текущими или предыдущими дигитальными язвами. Они также постулировали, что пониженные уровни этого белка были, по крайней мере, частично вызваны дефицитом Fli1 (Friend leukemia integration-1). Fli1 — это член семейства транскрипционных факторов, конститутивно подавленный в различных типах клеток в коже паци-



Рис. 1. Патопфизиология васкулярной патологии при системной склеродермии (адаптировано нами по M. Hughes, A.L. Herrick (2017) [21])

ентов с ССД, по крайней мере частично эпигенетическим механизмом. Таким образом, дефицит Fli1 является потенциальным предрасполагающим фактором ССД и сосудистых осложнений, отражающим влияние окружающей среды [5]. В обзорной статье I. Chora с соавт. (2015) [11] суммированы корреляции между большим количеством биомаркеров с капилляроскопическими изменениями ногтевого ложа и дигитальными язвами. Сосудистые биомаркеры могут стать полезными прогностическими факторами повреждения сосудов при ССД, позволяя проводить раннюю стратификацию пациентов и начинать более раннее лечение сосудистых осложнений.

Точное прогнозирование того, у каких пациентов с ССД, вероятнее всего, будут развиваться дигитальные язвы, имеет огромное клиническое значение, поскольку позволит выделить группу пациентов, требующих целенаправленных профилактических воздействий. За последнее время несколько исследований описали предикторы изъязвлений при ССД и прогностические факторы [6, 13, 35]. В большом проспективном исследовании 623 пациентов с ССД установлено, что наиболее сильными факторами риска развития новых дигитальных язв в течение последующих 6 месяцев были: плотность капилляров на среднем пальце доминирующей руки (анормальная капилляроскопическая картина), число язв пищеварительного тракта и наличие исходной критической ишемии [13]. К другим предикторам изъязвлений кончиков пальцев отнесены антитела к топоизомеразе (anti-Scl-70) [24, 41], наличие антител к рецептору типа А эндотелина-1 (ET-1) [35] и увеличение циркулирующих уровней ET-1, а также тяжесть изменений термографии [8]. Еще в одном систематическом обзоре PRISMA I. Silva с соавт. (2015) [34] суммировали факторы риска развития дигитальных язв, которыми являются: подтип диффузного поражения кожи при ССД, ранний дебют феномена Рейно, наличие антител к топоизомеразе (anti-Scl-70), анормальная картина капилляроскопии, повышение уровней ET-1 и низкий уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

Одновременно широко признается, что наличие дигитальных язв связано с тяжелым течением болезни и даже повышенной смертностью. В многофакторном анализе 3196 пациентов из базы данных EUSTAR история дигитальных язв была достоверным прогностическим фактором смертности пациентов (отношение шансов 1,53) [28].

Клинические ассоциации дигитальных язв у пациентов с ССД суммированы в табл. 1. Многие из этих ассоциаций были предложены как маркеры развития язв и заслуживают дальнейших исследований с целью подтверждения их прогностической ценности [21].

Таблица 1. Клинические ассоциации дигитальных язв у пациентов с системной склеродермией

Повышающие риск образования дигитальных язв	Связанные с болезнью	Наличие анамнеза дигитальных язв
		Контрактуры суставов
		Диффузное поражение кожи
		Раннее начало заболевания
		Длительность феномена Рейно и длительность заболевания
		Повышение СОЭ
	Вовлечение внутренних органов	Поражение легких: интерстициальное поражение легких
		Поражение пищевода
		Поражение сердца
	Антитела	Антитела к топоизомеразе (anti-Scl-70)
Антицентромерные антитела		
Антитела против фибрилларина		
Антиэндотелиальные антитела		
Конфликтующие доказательства образования дигитальных язв	Другие	Курение
		Легочная артериальная гипертензия
		Пол
Нет ассоциаций с образованием дигитальных язв		Склеродермический почечный криз

Механизм развития дигитальных язв при ССД объясняется несколькими факторами, которые включают повторяющиеся микротравмы, истончение кожи, сухость кожи и наличие кальциноза. Считается, что 8-12% язв возникают на основе кальциноза кожи и подкожной клетчатки. Однако длительная ишемия вследствие феномена Рейно является наиболее важным механизмом [29]. Дигитальные язвы различаются размерами и границами, наличием обнаженных подлежащих тканей (кость, сухожилие), кальциноза тканей. Язвы считают острыми до 3 месяцев, хроническими — более 6 месяцев. Клинические исходы язв зависят от многочисленных факторов. Установлено, что около 30% пациентов с ССД и дигитальными язвами имеют потерю мягких тканей и костей. При анализе осложнений пациентов с язвами при 7-летнем мониторинге выявлено, что у 11% пациентов наблюдалась гангрена; при условии неэффективного лечения, его отсутствии и рецидивирующих ишемических атаках развитие гангрены впоследствии было отмечено у 100% больных [36]. 12% пациентов с дигитальными язвами требуют госпитализации и хирургического вмешательства.

Ведение пациентов с феноменом Рейно, дигитальными язвами/некрозами при ССД включает нефармакологические, фармакологические подходы и хирургическое вмешательство (табл. 2). Используемые нефармакологические модальности включают избегание триггеров, провоцирующих эпизоды ишемии, в том числе холодовой контакт, эмоциональный стресс или применение лекарств,

Таблица 2. Перечень терапевтических воздействий при феномене Рейно и дигитальных язвах/некрозах

Нефармакологическое лечение
Отказ от курения
Избегать холода, стрессов, использования сосудосуживающих средств, например β -адреноблокаторов и амфетаминов
Использование грелок для рук/ног и защитной одежды
Фармакологическое лечение феномена Рейно
Блокаторы кальциевых каналов
Блокаторы рецепторов ангиотензина
α_1 -адреноблокаторы
Лечение дигитальных язв
Ингибиторы фосфодиэстеразы
Аналоги простаглицлина
Антагонисты рецепторов эндотелина
Нитраты
Статины
Локальное лечение язв
Увлажнение кожи, гель с витамином E
Антибиотикотерапия топическая/системная при сопутствующей инфекции
Адекватный контроль боли
Дебридмент при наличии показаний
Хирургическое лечение феномена Рейно и дигитальных язв
Центральная симпатэктомия (эндоскопическая торакальная симпатэктомия)
Дигитальная симпатэктомия
Ботулинический токсин
Трансплантация аутологичного жира
Хирургическая ампутация

которые способствуют сужению сосудов. Этот перечень включает β -адреноблокаторы, антимигренозные препараты (такие как суматриптан и эрготамин), противозачаточные таблетки, некоторые химиотерапевтические агенты (такие как цисплатин, винбластин, таргетные блокаторы тирозинкиназы — пазопаниб, сунитиниб и др.), амфетамины, α -интерфероны. Прекращение курения абсолютно необходимо для предотвращения дальнейшего сосудистого повреждения уже уязвимой ткани.

Вазоактивные методы терапии являются центральными в фармакологическом лечении сосудистых осложнений ССД. E. Nachulla et al. (2007) [17] сообщили, что вазодилатационная терапия значительно задержала развитие дистальных изъязвлений (отношение рисков = 0,17; 95% ДИ: 0,09-0,32).

Блокаторы кальциевых каналов мало изучены в лечении/профилактике дигитальных язв, хотя многие клиницисты используют блокаторы кальциевых каналов (чаще всего нифедипин) в лечении тяжелого феномена Рейно [21]. В рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивали пероральный нифедипин (30 мг ежедневно в течение 4 недель, а затем 60 мг ежедневно в течение 12 недель) и внутривенное введение илопроста для лечения тяжелого феномена Рейно. При этом среднее количество дигитальных

язв было уменьшено с 4,3 до 1,4 после 16 недель лечения нифедипином. При применении илопроста число дигитальных повреждений уменьшилось с 3,5 до 0,6. Повышение температуры рук и улучшение микроциркуляции было отмечено только при применении илопроста [30].

На сегодня блокаторы кальциевых каналов, главным образом нифедипин, являются препаратами первой линии для терапии сосудистых нарушений при ССД, а простаноиды, предпочтительнее илопрост, — для лечения тяжелого генерализованного синдрома Рейно с ишемическими нарушениями [2]. Нифедипин назначают в зависимости от его переносимости и выраженности синдрома Рейно в дозе 30-60 мг/сут на длительный срок. Доказано, что длительное использование дигидропиридиновых кальциевых блокаторов существенно снижает риск возникновения ишемических нарушений дистальных отделов конечностей.

Хотя существует достаточно сильное терапевтическое обоснование роли ингибирования ангиотензинпревращающего фермента при ССД и сосудистых осложнений в качестве агентов ремоделирования сосудов (как используется у пациентов с ишемической болезнью сердца), в настоящее время нет доказательной базы для подтверждения действенности этого вмешательства [20]. В многоцентровом двойном слепом рандомизированном клиническом испытании, включавшем 210 пациентов с лимитированной ССД или аутоиммунным феноменом Рейно (с наличием специфических склеродермических аутоантител), 3-летнее лечение квинаприлом не ассоциировалось со значительным уменьшением числа новых дигитальных язв (отношение рисков = -0,08; 95% ДИ: 0,23-0,06) [15].

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) ингибируют деградацию (и, следовательно, увеличивают биодоступность) циклического гуанозинмонофосфата (ГМФ) с последующей вазодилатацией. В метаанализе эффективности терапии дигитальных язв, включавшем 31 рандомизированное контролируемое исследование, применение ингибиторов ФДЭ-5 (на основе трех включенных РКИ с общим числом 85 пациентов) ассоциировалось с заживлением язв и улучшением состояния пациентов. Однако авторы отметили, что исследования были недостаточными для выявления значительной пользы ингибиторов ФДЭ-5 [37]. Обзор ретроспективного одноцентрового исследования 2005 года, посвященного десяти пациентам с ССД, получавшим различные дозы силденафила (от 12,5 до 100 мг в день), продемонстрировал, что у восьми из десяти пациентов наблюдалось значительное снижение частоты и тяжести феномена Рейно. Полное излечение было зарегистрировано у восьми пациентов с язвенными поражениями пальцев рук [16].

В недавнем многоцентровом двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании, в которое входило 84 пациента, лечение силденафилом в течение 12 недель сопровождалось значительным сокращением числа новых дигитальных язв (0,86 против 1,51). Тем не менее время заживления этих язв (основная конечная точка исследования) не уменьшалось [18]. Три коммерчески доступных ингибитора ФДЭ-5 включают силденафил, варденафил и тадалафил. Силденафил и варденафил имеют более короткий период полураспада около 4 часов, в то время как период полувыведения тадалафила намного дольше — в течение 18 часов. Дозы вазодилатирующих препаратов, наиболее часто используемых в терапии феномена Рейно и его осложнений, представлены в табл. 3.

Простаноиды являются мощными вазодилататорами, а также ингибируют агрегацию тромбоцитов и пролиферацию клеток гладких мышц сосудов. Илопрост, одобренный в Европе для лечения дигитальных язв, связанных с ССД, представляет собой химически стабильный аналог простаглицина с двойным вазодилаторным и тромбоцитарным эффектами [10]. Илопрост является синтетическим аналогом простаглицина, вызывает подавление агрегации и активации тромбоцитов, дилатацию артериол и венул, повышает плотность капилляров и снижает повышенную сосудистую проницаемость, обусловленную медиаторами, такими как серотонин и гистамин, в системе микроциркуляции. Он активирует эндогенный фибринолиз, обеспечивает противовоспалительный эффект, подавляет адгезию и миграцию лейкоцитов после повреждения эндотелия, а также накопление лейкоцитов в ишемизированных тканях [2].

При внутривенном введении простаноидов отмечается достаточно высокая частота побочных

Таблица 3. Дозы вазодилатирующих препаратов в терапии феномена Рейно и дигитальных язв

Класс препаратов	Препарат	Обычные дозировки препаратов
Блокаторы кальциевых каналов	<i>Нифедипин (медленного высвобождения)</i>	10 мг 2 раза в день → 40 мг 2 раза в день
	<i>Амлодипин</i>	5 мг 1 раз в день → 10 мг 1 раз в день
	<i>Дилтиазем</i>	60 мг 2 раза в день → 120 мг 2 раза в день
Блокаторы рецепторов ангиотензина I	<i>Лозартан</i>	25 мг 1 раз в день → 100 мг 1 раз в день
α-блокаторы	<i>Празозин</i>	0,5 мг 2 раза в день → 2 мг 2 раза в день
Ингибиторы АПФ	<i>Лизиноприл</i>	5 мг 1 раз в день → 20 мг 1 раз в день
Ингибиторы ФДЭ-5	<i>Силденафил</i>	20/25 мг 3 раза в день → 50 мг 3 раза в день
	<i>Тадалафил</i>	10 мг через день → 20 мг 1 раз в день

эффектов и плохая переносимость препаратов, включая системную гипотензию, головокружение, приливы, желудочно-кишечные расстройства, боль в челюсти и миалгию.

Внутривенную терапию простаноидами следует рассматривать при рефрактерном течении феномена Рейно, особенно у пациентов с генерализованной формой ССД и особенно в холодное время года. Наиболее часто используется внутривенный илопрост (3-5 дней лечения со скоростью 0,5±2 нг/кг/мин в течение 6 часов) и эпопростенол.

Сообщалось также о внутривенной терапии простаноидами для улучшения заживления дигитальных язв и сокращения количества новых. В двух мультицентровых двойных слепых рандомизированных исследованиях внутривенная терапия простаноидами (илопрост 0,5-2,0 нг/кг/мин в течение 6 ч на протяжении 5 дней подряд) была связана со значительно большим исцелением дигитальных язв, чем в группе плацебо [39, 40].

Второе из этих исследований включало 126 пациентов, завершивших курс инфузий. После 3 недель лечения у 14,6% пациентов, получавших илопрост, было ≥50% излеченных дигитальных язв [40]. Среднее недельное число атак Рейно уменьшилось на 39,1% при применении илопроста и на 22,2% в группе плацебо (p=0,005). Кроме того, средний процент улучшения глобальной оценки тяжести Рейно в течение всего 9-недельного наблюдения был выше у пациентов, получавших илопрост (34,8%), чем у пациентов, получавших плацебо (19,7%) (p=0,011). Побочные эффекты были очень распространены: 92% пациентов, получавших илопрост, испытывали один или несколько побочных эффектов, связанных с простаноидом (хотя 57% пациентов, принимавших плацебо, также сообщали о побочных эффектах).

В тяжелых случаях течения васкулопатий, рецидивирующих незаживающих язв пациенты должны получать повторные курсы простаноидов; непрерывные или расширенные курсы внутривенной терапии следует рассматривать в клинически тупиковых ситуациях [22].

Необходимо отметить, что пероральные препараты простаноидов (илопрост, а также новые препараты — берапрост, цизапрост, трепростинил) не продемонстрировали какое-либо улучшение в заживлении дигитальных язв [37].

Другой аналог простагландина, алпростадил, вводимый внутривенно 5 дней подряд, также применялся у пациентов с упорным течением феномена Рейно [7].

Празозин как антагонист α₁-адренергического рецептора в двух рандомизированных исследованиях продемонстрировал улучшение течения феномена Рейно [32, 42]. Сообщалось, что доза 1 мг три раза в день улучшает течение и прогноз

феномена Рейно по сравнению с плацебо и переносится с меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с более высокими дозами. К сожалению, не хватает опубликованных данных об его влиянии на дигитальные изъязвления.

Местные нитраты использовались для улучшения локального кровотока, но, учитывая относительно сложное применение между межпальцевыми промежутками и потенциальными побочными эффектами из-за переменного системного поглощения, сегодня существует меньше энтузиазма в отношении их регулярного использования [3]. M.E. Anderson с соавт. (2002) [4] исследовали влияние местного применения геля тринитрата глицерина на кровоток, измеренный с помощью сканирующей лазерной доплеровской визуализации, у пациентов с первичным и вторичным феноменом Рейно, связанным с ограниченной склеродермией. После 1-минутного применения 2% геля тринитрата глицерина отмечались статистически значимые улучшения кровотока по сравнению с пальцами, где применялся гель плацебо ($p=0,004$). Было отмечено отсутствие системных побочных эффектов при локальном применении препарата в этой небольшой когорте пациентов, что может сделать его действенным вариантом для больных с переносимостью оральных вазодилататоров.

Два других рандомизированных контролируемых исследования изучали относительно новый местный препарат нитроглицерина MQX-503 для лечения феномена Рейно. Первое исследование продемонстрировало улучшение течения феномена Рейно относительно группы плацебо, но не смогло показать статистические различия в частоте или продолжительности атак феномена Рейно [12]. Второе исследование показало улучшение кровотока, измеряемое лазерным доплером, однако не было никаких изменений в показателях боли или изменений температуры кожи [23].

Эндотелин-1 (ЭТ-1) является не только мощным вазоконстриктором, но также оказывает выраженное пролиферативное действие на гладкомышечные клетки и фибробласты, действуя через два рецептора (ЭТА и ЭТВ) [37]. В целом ЭТА и ЭТВ, обнаруженные в клетках гладких мышц, способствуют вазоконстрикции и гиперплазии, тогда как ЭТВ, который также находится на эндотелиальных клетках, способствует вазодилатации.

Бозентан является двойным антагонистом рецептора ЭТ-1, лицензированным в Европе для лечения легочной артериальной гипертензии и профилактики рецидивирующих дигитальных язв. Два крупных многоцентровых двойных слепых рандомизированных контролируемых исследования продемонстрировали, что лечение бозентаном значительно сократило количество

новых изъязвлений [25, 26]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании влияния бозентана на заживление и профилактику ишемических дигитальных язв у 188 пациентов с ССД 24-недельное применение бозентана (62,5 мг 2 раза в день 4 недели и 125 мг 2 раза в день) ассоциировалось с 30%-ным снижением количества новых дигитальных язв [26]. Бозентан был одобрен в Европе для профилактики дигитальных язв при склеродермии, но FDA после тщательного анализа не одобрил его. Бозентан может быть важным методом лечения, учитывая его пероральное применение и потенциально уникальную способность предотвращать образование новых дигитальных изъязвлений.

У пациентов с некурабельными, упорными дигитальными язвами, рефрактерными к терапии ингибиторами ФДЭ-5 и внутривенным инфузиям простаноидов, антагонисты рецепторов эндотелина-1 могут быть особо полезными.

На сегодняшний день для лечения артериальной легочной гипертензии в Европе утверждены два новых антагониста рецепторов эндотелина-1: мацитентан (Macitentan) и амбризентан (Ambrisentan), которые проходят исследования в лечении дигитальных язв при ССД.

Кальциноз тканей, окружающих язву, может потребовать хирургической обработки, если другие меры по ее заживлению не увенчались успехом. Дигитальная (ладонная) симпатэктомия может принести значимую пользу пациентам, не ответившим на консервативные методы терапии [22]. Безусловным ограничением является то, что данная методика выполняется в отдельных специализированных хирургических центрах.

На рис. 2, 3 представлены адаптированные рекомендации Британской исследовательской группы по склеродермии по ведению пациентов с феноменом Рейно и дигитальными изъязвлениями. Они представляют ступенчатый вариант усиления терапии в зависимости от эффективности или неэффективности ранее проводимой терапии, основанные на передовой клинической практике.

ССД-ассоциированная васкулопатия является серьезной и актуальной проблемой, которая значительно усугубляет течение ССД. Поэтому поиск и разработка хорошо переносимых, недорогих, доступных терапевтических вариантов лечения феномена Рейно и его осложнений в виде дигитальных язв остается приоритетным направлением. Использование предложенного многогранного терапевтического подхода для оптимизации ведения пациентов с феноменом Рейно и дигитальными изъязвлениями позволит адекватно курировать таких пациентов и предотвратить образование новых повреждений для обеспечения пациентам достойного качества жизни.

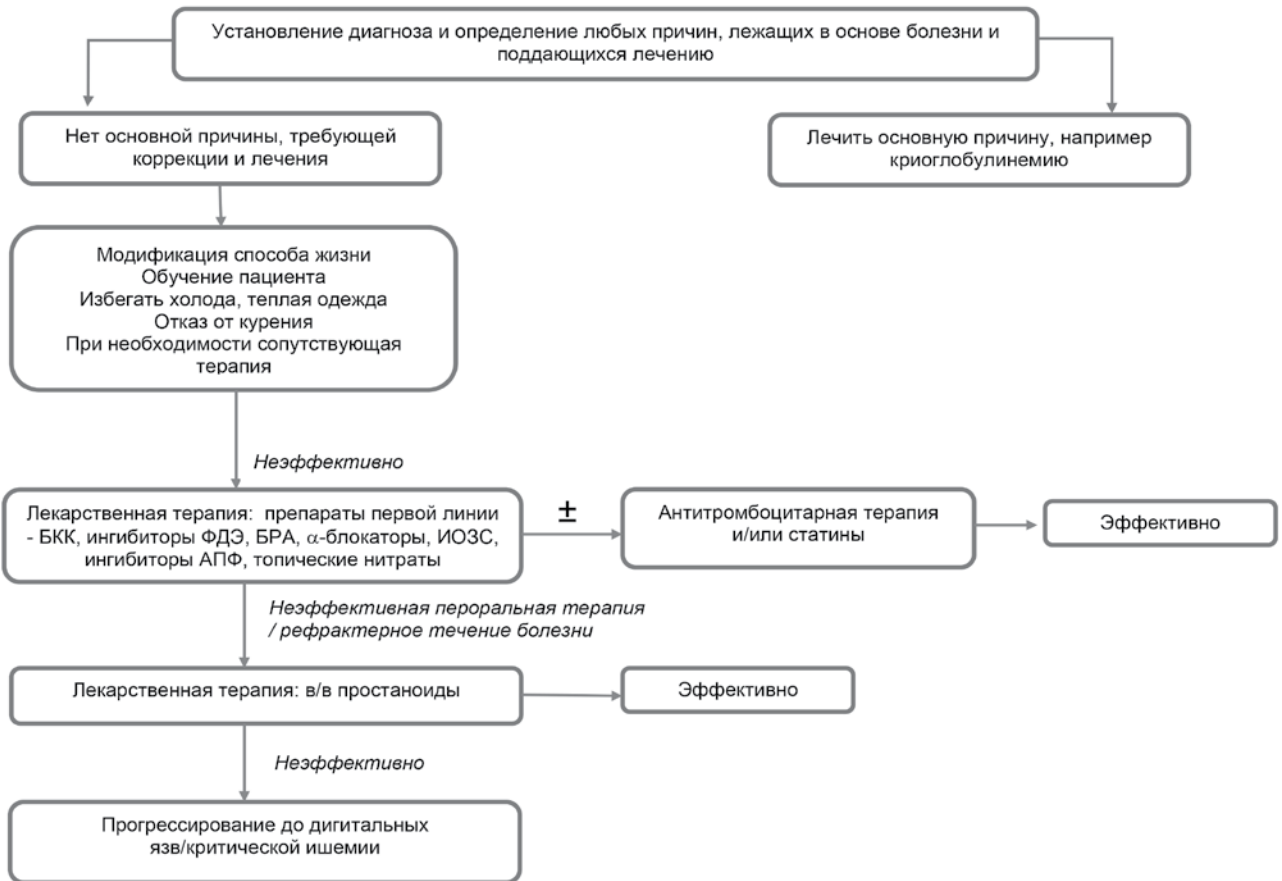


Рис. 2. Ведение пациентов с синдромом Рейно в реальной клинической практике в соответствии с рекомендациями Британской исследовательской группы по склеродермии (адаптировано нами по Herrick A.L. (2016) [18] и Hughes M., Ong V.H., Anderson M.E et al. (2015) [22])

Сокращения: БКК — блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ФДЭ — ингибиторы фосфодиэстеразы, ингибиторы АПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ИОЗС — ингибиторы обратного захвата серотонина.



Рис. 3. Ведение пациентов с дигитальными язвами в соответствии с рекомендациями Британской исследовательской группы по склеродермии (адаптировано нами по Herrick A.L. (2016) [18] и Hughes M., Ong V.H., Anderson M.E et al. (2015) [22])

Список использованной литературы

1. Алекперов Р.Т. Синдром Рейно как мультидисциплинарная проблема // Альманах клинической медицины. — 2014. — Т. 35. — С. 94-100.
2. Волков А.В., Юджина Н.Н. Внутривенный илопрост в комплексной терапии сосудистых нарушений у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани // Современная ревматология. — 2013. — Т. 2. — С. 70-74.
3. Abraham S., Steen V. Optimal management of digital ulcers in systemic sclerosis // Ther. Clin. Risk Management. — 2015. — Vol. 11. — P. 939-947.
4. Anderson M.E., Moore T.L., Hollis S. et al. Digital vascular response to topical glyceryl trinitrate, as measured by laser Doppler imaging, in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis // Rheumatology. — 2002. — Vol. 41 (3). — P. 324-328.
5. Asano Y., Bujor A.M., Trojanowska M. The impact of Fli1 deficiency on the pathogenesis of systemic sclerosis // J. Dermatol. Sci. — 2010. — Vol. 59 (3). — P. 152-163.
6. Avouac J., Riemekasten G., Meune C. et al. Autoantibodies against endothelin 1 Type A receptor are strong predictors of digital ulcers in systemic sclerosis // J. Rheumatol. — 2015. — Vol. 42. — P. 1801-1807.
7. Beltrán E., Pérez García C., Blanch J. et al. Treatment of severe Raynaud's phenomenon in collagen diseases with alprostadil IV // Ann. Rheum. Dis. — 2005. — Vol. 64 (Suppl. III). — P. S304.
8. Blaise S., Roustit M., Carpentier P. et al. The digital thermal hyperemia pattern is associated with the onset of digital ulcerations in systemic sclerosis during 3 years of follow-up // Microvasc. Res. — 2014. — Vol. 94. — P. 119-122.
9. Block J.A., Sequeira W. Raynaud's phenomenon // Lancet. — 2001. — Vol. 357 (9273). — P. 2042-2048.
10. Botzoris V., Drosos A.A. Management of Raynaud's phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis // Joint Bone Spine. — 2011. — Vol. 78 (4). — P. 341-346.
11. Chora I., Guiducci S., Manetti M. et al. Vascular biomarkers and correlation with peripheral vasculopathy in systemic sclerosis // Autoimmunity Rev. — 2015. — Vol. 14. — P. 314-322.
12. Chung L., Shapiro L., Fiorentino D. et al. MQX-503, a novel formulation of nitroglycerin, improves the severity of Raynaud's phenomenon: a randomized controlled trial // Arthritis Rheum. — 2009. — Vol. 60. — P. 870-877.
13. Cutolo M., Herrick A.L., Distler O. et al. Nailfold videocapillaroscopic and other clinical risk factors for digital ulcers in systemic sclerosis: a multicenter, prospective cohort study // Arthritis Rheumatol. — 2016. — 68 (10). — P. 2527-2539.
14. Flavahan N.A. A vascular mechanistic approach to understanding Raynaud phenomenon // Nat. Rev. Rheumatol. — 2015. — Vol. 11. — P. 146-158.
15. Gliddon A.E., Dore C.J., Black C.M. et al. Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril // Arthritis Rheum. — 2007. — Vol. 56 (11). — P. 3837-3846.
16. Gore J., Silver R. Oral sildenafil for the treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers secondary to systemic sclerosis // Ann. Rheum. Dis. — 2005. — Vol. 64 (9). — P. 1387.
17. Hachulla E., Clerson P., Launay D. et al. Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: single-center retrospective longitudinal study // J. Rheumatol. — 2007. — Vol. 34. — P. 2423-2430.
18. Hachulla E., Hatron PY., Carpentier P. et al. Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study // Ann. Rheum. Dis. — 2016. — Vol. 75 (6). — P. 1009-1015.
19. Herrick A.L. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemia // Curr. Rheumatol. Rep. — 2013. — Vol. 15 (1). — P. 303.
20. Herrick A.L. Recent advances in the pathogenesis and management of Raynaud's phenomenon and digital ulcers // Curr. Opin. Rheumatol. — 2016. — Vol. 28 (6). — P. 577-585.
21. Hughes M., Herrick A.L. Digital ulcers in systemic sclerosis // Rheumatology (Oxford). — 2017. — Vol. 56 (1). — P. 14-25.
22. Hughes M., Ong V.H., Anderson M.E. et al. Consensus best practice pathway of the UK Scleroderma Study Group: digital vasculopathy in systemic sclerosis // Rheumatology. — 2015. — Vol. 54. — P. 2015-2024.
23. Hummers L.K., Dugowson C.E., Dechow F. et al. A multi-centre, blinded, randomized, placebo-controlled, laboratory-based study of MQX-503, a novel topical gel formulation of nitroglycerine, in patients with Raynaud phenomenon // Ann. Rheum. Dis. — 2013. — Vol. 72. — P. 1962-1967.
24. Hunzelmann N., Riemekasten G., Becker M.O. et al. The Predict Study: low risk for digital ulcer development in patients with systemic sclerosis with increasing disease duration and lack of topoisomerase-1 antibodies // Br. J. Dermatol. — 2016. — Vol. 174. — P. 1384-1387.
25. Korn J.H., Mayes M., Matucci Cerinic M. et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist // Arthritis Rheum. — 2004. — Vol. 50 (12). — P. 3985-3993.
26. Matucci Cerinic M., Denton C.P., Furst D.E. et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Ann. Rheum. Dis. — 2011. — Vol. 70 (1). — P. 32-38.
27. Meier F.M., Frommer K.W., Dinser R. et al. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database // Ann. Rheum. Dis. — 2012. — Vol. 71. — P. 1355-1360.
28. Mihai C., Landewé R., van der Heijde D. et al. Digital ulcers predict a worse disease course in patients with systemic sclerosis // Ann. Rheum. Dis. — 2015. — Vol. 75 (4). — P. 681-686.
29. Nitsche A. Raynaud, digital ulcers and calcinosis in scleroderma // Reumatol. Clin. — 2012. — Vol. 8 (5). — P. 270-277.
30. Rademaker M., Cooke E.D., Almond N.E. et al. Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomised study // BMJ. — 1989. — Vol. 298 (6673). — P. 561-564.
31. Ruaro B., Sulli A., Smith V. et al. Short-term follow-up of digital ulcers by laser speckle contrast analysis in systemic sclerosis patients // Microvasc. Res. — 2015. — Vol. 101. — P. 82-85.
32. Russell I.J., Lessard J.A. Prazosin treatment of Raynaud's phenomenon: a double blind single crossover study // J. Rheumatol. — 1985. — Vol. 12 (1). — P. 94.
33. Saigusa R., Asano Y., Taniguchi P. et al. A possible contribution of endothelial CCN1 downregulation due to Fli1 deficiency to the development of digital ulcers in systemic sclerosis // Exp. Dermatol. — 2015. — Vol. 24. — P. 127-132.
34. Silva I., Almeida J., Vasoncelos C. A PRISMA-driven systematic review for predictive risk factors of digital ulcers in systemic sclerosis patients // Autoimmunity Rev. — 2015. — Vol. 14. — P. 140-152.
35. Silva I., Teixeira A., Oliveira J. et al. Endothelial dysfunction and nailfold videocapillaroscopy pattern as predictors of digital ulcers in systemic sclerosis: a cohort study and review of the literature // Clin. Rev. Allerg. — Immunol. — 2015. — Vol. 49. — P. 240-252.
36. Steen V., Denton C.P., Pope J.E., Matucci-Cerinic M. Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis // Rheumatology (Oxford). — 2009. — Vol. 4 (Suppl. 3). — P. 19-24.
37. Tingey T., Shu J., Smuczek J., Pope J. Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis // Arthritis Care Res. (Hoboken). — 2013. — Vol. 65 (9). — P. 1460-1471.
38. Wigley F.M. Clinical practice. Raynaud's phenomenon // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 347. — P. 1001-1008.
39. Wigley F.M., Seibold J.R., Wise R.A. et al. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis // J. Rheumatol. — 1992. — Vol. 19 (9). — P. 1407-1414.
40. Wigley F.M., Wise R.A., Seibold J.R. et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study // Ann. Intern. Med. — 1994. — Vol. 120 (3). — P. 199-206.
41. Wirz E.G., Jaeger V.K., Allanore Y. et al. Incidence and predictors of cutaneous manifestations during the early course of systemic sclerosis: a 10-year longitudinal study from the EUSTAR database // Ann. Rheum. Dis. — 2016. — Vol. 75. — P. 1285-1292.
42. Wollersheim H., Thien T., Fennis J. et al. Double-blind, placebo-controlled study of prazosin in Raynaud's phenomenon // Clin. Pharmacol. Ther. — 1986. — Vol. 40 (2). — P. 219.

Надійшла до редакції 05.06.2017