

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

Клиническая  
 больница «Феофания»  
 Государственного  
 управления делами, Киев

**Ключевые слова:** системная склеродермия, васкулопатия, феномен Рейно, дигитальные язвы, патогенез, предикторы, лечение.

## ФЕНОМЕН РЕЙНО И ДИГИТАЛЬНЫЕ ЯЗВЫ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ: ВОПРОСЫ ПАТОФИЗИОЛОГИИ И МЕНЕДЖМЕНТА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

*В статье представлены современные взгляды на механизмы развития васкулопатий (феномена Рейно и дигитальных язв), ассоциированных с системной склеродермией. Описаны клинические, капилляроскопические и иммунологические предикторы развития и тяжелого течения васкулопатий. 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 маркерами тяжелой васкулопатии. В статье представлены современные подходы к лечению при феномене Рейно и дигитальных язвах, а также алгоритм длительного менеджмента пациентов. Ведение пациентов с феноменом Рейно и дигитальными язвами включает нефармакологические, фармакологические подходы и хирургическое вмешательство. Вазоактивные методы терапии являются центральными в фармакологическом лечении при сосудистых осложнениях системной склеродермии.*

Системная склеродермия (ССД) — системное заболевание соединительной ткани, которое характеризуется фиброзом, повреждением сосудов и иммунологическими отклонениями с различной степенью вовлеченности внутренних органов. Хотя ССД часто клинически разделяют на два подтипа, основанных на степени поражения кожи: диффузный и ограниченный (лимитированный), феномен Рейно и его осложнения являются универсальными признаками заболевания, что отмечают у более чем 95% пациентов [29]. Это потенциально опасный симптом, поскольку он довольно часто прогрессирует вплоть до изъязвлений (у 50% пациентов) и приводит к гангрене конечности [21]. 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/ишемии тканей. Таким образом, дигитальная васкулопатия является одним из факторов, приводящим к хронической ишемической боли и инвалидности у пациентов с ССД.

Первичный феномен Рейно — временное обратимое вазоспастическое явление. Феномен Рейно представляет собой эпизоды преходящей дигитальной ишемии вследствие вазоспазма мелких артерий пальцев, прекапиллярных артериол и кожных артериовенозных анастомозов под влиянием холодной температуры и эмоционального стресса [10]. Чаще всего он затрагивает пальцы рук и ног, кончики ушей, нос и соски [3, 41]. Как правило, изменения цвета кожи претерпевают три фазы: начальная бледность, цианоз и, наконец, эритема как выражение компенсаторной вазодилатации. Клинические проявления феномена Рейно можно сгруппировать следующим образом [1]:

- Наиболее часто изменения окраски отмечают 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 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.

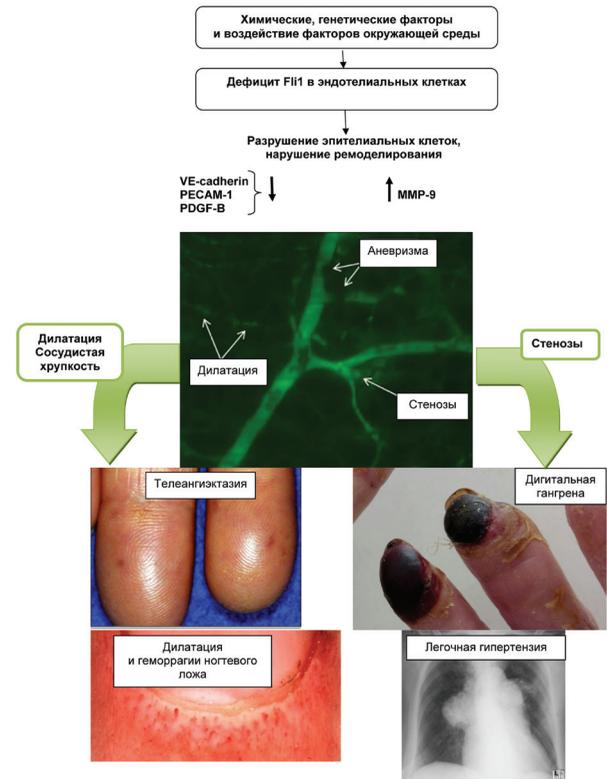
Распространенность феномена Рейно составляет менее 10% в общей популяции [31]. N.A. Flavahan (2015) [15] в недавнем обзоре акцентирует внимание на терморегуляторных механизмах как основе для понимания феномена Рейно, подчеркивая роль артериовенозных анастомозов и повышенной активности блокаторов  $\alpha_2$ -адренорецепторов 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 двоякий характер. С одной стороны, значительная пролиферация и фиброз интимы, эндотелиальное повреждение приводят к усилению высвобождения сосудосуживающих медиаторов и одновременному снижению уровня сосудорасширяющих молекул. С другой стороны, 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 [4].

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 [22]. Однако в исследовании В. Ruaro и соавторы (2015) [33] с участием 20 пациентов с ССД и язвами пальцев продемонстрировали 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 и соавторы (2015) [35] провели серию экспериментов по изучению роли CCN1 (Cysteine-rich Protein 61 — секретируемый гепаринсвязывающий белок, богатый цистеином), обладающего антифибротическим эффектом, при ССД и сообщили о снижении 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, который конститутивно подавлен в различных типах клеток в коже пациентов с ССД, по крайней мере

частично эпигенетическим механизмом. Таким образом, дефицит Fli1 является потенциальным предрасполагающим фактором ССД и сосудистых осложнений, отражающим влияние окружающей среды [6]. Патогенетическая роль Fli1 четко определена в развитии васкулопатий, сегодня изучается возможность его использования в качестве биомаркера и раннего предиктора сосудистых нарушений при ССД. На рис. 1. схематически представлено влияние дефицита Fli1 на развитие сосудистой патологии при ССД.



**Рис. 1.** Влияние дефицита Fli1 на развитие сосудистой патологии при ССД. Дефицит Fli1, обусловленный эпигенетическим механизмом в эндотелиальных клетках, приводит к подавлению кадгерина-5 2-го типа, PECAM-1, PDGF-B и усилению продукции MMP-9. В результате развиваются капиллярная дилатация, хрупкость сосудов и стеноз артерий, которые являются гистологическими признаками васкулопатии при ССД. Клинически развитие телеангиэктазий ассоциировано с типичной капилляроскопической картиной ногтевого ложа — гигантскими капиллярными петлями и геморрагиями. Развитие дигитальных язв и гангрены ассоциируется с артериальной легочной гипертензией при ССД. Адаптировано нами по: Y. Asano, A.M. Bujor, M. Trojanowska (2010) [6].

MMP — матриксные металлопротеиназы; VE-cadherin — кадгерин-5 2-го типа, белок клеточной адгезии эндотелия сосудов семейства кадгеринов; PECAM-1 — platelet/endothelial cell adhesion molecule 1, мембранный белок суперсемейства иммуноглобулинов, относится к классу молекул клеточной адгезии; PDGF-B — Platelet-derived growth factor subunit B, белок, кодируемый этим геном, является членом семейства факторов роста тромбоцитов.

В обзорной статье I. Choga и соавторов (2015) [12] 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 больных, требующих целенаправленных профилактических воздействий и систематического наблюдения.

За последнее время в нескольких исследованиях описали предикторы изъязвлений при ССД и прогностические факторы [7, 14, 36]. В большом проспективном исследовании с участием 623 пациентов с ССД установлено, что наиболее сильными факторами риска развития новых дигитальных язв в течение последующих 6 мес были: плотность капилляров на среднем пальце доминирующей руки (анормальная капилляроскопическая картина), число язв пищеварительного тракта и наличие исходной критической ишемии [14]. К другим предикторам изъязвлений ногтей пальцев отнесены антитела к топоизомеразе (anti-ScI-70) [26, 44], наличие антител к рецептору типа А эндотелина (ET)-1 [37] и повышение циркулирующих уровней ET-1, а также тяжесть изменений термографии [9]. Еще в одном систематическом обзоре PRISMA I. Silva и соавторы (2015) [36] суммировали факторы риска развития дигитальных язв, которыми являются: подтип диффузного поражения кожи при ССД, ранний дебют феномена Рейно, наличие антител к топоизомеразе (anti-ScI-70), анормальная картина ногтевой капилляроскопии, повышение уровней ET-1 и низкий уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

Одновременно специалисты широко признают, что наличие дигитальных язв связано с тяжелым течением болезни и даже повышенной смертностью. Во многофакторном анализе 3196 пациентов из базы данных EUSTAR история дигитальных язв была достоверным прогностическим фактором смертности пациентов (отношение шансов 1,53) [30].

Клинические и серологические ассоциации дигитальных язв у пациентов с ССД суммированы в табл. 1 и 2. Многие из этих ассоциаций были предложены как биомаркеры развития язв и заслуживают дальнейших исследований с целью подтверждения их прогностической ценности [23].

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 тканей вследствие феномена Рейно является наиболее важным механизмом [31]. Дигитальные язвы различаются размерами и границами, наличием обнаженных подлежащих тканей (кость, сухожилие), наличием кальциноза тканей. Язвы считают острыми

до 3 мес, хроническими — более 6 мес. 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% больных диагностирована гангрена; при условии неэффективного лечения, его отсутствия и рецидивирующих ишемических атак развитие гангрены впоследствии было отмечено у 100% больных [38]. 12% пациентов с дигитальными язвами требуют госпитализации и хирургического вмешательства.

Таблица 1

**Клинические ассоциации дигитальных язв у пациентов с ССД**

Повышающие риск образования дигитальных язв	Связанные с болезнью	История дигитальных язв	
		Контрактуры суставов	
		Диффузное поражение кожи	
		Раннее начало заболевания	
		Длительность феномена Рейно и продолжительность заболевания	
		Повышение скорости оседания эритроцитов	
		Отсутствие или позднее назначение вазодилатационной терапии	
		Вовлечение внутренних органов	Поражение легких: интерстициальное поражение легких
			Поражение пищевода
			Поражение сердца
Антитела	Антитела к топоизомеразе (anti-ScI-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	

Таблица 2

**Серологические и сосудистые ассоциации возникновения дигитальных язв у пациентов с ССД**

Серологические маркеры	Повышение асимметричного диметиларгинина (ADMA)	
	Повышение ангиопоэтина-2 и ангиопоэтинподобного протеина 3 (ANGPTL3)	
	Повышение растворимого эндоглина	
	Уменьшение предшественников эндотелиальных клеток	
	Повышение ET-1 и аутоантител к рецепторам ET A	
	Увеличение галектина-1 (связан с уменьшением количества дигитальных язв)	
	Повышение экспрессии гена интерферона типа 1	
	Увеличение среднего объема тромбоцитов	
	Повышение пентраксина-3 (PTX-3)	
	Повышение плацентарного фактора роста (PIGF)	
Сосудистые маркеры	Повышение тромбоцитактивированного фактора ацетилгидролазы (ассоциируется с уменьшением количества язв)	
	Повышение растворимого лиганда CD40 (sCD40L)	
	Капилляроскопия ногтевого ложа	
	Повышение жесткости почечных сосудов	
		Локальное отношение тепловой гиперемии к пиковой нагрузке $\geq 1$ (по данным лазерной доплеровской флоуметрии)

Ведение пациентов с феноменом Рейно, дигитальными язвами/некрозами при ССД включает нефармакологическое, фармакологические подходы и хирургическое вмешательство (табл. 3). Используемые нефармакологические модальности включают избегание триггеров, провоцирующих эпизоды ишемии, включая холодовой контакт, эмоциональный стресс или лекарства, которые способствуют сужению сосудов, включая блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов, антимигренозные препараты (такие как суматриптан и эрготамин), противозачаточные таблетки, некоторые химиотерапевтические агенты (такие как цисплатин, винбластин, таргетные блокаторы тирозинкиназы и др.) и амфетамины. Прекращение курения абсолютно необходимо для предотвращения дальнейшего сосудистого повреждения уже уязвимой ишемизированной ткани.

Таблица 3

**Перечень терапевтических воздействий при феномене Рейно и дигитальных язвах/некрозах**

<b>Нефармакологическое лечение</b>
Отказ от курения
Избегать холода, стрессов, применения сосудосуживающих средств, например блокаторов $\beta$ -адренорецепторов и амфетаминов
Использование грелок для рук/ног и защитной одежды
<b>Фармакологическое лечение при феномене Рейно</b>
Блокаторы кальциевых каналов
Блокаторы рецепторов ангиотензина
Блокаторы $\alpha$ -адренорецепторов
<b>Лечение при дигитальных язвах</b>
Ингибиторы фосфодиэстеразы
Аналоги простаглицлина
Антагонисты рецепторов ET
Нитраты
Статины
<b>Локальное лечение при язвах</b>
Увлажнение кожи, гель с витамином E
Антибиотикотерапия топическая/системная при сопутствующей инфекции
Адекватный контроль боли
Дебридмент при наличии показаний
<b>Хирургическое лечение при феномене Рейно и дигитальных язвах</b>
Центральная симпатэктомия (эндоскопическая торакальная симпатэктомия)
Дигитальная симпатэктомия
Ботулинический токсин
Трансплантация аутологичного жира
Хирургическая ампутация

Вазоактивные методы терапии являются центральными в фармакологическом лечении сосудистых осложнений ССД. E. Nachulla и соавторы (2007) [18] сообщили, что вазодилатационная терапия значительно задержала развитие дигитальных изъязвлений (отношение рисков (ОР) 0,17, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,09–0,32). Дозы вазодилатирующих препаратов, наиболее часто применяемых в терапии при феномене Рейно и его осложнениях, представлены в табл. 4.

Блокаторы кальциевых каналов мало изучены в лечении/профилактике дигитальных язв, хотя многие клиницисты используют именно блокаторы кальциевых каналов (чаще всего нифеди-

пин) в лечении при тяжелом феномене Рейно [23]. В рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивали пероральный нифедипин (30 мг ежедневно в течение 4 нед, а затем — 60 мг ежедневно в течение 12 нед) и внутривенное введение илопроста для лечения пациентов с тяжелым феноменом Рейно. При этом среднее количество дигитальных язв уменьшилось с 4,3 до 1,4 после 16 нед лечения нифедипином. При применении илопроста число дигитальных повреждений уменьшилось с 3,5 до 0,6. Повышение температуры рук и улучшение микроциркуляции отмечено только при применении илопроста [32].

Таблица 4

**Дозы вазодилатирующих препаратов в терапии при феномене Рейно и дигитальных язвах**

Класс препаратов	Препарат	Обычные дозировки препаратов
Блокаторы кальциевых каналов	Нифедипин (медленно-го высвобождения)	10 мг 2 раза в сутки → 40 мг 2 раза в сутки
	Амлодипин	5 мг 1 раз в сутки → 10 мг 1 раз в сутки
	Дилтиазем	60 мг 2 раза в сутки → 120 мг 2 раза в сутки
Блокаторы рецепторов ангиотензина I	Лозартан	25 мг 1 раз в сутки → 100 мг 1 раз в сутки
Блокаторы $\alpha$ -адренорецепторов	Празозин	0,5 мг 2 раза в сутки → 2 мг 2 раза в сутки
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	Лизиноприл	5 мг 1 раз в сутки → 20 мг 1 раз в сутки
Ингибиторы ФДЭ-5*	Силденафил	20/25 мг 3 раза в сутки → 50 мг 3 раза в сутки
	Тадалафил	10 мг через день → 20 мг 1 раз в сутки

\*Здесь и далее: фосфодиэстераза 5-го типа (ФДЭ-5).

Хотя существует достаточно сильное терапевтическое обоснование роли ингибирования ангиотензинпревращающего фермента при ССД и сосудистых осложнениях в качестве агентов ремоделирования сосудов (как применяют у пациентов с ишемической болезнью сердца), в настоящее время нет достаточной доказательной базы для подтверждения действенности этого вмешательства. Во 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 (ОР –0,08; 95% ДИ 0,23–0,06) [17].

Важным и перспективным направлением является применение ингибиторов ФДЭ-5. Ингибиторы ФДЭ-5 ингибируют деградацию (и, следовательно, повышают биодоступность) циклического гуанозинмонофосфата (ГМФ) с последующей клинически значимой 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 [40].

В недавнем многоцентровом двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем 84 пациента, лечение силденафилом в течение 12 нед сопровождалось значительным уменьшением числа новых дигитальных язв (0,86 против 1,51). Тем не менее время заживления этих язв (основная конечная точка исследования) не уменьшалось [19]. Три коммерчески доступных ингибитора ФДЭ-5 включают силденафил, варденафил и тадалафил. Силденафил и варденафил имеют более короткий период полувыведения — около 4 ч, в то время как период полувыведения тадалафила намного дольше — в течение 18 ч.

Простаноиды являются мощными вазодилататорами, а также ингибируют агрегацию тромбоцитов и пролиферацию клеток гладких мышц сосудов. Илопрост, одобренный в Европе для лечения при дигитальных язвах, связанных с ССД, представляет собой химически стабильный аналог простаглицина с двойным вазодилаторным и тромбоцитарным эффектами [11]. 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 в общем отмечается достаточно высокая частота побочных 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 холодную пору года. Наиболее часто применяют внутривенный илопрост (3–5 дней лечения со скоростью  $0,5 \pm 2$  нг/кг/мин в течение 6–8 ч) и эпопростенол. При появлении побочных эффектов во время инфузии препарата рекомендуется замедлить скорость введения препарата.

Сообщалось также о внутривенной терапии простаноидами для улучшения заживления дигитальных язв и уменьшения количества новых. В двух мультицентровых двойных слепых рандомизированных исследованиях внутривенная терапия простаноидами (илопрост 0,5–2,0 нг/кг/мин в течение 6 ч в течение 5 дней подряд) была связана со значительно большим исцелением дигитальных язв, чем в группе плацебо [42, 43].

Второе из этих исследований включало 126 пациентов, завершивших курс инфузий. После 3 нед лечения у 14,6% пациентов, получавших илопрост, было  $\geq 50\%$  излеченных дигитальных язв [43]. Среднее недельное число атак Рейно уменьшилось на 39,1% при применении илопроста и на 22,2% — в группе плацебо ( $p=0,005$ ). Кроме того, в среднем доля улучшения глобальной оценки тяжести Рейно в течение всего 9-недельного наблюдения была больше 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 язвах пациенты должны получать повторные курсы простаноидов; непрерывные или расширенные курсы внутривенной терапии следует рассматривать в клинически типичных ситуациях [24].

Необходимо отметить, что пероральные препараты простаноидов (илопрост, а также новые препараты — берапрост, цизапрост, трепростинил) не продемонстрировали какого-либо улучшения в заживлении дигитальных язв [40].

Другой аналог простаглицина, алпростадил, вводимый внутривенно 5 дней подряд, также применяли у пациентов с упорным течением феномена Рейно [8].

Празозин как антагонист  $\alpha_1$ -адренергического рецептора в двух рандомизированных исследованиях продемонстрировал улучшение течения феномена Рейно [34, 45]. Сообщалось, что доза 1 мг 3 раза в сутки 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, недостаточно опубликованных данных об его влиянии на дигитальные изъязвления.

Местные нитраты применяли 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 [4]. М.Е. Anderson и соавторы (2002) [5] 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 отмечали статисти-

чески значимые улучшения кровотока по сравнению с пальцами, где применяли 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 непереносимостью пероральных вазодилататоров.

В двух других рандомизированных контролируемых исследования изучали относительно новый местный препарат нитроглицерина MQX-503 для лечения пациентов с феноменом Рейно. Первое исследование продемонстрировало улучшение течения феномена Рейно относительно группы плацебо, но не показало статистических различий в частоте или продолжительности атак феномена Рейно [13]. Второе исследование показало улучшение кровотока, измеряемое лазерным доплером, однако не было никаких изменений в показателях боли или изменений температуры кожи [25].

ET-1 является не только мощным вазоконстриктором, но также оказывает выраженное пролиферативное действие на гладкомышечные клетки и фибробласты, действуя через два рецептора (типа А — ETA и типа В — ETB) [40]. В целом ETA и ETB, выявленные в клетках гладких мышц, способствуют вазоконстрикции и гиперплазии, тогда как ETB, который также находится на эндотелиальных клетках, способствует вазодилатации.

Бозентан является двойным антагонистом рецептора ET-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 уменьшило количество новых изъязвлений [27, 28]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании влияния бозентана на заживление и профилактику ишемических дигитальных язв у пациентов с ССД, включавшем 188 пациентов с ССД, 24-недельное применение бозентана (62,5 мг 2 раза в сутки 4 нед и 125 мг 2 раза в сутки) ассоциировалось с уменьшением количества новых дигитальных язв на 30% [28]. Бозентан был одобрен в Европе для профилактики дигитальных язв при склеродермии, но FDA, после тщательного анализа, не одобрило 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 ET-1 могут быть особо полезными.

На сегодняшний день для лечения пациентов с артериальной легочной гипертензией в Европе утверждены два новых антагониста рецепторов ET-1: мацитентан (Macitentan) и амбризентан

(Ambrisentan), что проходят исследования в лечении пациентов с дигитальными язвами 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 [24]. Безусловным ограничением является то, что данная методика выполняется в отдельных специализированных хирургических центрах.

Дигитальные язвы (на пальцах рук и ног) являются серьезным проявлением ССД-vasculopathy. Они обычно возникают на кончиках пальцев или на разгибательных поверхностях рук над мелкими суставами или же в местах кальциноза на пальцах. Обычно половина пациентов с дигитальными язвами сообщают о предыдущей истории язв [39], таким образом, дигитальные язвы обычно имеют рецидивирующее течение. Они ассоциируются со значительной болью и инвалидностью, отрицательно влияют на качество жизни и возможность выполнять обычную работу. Установлено, что курящие пациенты имеют в три раза более высокий риск развития дигитальной vasculopathy, чем некурящие; они чаще требуют внутривенного введения вазодилататоров, хирургической обработки и ампутации [20]. Дигитальные язвы имеют высокий риск инфицирования, чаще всего *Staphylococcus aureus* [16], что может прогрессировать вплоть до развития остеомиелита. Поэтому раннее выявление изъязвлений на ранней стадии болезни имеет приоритетное значение, чтобы не допустить увеличения язвы в размерах и ее инфицирование.

В случае появления язвы показана оптимизация вазодилатирующей терапии или добавление внутривенной простаноидной терапии. Выбор лечения зависит от тяжести язвы. При возможном амбулаторном ведении пациента комбинируется пероральная вазодилатирующая терапия: повышается доза или добавляется альтернативный препарат. В тяжелых и резистентных случаях назначают терапию простаноидами [24].

На рис. 2 и 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, основанный на передовой клинической практике.

ССД-ассоциированная vasculopathy (феномен Рейно, дигитальные изъязвления и критическая ишемия) 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 под-



**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) [22] и Hughes M., Ong V.H., Anderson M.E. et al. (2015) [24]). АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БКК – блокаторы кальциевых каналов; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; в/в – внутривенно; 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) [22] и Hughes M., Ong V.H., Anderson M.E. et al. (2015) [24]). в/в – внутривенно

хода 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.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Алекперов Р.Т.** (2014) Синдром Рейно как мультидисциплинарная проблема. Альманах клинической медицины, 35: 94–100.
2. **Волков А.В., Юдкина Н.Н.** (2013) Внутривенный илопрост в комплексной терапии сосудистых нарушений у пациентов с си-

стемними захворюваннями соединителної ткани. *Соврем. ревматол.*, 2: 70–74.

**3. Шилова Л.М.** (2016) Диагностика и лечение склеродермических васкулопатий: современный взгляд на проблему. *Лекарств. вестн.*, 3(63): 6–10.

**4. Abraham S., Steen V.** (2015) Optimal management of digital ulcers in systemic sclerosis. *Ther Clin Risk Management*, 11: 939–947.

**5. Anderson M.E., Moore T.L., Hollis S. et al.** (2002) Digital thermal hyperemia pattern is associated with the onset of digital ulcerations in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Rheumatology*, 41(3): 324–328.

**6. Asano Y., Bujor A.M., Trojanowska M.** (2010) The impact of Fli1 deficiency on the pathogenesis of systemic sclerosis. *J. Dermatol. Sci.*, 59(3): 152–163.

**7. Avouac J., Riemekasten G., Meune C. et al.** (2015) Autoantibodies against endothelin 1 Type A receptor are strong predictors of digital ulcers in systemic sclerosis. *J. Rheumatol.*, 42: 1801–1807.

**8. Beltrán E., Pérez García C., Blanch J. et al.** (2005) Treatment of severe Raynaud's phenomenon in collagen diseases with alprostadil IV. *Ann. Rheum. Dis.*, 64(Suppl. III): S304.

**9. Blaise S., Roustit M., Carpentier P. et al.** (2014) The digital thermal hyperemia pattern is associated with the onset of digital ulcerations in systemic sclerosis during 3 years of follow-up. *Microvasc. Res.*, 94: 119–122.

**10. Block J.A., Sequeira W.** (2001) Raynaud's phenomenon. *Lancet*, 357(9273): 2042–2048.

**11. Botzoris V., Drosos A.A.** (2011) Management of Raynaud's phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. *Joint Bone Spine*, 78(4): 341–346.

**12. Chora I., Guiducci S., Manetti M. et al.** (2015) Vascular biomarkers and correlation with peripheral vasculopathy in systemic sclerosis. *Autoimmunity Rev.*, 14: 314–322.

**13. Chung L., Shapiro L., Fiorentino D. et al.** (2009) MQX-503, a novel formulation of nitroglycerin, improves the severity of Raynaud's phenomenon: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 60: 870–877.

**14. Cutolo M., Herrick A.L., Distler O. et al.** (2016) Nailfold videocapillaroscopic and other clinical risk factors for digital ulcers in systemic sclerosis: a multicenter, prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.*, 68(10): 2527–2539.

**15. Flavahan N.A.** (2015) A vascular mechanistic approach to understanding Raynaud phenomenon. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 11: 146–158.

**16. Giuggioli D., Manfredi A., Colaci M. et al.** (2012) Scleroderma digital ulcers complicated by infection with fecal pathogens. *Arthritis Care Res.*, 64: 295–297.

**17. Giddon A.E., Dore C.J., Black C.M. et al.** (2007) 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.*, 56 (11): 3837–3846.

**18. Hachulla E., Clerson P., Launay D. et al.** (2007) Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: single-center retrospective longitudinal study. *J. Rheumatol.*, 34: 2423–2430.

**19. Hachulla E., Hatron P.Y., Carpentier P. et al.** (2016) Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study. *Ann. Rheum. Dis.*, 75(6): 1009–1015.

**20. Harrison B.J., Silman A.J., Hider S.L., Herrick A.L.** (2002) Cigarette smoking as a significant risk factor for digital vascular disease in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.*, 46: 3312–3316.

**21. Herrick A.L.** (2013) Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemia. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 15(1): 303–308.

**22. Herrick A.L.** (2016) Recent advances in the pathogenesis and management of Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *Curr. Opin Rheumatol.*, 28(6): 577–585.

**23. Hughes M., Herrick A.L.** (2017) Digital ulcers in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, 56(1): 14–25.

**24. Hughes M., Ong V.H., Anderson M.E. et al.** (2015) Consensus best practice pathway of the UK Scleroderma Study Group: digital vasculopathy in systemic sclerosis. *Rheumatology*, 54: 2015–2024.

**25. Hummers L.K., Dugowson C.E., Dechow F. et al.** (2013) 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.*, 72: 1962–1967.

**26. Hunzelmann N., Riemekasten G., Becker M.O. et al.** (2016) 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.*, 174: 1384–1387.

**27. Korn J.H., Mayes M., Matucci Cerinic M. et al.** (2004) Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum.*, 50(12): 3985–3993.

**28. Matucci Cerinic M., Denton C.P., Furst D.E. et al.** (2011) Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 70(1): 32–38.

**29. Meier F.M., Frommer K.W., Dinser R. et al.** (2012) Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann. Rheum. Dis.*, 71: 1355–1360.

**30. Mihai C., Landewé R., van der Heijde D. et al.** (2016) Digital ulcers predict a worse disease course in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.*, 75(4): 681–686.

**31. Nitsche A.** (2012) Raynaud, digital ulcers and calcinosis in scleroderma. *Reumatol. Clin.*, 8(5): 270–277.

**32. Rademaker M., Cooke E.D., Almond N.E. et al.** (1989) 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*, 298(6673): 561–564.

**33. Ruaro B., Sulli A., Smith V. et al.** (2015) Short-term follow-up of digital ulcers by laser speckle contrast analysis in systemic sclerosis patients. *Microvasc Res.*, 101: 82–85.

**34. Russell I.J., Lessard J.A.** (1985) Prazosin treatment of Raynaud's phenomenon: a double blind single crossover study. *J. Rheumatol.*, 12(1): 94.

**35. Saigusa R., Asano Y., Taniguchi P. et al.** (2015) A possible contribution of endothelial CCN1 downregulation due to Fli1 deficiency to the development of digital ulcers in systemic sclerosis. *Exp. Dermatol.*, 24: 127–132.

**36. Silva I., Almeida J., Vasoncelos C.** (2015) A PRISMA-driven systematic review for predictive risk factors of digital ulcers in systemic sclerosis patients. *Autoimmunity Rev.*, 14: 140–152.

**37. Silva I., Teixeira A., Oliveira J. et al.** (2015) Endothelial dysfunction and nailfold videocapillaroscopy pattern as predictors of digital ulcers in systemic sclerosis: a cohort study and review of the literature. *Clinic. Rev. Allerg. Immunol.*, 49: 240–252.

**38. Steen V., Denton C.P., Pope J.E., Matucci-Cerinic M.** (2009) Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, 4(Suppl. 3): 19–24.

**39. Tiev K.P., Diot E., Clerson P. et al.** (2009) Clinical features of scleroderma patients with or without prior or current ischemic digital ulcers: post-hoc analysis of a nationwide multicenter cohort (ItinerAIR-Sclerodermie). *J. Rheumatol.*, 36: 1470–1476.

**40. Tingey T., Shu J., Smuczek J., Pope J.** (2013) Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 65(9): 1460–1471.

**41. Wigley F.M.** (2002) Clinical practice. Raynaud's phenomenon. *N. Engl. J. Med.*, 347: 1001–1008.

**42. Wigley F.M., Seibold J.R., Wise R.A. et al.** (1992) Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. *J. Rheumatol.*, 19(9): 1407–1414.

**43. Wigley F.M., Wise R.A., Seibold J.R. et al.** (1994) Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann. Intern. Med.*, 120 (3): 199–206.

**44. Wirz E.G., Jaeger V.K., Allanore Y. et al.** (2016) 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.*, 75: 1285–1292.

45. Wollersheim H., Thien T., Fennis J. et al. (1986) Double-blind, placebo-controlled study of prazosin in Raynaud's phenomenon. Clin. Pharmacol. Ther., 40(2): 219.

## ФЕНОМЕН РЕЙНО І ДИГІТАЛЬНІ ВІРАЗКИ ПРИ СИСТЕМНІЙ СКЛЕРОДЕРМІЇ: ПИТАННЯ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ ТА МЕНЕДЖМЕНТУ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

I.Ю. Головач, Т.М. Чіпко, Н.М. Корбут

**Резюме.** У статті представлені сучасні погляди на механізми розвитку васкулопатій (феномена Рейно і дигітальних виразок), асоційованих із системною склеродермією. Описано клінічні, капіляроскопічні та імунологічні предиктори розвитку і тяжкого перебігу васкулопатій. Ураження легень, серця і стравоходу, тривалий перебіг феномена Рейно, дифузне ураження шкіри, ранній початок захворювання, висока активність, пізній старт вазодилативної терапії є потенційними факторами розвитку і прогресування дигітальних виразок. Наявність антитіл до топоізомерази (anti-Scl-70), аномальна картина капіляроскопії, підвищення рівнів ендотеліну-1 і низький рівень фактора росту ендотелію судин (VEGF) є серологічними маркерами тяжкої васкулопатії. У статті представлені сучасні підходи до лікування феномена Рейно і дигітальних виразок, а також алгоритм тривалого менеджменту пацієнтів. Ведення пацієнтів із феноменом Рейно і дигітальними виразками включає нефармакологічні, фармакологічні підходи і хірургічне втручання. Вазоактивні методи терапії є центральними у фармакологічному лікуванні пацієнтів із судинними ураженнями системної склеродермії.

**Ключові слова:** системна склеродермія, васкулопатія, феномен Рейно, дигітальні виразки, патогенез, предиктори, лікування.

## RAYNAUD'S PHENOMENON AND DIGITAL ULCERS IN SYSTEMIC SCLEROSIS: PATHOPHYSIOLOGY QUESTIONS AND MANAGEMENT AT THE PRESENT STAGE

I. Yu. Golovach, T.M. Chipko, N.N. Korbut

**Summary.** The article presents modern views on the mechanisms of development of vasculopathy (the Raynaud's phenomenon and digital ulcers) associated with systemic sclerosis. Clinical, capillaroscopic and immunological predictors of development and severe course of vasculopathies are described. The lesions of the lungs, heart and esophagus, the long course of the Raynaud's phenomenon, diffuse skin lesions, early onset of the disease, high activity, late onset of vasodilating therapy are potential factors in the development and progression of digital ulcers. The presence of antibodies to topoisomerase (anti-Scl-70), an abnormal picture of nail capillaroscopy, an increase in endothelin-1 levels and a low level of vascular endothelial growth factor (VEGF) are serological markers of severe vasculopathy. The article presents modern approaches to the treatment of the phenomenon of Raynaud and digital ulcers, as well as an algorithm for long-term patient management. Management of patients with Reynaud's phenomenon, digital ulcers includes non-pharmacological, pharmacological approaches and surgical intervention. Vasoactive methods of therapy are central to the pharmacological treatment of vascular complications of systemic sclerosis.

**Key words:** systemic sclerosis, vasculopathy, Raynaud phenomenon, digital ulcers, pathogenesis, predictors, treatment

### Адрес для переписки:

Головач Ирина Юрьевна  
03680, Киев, ул. Академика Заболотного, 21  
Клиническая больница «Феофания»  
E-mail: golovachirina@yandex.ru

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Дефіцит вітаміна D небезпечний для осіб з СКВ

Підготувала Ю. Котикович

Ученые Медицинского факультета Университета Джона Хопкинса, США, обратили внимание на то, что применение дополнительных доз витамина D (вит D) снижает риск развития патологии почек у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ). О результатах исследования сообщили на Ежегодной конференции Ассоциации ревматологов, Сан-Диего, США. В предыдущих работах у пациентов с СКВ часто отмечали дефицит вит D, поэтому цель данного исследования — изучение роли вит D в развитии наиболее распространенной формы СКВ. Участвовали 1392 пациента с СКВ (92% — женщины, средний возраст — 47,3 года). На первом визите определяли уровень вит D (по количеству 25-гидроксивитамина D) и оценивали функцио-

нальное состояние внутренних органов. Дефицит вит D выявили у 27,3% участников. Участников распределили на две группы: 1-я — с концентрацией 25-гидроксивитамина D  $\leq 20$  нг/мл, 2-я  $> 20$  нг/мл. Определяя уровни риска поражения жизненно важных органов, оценивали состояние нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и опорно-двигательной систем с учетом возраста, пола и этнической принадлежности пациентов.

Автор работы доктор Мишель А. Петри (Michelle A. Petri) считает, что низкий уровень вит D можно рассматривать в качестве предиктора развития почечной недостаточности. Возможно, дополнительный прием вит D будет способствовать снижению риска возникновения патологии почек при СКВ.

**Sandoiu A.** (2017) Lupus: Low vitamin D may raise risk of kidney failure. Medical news today, Nov. 6 (<http://www.medicalnewstoday.com/articles/319983.php>).