

Современные тенденции в определении и лечении феномена Рейно

З. Р. Багаутдинова, И. Р. Гайсин

Клиническая и медико-социальная значимость феномена Рейно (ФР) обусловлена его высокой распространенностью и частой ассоциацией с другими, нередко угрожающими жизни заболеваниями. Распространенность ФР, по данным исследований в европейских странах, составляет в среднем 3–5% в популяции [1], пик заболеваемости приходится на 2–3 декаду жизни [2]. ФР — это васкулопатия, характеризующаяся обратимыми пароксизмальными эпизодами вазоспазма, с вовлечением обычно периферических сосудов микроциркуляторного русла (артерии, артериолы, прекапилляры и посткапиллярные венулы) на пальцах рук и ног [3]. Эпизоды сужения сосудов провоцируются температурным (холод), механическими (компрессия, вибрация), химическими факторами и эмоциональным стрессом, но также возникают спонтанно, без триггеров [3, 4]. Это важно в понимании различий ФР, когда пароксизм вазоспазма лежит в основе как общего феномена «холодные пальцы», так и хронической гипоперфузии в результате ангиопатии с изменением структуры [3].

Впервые описание феномена дал Maurice Raynaud в 1862 г. и определил его как «локальную асфиксию конечностей» [5]. В 1929 г. Т. Lewis выделил два варианта: первичная болезнь Рейно и вторичный феномен Рейно [2]. В мае 2011 г. на конференции, организованной секцией сосудистой медицины британского Королевского общества медицины (Vascular Medicine Section of the Royal Society of Medicine), было рекомендовано использовать термин ФР взамен «синдрома Рейно» и «болезни Рейно» в связи с отсутствием единого мнения [6]. На сегодняшний день, согласно классификации этого общества, выделяют первичный ФР и вторичный ФР.

Различия между первичным и вторичным феноменом Рейно

При отсутствии признаков основного заболевания диагностируют первичный ФР. Первичный ФР встречается приблизительно в 80% случаев ФР, при этом признаки этого состояния могут быть у 30% родственников первой линии [3, 7]. Дисфункция автономной нервной системы, заключенная в нарушении регуляции симпатической нервной системы и закономерного изменения парасимпатической, играет важную роль в развитии первичного ФР [3]. Первичный ФР характеризуется отсутствием структурных изменений или, в большинстве случаев, только минимальными повреждениями стенки сосудов.

Вторичный ФР ассоциирован с определенными заболеваниями, преимущественно с системными заболеваниями соединительной ткани (табл. 1) [3]. При вторичном ФР происходят изменения мелких и крупных сосудов в зависимости от заболевания, вызвавшего этот синдром [3].

Этиология вторичного феномена Рейно [3]		Таблица 1
Системные заболевания соединительной ткани	ССД, CREST-синдром, СЗСТ, СКВ, недифференцированные заболевания соединительной ткани, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, дерматомиозит/полимиозит	
Васкулиты	Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа–Стросса), гиперчувствительный васкулит, криоглобулинемический васкулит, гипокплементемический уртикарный васкулит, узелковый полиартериит, болезнь Бюргера, артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит	
Другие заболевания сосудов	Атеросклероз, эмболия артерий, заболевание периферических артерий, артериовенозная фистула, синдром вибрации руки, синдром канала Гийона, синдром замороженных пальцев	
Гематологические нарушения	Множественная миелома, полицитемия, эссенциальный тромбоцитоз, криоагглютинация, криоглобулинемия, криофибриногенемия, амилоидоз, POEMS-синдром, антифосфолипидный синдром	
Солидные образования	Рак легких, желудочно-кишечного тракта, женских половых органов, предстательной железы	
Нейровегетативные причины	Рефлекторная симпатическая дистрофия, комплекс регионального болевого синдрома	
Болезни нервной системы	Идиопатическая периферическая нейропатия, туннельный синдром карпального канала, синдром верхней апертуры грудной клетки	
Эндокринные заболевания	Гипотиреоз	
Лекарственные и токсические воздействия	Химиотерапия (винбластин, блеомицин), интерферон-α, циклоспорин, эстрогены, симпатомиметики, неселективные β-блокаторы, клонидин, агонисты серотониновых рецепторов, эрготамин, бромокриптин, имипрамин, никотин, наркотики, амфетамин, кокаин, мышьяк, воздействие поливинилхлорида или органических растворителей	
<i>Примечание. ССД — системная склеродермия; СЗСТ — смешанное заболевание соединительной ткани; СКВ — системная красная волчанка.</i>		

Ретроспективный анализ данных 3035 пациентов с ФР за период 1–10 лет (в среднем 4,8 года), проведенный группой авторов под руководством S. Pavlov-Dolijanovic, показал, что в 37,2% случаев ФР развивался при ревматических заболеваниях (РЗ), в 8,1% были другие причины вторичного ФР, в 54,7% случаев ФР оставался первичным [8]. При РЗ встречаемость ФР разная и составляет при системной склеродермии (ССД) 96% случаев, смешанном заболевании соединительной ткани (СЗСТ) — 86%, системной красной волчанке (СКВ) — 31%, недифференцированном заболевании соединительной ткани — 30%, ревматоидном артрите (РА) — 22%, болезни Шегрена (БШ) — 13% [4]. ФР является одним из «красных флагов», позволяющих врачу заподозрить наличие у пациента ССД и продолжить обследование для подтверждения диагноза [9]. В 2013 г. ФР был включен в новые классификационные критерии ССД Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) и Европейской антиревматической лиги (European League against Rheumatism, EULAR).

Среди васкулитов ФР наиболее часто встречается при облитерирующем тромбангиите (болезнь Бюргера) и при поражении сосудов малого и среднего калибра [10]. В старшем возрасте у пожилых ФР развивается вследствие дегенеративных изменений сосудов. В настоящее время атеросклероз в 60% случаев является причиной ФР у лиц старше 60 лет. Если ФР развивается у лиц старше 50 лет как изолированный симптом и подозревается вторичный ФР в связи с асимметричным поражением пальцев и прогрессированием симптомов с образованием некроза, необходимо исключить онкологическое заболевание. Паранеопластический ФР описан, в первую очередь, при карциноме печени, легких, яичников, яичек и почек, а также при меланоме, лимфоме, миелопролиферативных заболеваниях и множественной миеломе [11]. В рамках онкологических заболеваний ФР может быть спровоцирован как самим процессом, так и проводимой терапией, например химиотерапией препаратом блеомицин [3]. Парапротеинемия, полицитемия и макроглобулинемия сопровождаются повышением вязкости крови, что приводит к нарушению реологии и может стать причиной закупорки сосудов малого калибра. Причиной развития ФР под воздействием холода может быть болезнь холодовых агглютининов и криофибриногенемия [12, 13]. Криопатия может быть первичной и вторичной для таких заболеваний, как карцинома, инфекции, васкулиты и СЗСТ [3].

Клинические проявления феномена Рейно

Наиболее часто клинически ФР проявляется в возрасте 20–60 лет, но также встречаются случаи в детском, подростковом и пожилом возрасте [3, 8, 14]. У женщин ФР встречается в семь раз чаще, чем у мужчин. По данным зарубежной литературы, такая высокая распространенность среди женщин связана с гормональным фоном. Повышение эпизодов вазоспастических атак наблюдается в предовуляторную фазу в период повышения уровня эстрогенов в организме [3]. Для женщин развитие ФР чаще связано с преобладанием эмоциональных переживаний и наличием ФР в семейном анамнезе, в то время как у мужчин преобладают курение и вибрация [6]. Согласно данным Ассоциации Рейно и склеродермии (Raynaud's and Scleroderma Association), температура тела снижается на 1 °С через 20 минут курения [6].

Классически ФР характеризуется трехфазным изменением цвета: побеление (соответствует ишемической фазе), следующие за ним посинение (фаза нарушения оксигенации крови) и покраснение (фаза восстановления кровотока) — так называемый «французский триколор» [4]. По мнению некоторых авторов, данная клиническая триада встречается только в 19% случаев [14]. В большинстве случаев, при отсутствии классического изменения цвета в трех фазах, наблюдаются эпизоды двухцветных атак в нескольких вариантах: бледность и цианоз; бледность и эритема или цианоз и эритема [4]. Также отмечено, что высокочувствительным (94–100%) и высокоспецифичным (75–78%) признаком служит побеление пальцев [15]. Тяжесть ФР определяется частотой клинических проявлений: от спонтанных атак до симптомов, ухудшающих качество жизни пациентов [3]. Атака ФР может сопровождаться разными по выраженности болью и парестезиями в кончиках пальцев [3].

При ФР в процесс вовлекаются кисть и пальцы, и только в 5% случаев изменения могут касаться только пальцев. В 85% случаев изменение цвета происходит на обеих руках и всех пальцах [14]. В работе La Montaga и соавт. показано, что у 100 пациентов с ССД признаки ФР выявлены в 90% на ногах и в 100% — на руках. При лимитированной ССД ФР на стопах проявляется позже, чем при диффузной форме [16]. Авторы по-разному определяют частоту вовлечения большого пальца в атаку ФР. По данным Р. Т. Алекперова, наиболее часто в приступ ФР вовлекаются II–IV пальцы кистей при неизменном большом пальце [5]. В своей работе Н. Heidrich и соавт., проведя ретроспективный анализ данных 900 пациентов, сделали вывод, что у 40–65% пациентов наблюдается вовлечение большого пальца и наиболее часто — у пациентов с ФР при ревматических заболеваниях [14]. Редко при атаке ФР происходят изменения на носу, глазах, языке и сосках [3]. Типичное среднее время продолжения атаки ФР 20 минут, но также атака Рейно может наблюдаться и в течение нескольких часов.

Ежедневные приступы вазоспазма отмечают 60% пациентов, в то время как в 10% случаев — от одного до трех атак в месяц, и только в 1% случаев — от одного до трех атак в год [14]. Частота встречаемости объясняется температурой окружающей среды, физической активностью и эмоциональным стрессом [3]. С учетом клинической картины ФР для своевременной диагностики ФР рекомендовано при сборе анамнеза использовать следующие вопросы [5]:

1. Отмечается ли необычная чувствительность пальцев к холоду?
2. Изменяется ли цвет пальцев под воздействием холода?
3. Становятся ли они белыми и/или синеватыми?

Достоверным ФР считается при ответе положительно на все три вопроса [5]. В практике может быть рекомендована к применению клинически валидированная шкала — счет состояния Рейно (Raynaud's Condition Score — RCS) [17]: «Сколько атак Рейно у Вас было и как долго они продолжались? Как часто возникали боли, онемение и другие симптомы Рейно на Ваших пальцах (включая безболезненные атаки)?»

При ФР у пациентов с ССД и CREST-синдромом наблюдаются нарушения микроциркуляции и высокий уровень вазоконстрикторных медиаторов [3]. Повторные атаки ФР приводят к развитию длительной ишемии пальцев, дигитальных язв (ДЯ), при критической ишемии — дигитальной гангрены [18]. ДЯ очень болезненны, сохраняются долго, медленно заживают, имеют высокий риск инфицирования и ампутаций [18]. Около 40–50% пациентов в течение заболевания отмечают по крайней мере одну ДЯ, из них 31–71% могут иметь рецидивирующие язвы [18]. ДЯ существенно влияют на качество жизни пациентов и функции кистей, а также коррелируют со степенью поражения внутренних органов и тяжестью заболевания [19]. ДЯ также включены в критерии классификации ССД (ACR/EULAR) [19]. Обнаружение ДЯ у пациентов с очень ранней ССД свидетельствует о том, что микроваскулярные изменения появляются раньше, чем фиброз кожи, клинические проявления поражения желудочно-кишечного тракта и легких, связанных с ССД [20].

По эпидемиологическим данным, ДЯ встречаются в 50% случаев ССД [21]. Y. A. Suliman и соавт. описывают термин «кожная язва» (по определению World Scleroderma Foundation, WSF) [22]. Кожная язва развивается в результате повреждения эпидермиса и базальной мембраны, кровеносных сосудов и нижележащих структур (например, мышц, связок, жировой ткани). В формировании кожной язвы при ССД играют роль различные факторы патогенеза: микроангиопатия, изменения крупных сосудов при локализации язв на стопах, артериовенозная ангиопатия при локализации язв на нижних конечностях. В зависимости от этиопатогенеза, локализации и клинической картины кожные язвы при ССД подразделяются следующим образом: 1) кожные язвы рук; 2) кожные язвы в области сгибов суставов и выдающихся участков костей; 3) кожная язва в области кальцината; 4) кожные язвы на нижних конечностях; 5) гангрена. В течение заболевания треть пациентов с ССД развивают два или более вариантов кожных язв, часто в качестве сопутствующих повреждений [21]. В одном из последних проспективных когортных

исследований с включением в регистр Digital Ulcer Outcome (DUO) было показано, что у пациентов с ДЯ при ССД в 18% случаев развивалась гангрена пальцев. Независимыми факторами риска для развития гангрены были курение (в том числе в анамнезе), наличие трех и более ДЯ, предшествующая симпатэктомия верхней конечности [23]. Решение об уровне ампутации пальцев должно приниматься специализированной командой специалистов. В настоящее время для восстановления утраченной функции кисти используют протезы пальцев (рис. 1) [21].



Лабораторно-инструментальные методы диагностики феномена Рейно

Дальнейшая тактика определяется путем исключения причинных факторов (лекарства и токсина, экзогенные факторы, профессиональные вредности, признаки системного заболевания соединительной ткани и другие), по показаниям проводятся лабораторно-инструментальные исследования [5].

Полный анализ крови и определение антинуклеарных антител (ANA) в крови рекомендуется проводить пациентам с подозрением на системное заболевание соединительной ткани [3]. Неинвазивным методом исследования и признанным «золотым стандартом» определения изменения капилляров ногтевого ложа является видеокapилляроскопия [3]. Также может быть рекомендован для проведения капилляроскопии стереомикроскоп с внешним источником света или дерматоскоп [3]. При проведении капилляроскопии ногтевого ложа оценивается локальная капиллярная сеть, наличие структурных изменений капилляров и нарушения кровотока [5] (рис. 2). Отсутствие структурных изменений капилляров, наличие функциональных нарушений в виде выраженного снижения скорости кровотока в капиллярах и внутрикапиллярный стаз позволяют верифицировать первичный ФР.

Характеристика капилляроскопической картины дистального ряда капилляров ногтевого ложа включает наличие гигантских капилляров (дилатация), количество микрогеморрагий, количество аваскулярных участков и количество ветвистых или кустовидных капилляров (неоангиогенез). Изменения числа, размеров и формы капиллярных петель, признаки деструкции капилляров, редукция капиллярной сети характерны для вторичного ФР [5]. Для оценки изменений капилляров ногтевого ложа в процессе заболевания предложена шкала, включающая от 0 до 3 пунктов, где 0 — более чем 9 капилляров на 1 мм; 1 — снижение плотности на 33% или 7–9 капилляров на 1 мм; 2 — снижение плотности на 33–66% или 4–6 капилляров на 1 мм; 3 — более 66% снижение плотности или 1–3 капилляра на 1 мм [25].

К другим методам инструментальной диагностики сосудов при ФР также относятся:

- лазерная доплеровская флоуметрия для функциональной оценки кожного кровотока;
- метод для оценки периферических артерий, включая дигитальные артерии, с измерением скорости кровотока и систолического давления в них при помощи ультразвукового цветного доплеровского сканирования;
- ангиография и магнитно-резонансная ангиография разрешают оценить периферические артерии и дигитальные артерии;
- термография — косвенная оценка кожного кровотока по уровню температуры кожи;
- плетизмография — позволяет измерить давление крови в дигитальной артерии при понижении давления до нуля при температуре 30 °С, методика высокоспецифична (100%) для ФР при ССД [5, 26].

Первичный ФР определяется при следующих условиях: дебют болезни в раннем возрасте (обычно до 30 лет), семейный анамнез, симметричность процесса, менее/более интенсивные эпизоды атак, отсутствие некроза, изъязвлений или гангрены, нормальные капилляры ногтевого ложа, отсутствие ANA или их обнаружение в низком титре (≤ 160), отсутствие отклонений в лабораторных анализах — нормальные значения СОЭ [5].

Если пациент подходит по критериям первичного ФР и при наблюдении в последующие два года нет развития дополнительных клинических и лабораторных признаков, то высока вероятность отсутствия у пациента вторичного ФР [3].

Наличие изменений капилляров ногтевого ложа служит лучшим предиктором развития вторичного ФР [27]. Положительный титр ANA имеет низкую прогностическую ценность. При этом обнаружение в крови антител к специфическим антигенам (ENA — извлекаемые ядерные антитела, такие как антитела к Scl-70 и антицентромерные антитела (для ССД), антитела к Sm (для СКВ), антитела к RNP (для СЗСТ), антитела к La и Ro (для БШ), антитела к Jo-1 (для дерматомиозита Вегенера), имеет большую прогностическую ценность для

вторичного ФР [3].

Вторичный ФР характеризуется следующими критериями: возраст развития болезни старше 30 лет; эпизоды атак интенсивные, болезненные, асимметричные или ассоциированы с ишемическим повреждением кожи; наличие специфических антител в крови; наличие клинических признаков, характерных для РЗ; изменения капилляров ногтевого ложа при капилляроскопии; окклюзирующие заболевания крупных и мелких сосудов [3, 5].

При подозрении на РЗ у пациента со вторичным ФР при сборе анамнеза и проведении клинического осмотра должны быть выявлены следующие симптомы: миалгии, артралгии, лихорадка, общая слабость, похудение, сыпь, сухой синдром, легочная гипертензия или дисфагия [3].

У пациентов с ССД ФР встречается в 90% случаев [28]. Более половины случаев ССД ФР клинически проявляются ДЯ [26]. Отмечено более позднее начало некрозов при ФР на стопах у пациентов с ССД, чем на кистях [16]. Данные по частоте встречаемости ФР при других РЗ следующие: при СКВ от 10–45% и имеется благоприятный прогноз в отношении дигитальных некрозов; при СЗСТ — от 75–96% и частым осложнением являются трофические нарушения пальцев; при недифференцированном заболевании соединительной ткани — около 80% случаев; при РА — окончательно не определены [26].

Ранняя диагностика РЗ в реальной клинической практике возможна, учитывая данную частоту встречаемости ФР, при проведении капилляроскопии и определении серологических маркеров. Например, наличие изменений капилляров ногтевого ложа по склеродермическому типу и обнаружение специфических антител увеличивают риск развития ССД на 47%, 69% и 79% у пациентов в течение последующих 5, 10 и 15 лет соответственно [27] и являются достаточными для постановки очень ранней ССД [3].

В многочисленных исследованиях описаны характерные капилляроскопические изменения при ССД: разная степень выраженности дилатации капилляров, от незначительной до мегакапилляров; снижение числа капилляров, часто с формированием аваскулярных участков; микрогеморрагии, обычно ассоциированные с мегакапиллярами; рост кустовидных капилляров [3]. Более чем у 95% пациентов склеродермическая микроангиопатия может иметь ранний, активный и поздний типы (табл. 2) [24].

Типы склеродермических изменений капилляров ногтевого ложа [24]	
Ранний тип	Капиллярная архитектура сохранена Несколько гигантских капилляров и микрогеморрагий Нет аваскулярных участков
Активный тип	Незначительная дезорганизация капиллярной архитектуры Многочисленные гигантские капилляры и микрогеморрагии Умеренное снижение плотности капилляров Единичные кустовидные капилляры
Поздний тип	Полная дезорганизация капиллярной архитектуры Отсутствуют гигантские капилляры и микрогеморрагии Множество аваскулярных участков Множество кустовидных капилляров с неангиогенезом

Как отмечалось в предыдущих описаниях, ранний тип выявляется в преклиническую ССД, в то время как активный и поздний типы соответствуют изменениям состояния внутренних органов и их поражению при системном склерозе [24]. По данным другого автора, выделяют еще два дополнительных типа: неактивный (медленный) — большое количество значительно расширенных капилляров, аваскулярные участки отсутствуют или минимально выражены, и переходный тип — заметное снижение количества капилляров и одновременно выявление расширенных капилляров и аваскулярных участков [2]. Капилляроскопические изменения были включены в новые классификационные критерии ССД ACR/EULAR (2013) [9].

Необходимо отметить, что капилляроскопические изменения могут быть описаны и при таких заболеваниях, как сахарный диабет, псориаз, атеросклероз, васкулит, антифосфолипидный синдром и воздействие радиации [3].

Основные принципы лечения феномена Рейно

Лечение ФР должно быть патогенетически обоснованным, комплексным и дифференцированным в зависимости от клинической формы, характера течения и активности основного заболевания. Медикаментозная терапия аутоиммунных РЗ включает противовоспалительные, иммуносупрессивные средства (кортикостероиды, синтетические и биологические болезнь-модифицирующие антиревматические препараты — БМАРП, антифибрзные) и вазоактивные препараты [29]. Актуальным в лечении ФР остаются хирургические методы. При выраженных ишемических нарушениях и выраженном болевом синдроме у пациентов со вторичным ФР более эффективна дигитальная симпатэктомия [2]. Шейная симпатэктомия дает временное улучшение и считается

спорным методом [2].

Выделены следующие принципы лечения ФР: характер и объем терапии зависит от интенсивности атак Рейно и осложнений; лечение считается успешным при уменьшении выраженности атак и отсутствии появления новых ишемических повреждений; при первичном ФР лекарственная терапия показана преимущественно в зимний сезон; при вторичном ФР всем больным следует проводить длительную лекарственную терапию; при неэффективности монотерапии возможно сочетание препаратов синергичного действия из разных групп [2].

Немедикаментозное лечение заключается в следующем: беречь руки от холода, избегать эмоционального стресса, исключить употребление кофеина и отказаться от курения, а также исключить прием лекарств, вызывающих вазоконстрикцию, — этого может быть достаточно для пациентов с первичным ФР [30].

Ключевыми факторами дисбаланса вазоконстрикции и вазодилатации являются эндотелин-1, дисфункция эндотелия и снижение синтеза оксида азота [30]. Медикаментозное лечение включает препараты, вызывающие вазодилатацию (нитраты, блокаторы кальциевых каналов — БКК, простагландины, ингибиторы ФДЭ-5), и препараты, подавляющие вазоконстрикцию (антагонисты рецепторов эндотелина-1, альфа-адреноблокаторы, блокаторы рецепторов ангиотензина II). Помимо вышеперечисленных, применяются препараты, улучшающие эндотелиальную функцию, — ингибиторы Rho-киназы и статины, и препараты, оказывающее влияние на нейрорегуляцию сосудов, — ингибиторы обратного захвата серотонина [30].

На сегодняшний день БКК являются препаратами выбора в терапии первичного и вторичного ФР [1, 2]. Наилучший результат в лечении ФР показали БКК дигидропиридинового ряда, из них наиболее широко изучен нифедипин [1, 2]. В терапии ФР в клинической практике используют также никардипин, фелодипин и амлодипин [1, 2]. Согласно проекту клинических рекомендаций, предложенному экспертным советом МЗ РФ, препаратами первой линии лечения ФР при ССД являются БКК дигидропиридинового ряда (главным образом, нифедипин в дозе 30–60 мг/сут) — уровень доказательности А [31]. Ограничения применения БКК связаны с наличием у трети пациентов противопоказаний или развитием побочных эффектов (артериальная гипотензия, тахикардия, головная боль, отеки стоп, лодыжек, локтей и др.). Рекомендовано назначать длительно действующие БКК [2, 31]. В Кохрейновском обзоре опубликовано, что на сегодняшний день нет других оральных вазодилататоров с доказанной эффективностью при первичном ФР [32].

Пациентам с недостаточным ответом на вазодилататоры первого ряда (БКК) показано назначение препаратов из группы стабильных аналогов простагландинов (простаноидов). К данной группе относятся синтетические аналоги простаглицина I2 илопрост и трепростинил (не зарегистрирован в России) и аналог простагландина E1 алпростадил. Препараты простаноидов в клинической практике продемонстрировали эффекты выраженной вазодилатации и подавления агрегации тромбоцитов [2]. Согласно российским клиническим рекомендациям, для лечения ФР и ДЯ при ССД алпростадил следует назначать курсами по 20–60 мкг на инфузию по 10–15 внутривенных введений с периодичностью 2–3 раза в год [33]. В терапии ФР при РЗ экспертами рекомендована схема введения илопроста 20 мкг внутривенно 0,5–2 нг/кг в минуту в течение 3–5 дней, каждые 6–8 недель [34]. Согласно российским клиническим рекомендациям, терапия ФР и ДЯ при ССД илопростом в той же дозе (реже 50 мкг) проводится курсами 2–3 раза в год [33]. При совместном применении нифедипина и илопроста могут усилиться нежелательные сосудистые явления [34]. Всем пациентам перед назначением простаноидов рекомендовано оценивать кардиоваскулярный риск, так как при применении этих препаратов достоверно чаще отмечаются ишемические осложнения (инфаркт, инсульт) [2, 31]. Для уменьшения риска возможных сосудистых осложнений предпочтительно назначение минимальных эффективных суточных доз простагландинов [2]. Таким пациентам для снижения риска развития осложнений может быть рекомендована терапия илопростом с низкой скоростью введения (0,5 нг/кг/мин) [2].

При лечении склеродермического почечного криза илопрост при внутривенном введении увеличивал почечный плазмоток, расширяя приносящую и выносящую артериолы [35]. В ряде стран внутривенный илопрост используется в лечении легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), ингаляционная же форма илопроста показана для больных ЛАГ III и IV функциональных классов по ВОЗ — NYHA [33].

При неэффективности БКК и простаноидов с целью уменьшения частоты и длительности атак ФР и профилактики появления новых или рецидивов ДЯ рекомендован бозентан (уровень доказательности В/А) [31]. Бозентан, мацитантан и амбризентан, рекомендованные для терапии вторичного ФР, относятся к группе антагонистов рецепторов эндотелина-1, блокирующих вазоспастические реакции. В США бозентан разрешен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) только для лечения ЛАГ [31]. В России, а также по рекомендациям EULAR 2017 бозентан включен в схемы лечения ФР и ишемических ДЯ [33]. Согласно российским клиническим рекомендациям, терапию бозентаном начинают с дозы 62,5 мг 2 раза в сутки в течение 4 недель, с последующим увеличением дозы до 125 мг 2 раза в день, длительность приема 12–20 недель [33].

Совместное назначение бозентана и илопроста может оказаться эффективным в заживлении ДЯ при ССД у не ответивших на предыдущую терапию и у пациентов с умеренным кожным счетом. Но данная комбинация менее эффективна при лечении язв, расположенных на нижней конечности, и у пациентов с тяжелым фиброзом, так как

фиброз ухудшает заживление ДЯ [36].

Другая группа препаратов — ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5) — рекомендована к применению в терапии выраженного ФР при неэффективности БКК и простаноидов [31]. Терапевтический эффект иФДЭ-5 заключается в вазодилатации за счет снижения активности ФДЭ-5 и повышения неактивной циклической формы гуанозинмонофосфата в клетках гладкомышечной ткани сосудов и внутренних органов, тромбоцитах и в скелетных мышцах [2]. Согласно российским клиническим рекомендациям, силденафил назначают по 50–100 мг в сутки (уровень доказательности А) [33]. Побочными эффектами иФДЭ-5 являются головная боль, миалгии, аллергические реакции, боли в грудной клетке, сердцебиение, отек лица [37]. По данным FDA, серьезные кардиоваскулярные осложнения составляют 10–15% всех побочных эффектов силденафила [2].

В небольших клинических исследованиях альфа1-адреноблокатор празозин за счет блокады вазоконстрикции значительно уменьшил число и интенсивность атак Рейно у больных ССД [38]. Ограничения его применения в практике связаны с развитием побочных эффектов: сердцебиения, артериальной гипотензии и др. [2].

Ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, кетансерин), оказывая влияние на нейрорегуляцию сосудов, находят клиническое применение в терапии ФР, связанного с эмоциональным стрессом [39]. Флуоксетин назначают для лечения ФР в таблетках 20 мг/сут (уровень доказательности С) [33]. Метаанализ эффективности кетансерина не выявил положительного влияния на течение ФР у больных ССД [39].

Применение ингибиторов Rho-киназы и статинов в терапии ФР связано с их ангиопротективным эффектом. Rho-киназы активируются под воздействием холода, при ишемических состояниях (головной мозг, сердце) и участвуют в перемещении вазоконстрикторных альфа-2с-рецепторов на поверхность клеточной мембраны. Ярким представителем ингибиторов Rho-киназы является фасудил [2]. Статины — препараты гиполипидемического действия — уменьшают эндотелиальную дисфункцию и оказывают ангиопротективный эффект. В исследовании, проведенном А. Abou-Raya и соавт., показана эффективность atorвастатина по сравнению с плацебо у пациентов с ФР при ССД — уменьшение образования новых ДЯ [40]. Плейотропный эффект статинов также связан со снижением активности Rho-киназ [2], влиянием на функциональное состояние эндотелия (на факторы воспаления), на клеточные компоненты атеросклеротической бляшки, активацию макрофагов, клеточную пролиферацию, апоптоз, на фиброз, с антиишемическим действием, антиоксидантным эффектом, влиянием на гемостаз, на ангиогенез, на гипертрофию миокарда [41].

Терапия вторичного ФР заключается в лечении заболевания, лежащего в основе развития ФР [30]. Препаратами первой линии лечения вторичного ФР являются БКК, также необходимо изменение образа жизни. Пациентам, не отвечающим на терапию БКК или имеющим противопоказания и побочные эффекты БКК, должны быть назначены препараты других групп вазодилататоров в монотерапии или в комбинации, хотя данных по изучению комбинаций в настоящее время нет. иФДЭ-5, ингибиторы Rho-киназ и антагонисты рецепторов эндотелина-1 кажутся наиболее прогностически эффективными в лечении как первичного, так и вторичного ФР [30]. Пациенты с тяжелыми ишемическими повреждениями, включая ДЯ, требуют в большинстве случаев госпитализации с внутривенным введением аналогов простагландинов. Пациентам с ССД и наличием в анамнезе ДЯ может быть назначен бозентан для предотвращения развития новых ДЯ [30].?

Литература

1. Levien T. L. Advances in the treatment of Raynaud's phenomenon // *Vascular Health and Risk Management*. 2010. № 6. P. 167–177.
2. Алекперов Р. Т. Синдром Рейно в практике ревматолога // *Современная ревматология*. 2014. № 2. С. 48–57.
3. Linnemann B., Erbe M. Raynaud's phenomenon — assessment and differential diagnoses // *Vasa*. 2015. № 44. P. 166–177.
4. Prete M., Fatone M. C., Favoino E. et al. Raynaud's phenomenon: from molecular pathogenesis to therapy // *Autoimmun. Rev.* 2014. № 13. P. 655–667.
5. Алекперов Р. Т. Синдром Рейно как мультидисциплинарная проблема // *Альманах клинической медицины*. 2014. № 35. С. 94–100.
6. Goundry B., Bell L., Langtree M., Moorthy A. Diagnosis and management of Raynaud's phenomenon // *BMJ*. 2012. № 344: e289.
7. Shah A., Schioppa E., Chatterjee S. et al. There currence of digital ulcers in patients with systemic sclerosis after discontinuation of oral treprostinil // *J. Rheumatol.* 2016. № 43 (9). P. 1665–1671.
8. Pavlov-Dolijanovic S., Damjanov N. S., Vujasinovic Stupar N. Z. et al. Late appearance and exacerbation of primary Raynaud's phenomenon attacks can predict future development of connective tissue disease: a retrospective chart review of 3035 patients // *Rheumatol. Int.* 2013. № 33. P. 921–926.
9. Конева О. А., Овсянникова О. Б., Старовойтова М. Н. и др. Определение чувствительности новых критериев системной склеродермии на российской популяции пациентов // *Научно-практическая ревматология*. 2015. № 4. С. 361–366.
10. Hartmann P., Mohokum M., Schlattmann P. The association of Raynaud's syndrome with thromboangiitis obliterans — a meta-analysis // *Angiology*. 2012. № 63. P. 315–319.

11. Racanelli V., Prete M., Minoia C. et al. Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes // *Autoimmun. Rev.* 2008. № 7. P. 352–358.
12. Michaud M., Pourrat J. Cryofibrinogenemia // *J. Clin. Rheumatol.* 2013. № 19. P. 142–148.
13. Swiecicki P. L., Hegerova L. T., Gertz M. A. Cold agglutinin disease // *Blood.* 2013. № 122. P. 1114–1121.
14. Heidrich H., Helmig J., Fahrig C. et al. Clinical characteristics of primary, secondary and suspected secondary Raynaud's syndrome and diagnostic transition in the long-term follow-up. A retrospective study in 900 patients // *VASA.* 2008. № 37 (73). P. 3–25.
15. Palmer K., Griffin M., Syddall H. et al. Prevalence of Raynaud's phenomenon in Great Britain and its relation to hand transmitted vibration: a national postal survey // *Occup. Environ. Med.* 2000. № 57 (7). P. 448–452.
16. La Montagna G., Baruffo A., Tirri R. Foot involvement in systemic sclerosis: a longitudinal study of 100 patients // *Semin. Arthritis Rheum.* 2002. № 31 (4). P. 248–255.
17. Merkel P., Herlyn K., Martin R. et al. Measuring disease activity and functional status in patients with scleroderma and Raynaud's phenomenon // *Arthritis Rheum.* 2002. № 9. P. 2410–2420.
18. Silva I., Almedia J., Vasconcelos C. A PRISMA-driven systematic review for predictive risk factors of digital ulcers in systemic sclerosis patients // *Autoimmun. Rev.* 2015. № 14 (2). P. 140–152.
19. Hughes M., Herrick A. L. Digital ulcers in systemic sclerosis // *Rheumatology (Oxford).* 2017. № 56 (1). P. 14–25.
20. Lepri G., Bellando-Randone S., Guiducci S. et al. Evidence for oesophageal and anorectal involvement in patients with very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS): report from a single VEDOSS/EUSTAR centre. // *Ann Rheum Dis.* 2014. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203889.
21. Giuggioli D. The assessment of the ulcer (characteristic of the wound, infections, gangrene) in SSC. Italy. 5th Systemic Sclerosis World Congress February 15–17, 2018.
22. Suliman Y. A., Bruni C., Johnson S. R. et al. Defining skin ulcers in systemic sclerosis: systematic literature review and proposed World Scleroderma Foundation (WSF) definition // *J. scleroderma relat. disord.* 2017. № 2 (2). P. 115–120.
23. Allanore Y., Denton C. P., Krieg T. et al. Clinical characteristics and predictors of gangrene in pts with SSc and DU in the Digital Ulcer Outcome Registry: a prospective, observational cohort // *Ann. Rheum. Dis.* 2016. № 75 (9). P. 1736–1740.
24. Chojnowski M. M., Felis-Giemza A., Olesińska M. Capillaroscopy — a role in modern rheumatology // *Reumatologia.* 2016. № 54. P. 67–72.
25. Ruaro B., Smith V., Sulli A. et al. Methods for the morphological and functional evaluation of microvascular damage in systemic sclerosis // *Korean J. Intern. Med.* 2015. № 30 (1). P. 1–5.
26. Lambova S. N. The place of nailfold capillaroscopy among instrumental methods for assessment of some peripheral ischaemic syndromes in rheumatology // *Folia Medica.* 2016. № 58 (2). P. 77–88.
27. Koenig M., Joyal F., Fritzler M. J. et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis // *Arthritis Rheum.* 2008. № 58. P. 3902–3912.
28. Tingey Th., Shu J., Smuczek J. et al. Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis // *Arthritis Care & Research.* 2013. № 9. P. 1460–1471.
29. Гусева Н. Г. Вазапростан в комплексном лечении системной склеродермии и синдрома Рейно // *Врач.* 2006. № 5. С. 46–50.
30. Baumhäkel M., Böhm M. Recent achievements in the management of Raynaud's phenomenon // *Vascular Health and Risk Management.* 2010. № 6. P. 207–214.
31. Ананьева Л. П., Алекперов Р. Т., Конева О. А., Гусева Н. Г. Рекомендации по фармакотерапии системной склеродермии / Проект Национальных рекомендаций по ревматологии. 2009.
32. Vinjar B., Stewart M. Oral vasodilators for primary Raynaud's phenomenon // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008. № 2. CD006687.
33. Насонов, Е. Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 464 с.
34. Волков А. В., Юдкина Н. Н. Внутривенный илопрост в комплексной терапии сосудистых нарушений у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани // *Современная ревматология.* 2013. № 2. С. 70–74.
35. Hudson M., Baron M., Lo E. et al. An international, web-based, prospective cohort study to determine whether the use of ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis is associated with worse outcomes—methodology and preliminary results // *Int. J. Rheumatol.* 2010. 2010: 347402. DOI: 10.1155/2010/347402.
36. De Cata A., Inglese M., Molinaro F. et al. Digital ulcers in scleroderma patients: A retrospective observational study // *Int. J. Immunopathol Pharmacol.* 2016. № 29 (2). P. 180–187.
37. Herrick A., F. van den Hoogen, Gabrielli A. et al. Modified-release sildenafil reduces Raynaud's attack frequency in limited cutaneous systemic sclerosis // *Arthritis Rheum.* 2011. № 63. P. 775–782.
38. Pope J., Fenlon D., Thompson A. et al. Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000. 2. CD000956.
39. Pope J., Fenlon D., Thompson A. et al. Ketanserin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000. 2. CD000954.
40. Abou-Raya A., Abou-Raya S., Helmii M. Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers // *J. Rheumatol.* 2008. № 35. P. 1801–1808.
41. Драпкина О. М., Палаткина Л. О., Зятенкова Е. В. Плейотропные эффекты статинов. Влияние на жесткость сосудов // *Врач.* 2012. № 9. С. 5–8.

И. Р. Гайсин*¹, доктор медицинских наук, профессор
З. Р. Багаутдинова**

* **ФГБОУ ВО ИГМА МЗ РФ**, Ижевск

** **БУЗ УР РКДЦ МЗ УР**, Ижевск

¹ Контактная информация: igaisin@mail.ru

Современные тенденции в определении и лечении феномена Рейно/ И. Р. Гайсин, З. Р. Багаутдинова

Для цитирования: Лечащий врач № 2/2019; Номера страниц в выпуске: 38-43

Теги: васкулопатия, вазоспазм, сужение сосудов, холодные пальцы

© «Открытые системы», 1992-2019. Все права
защищены.