

# ФЕНОМЕН РЕЙНО

Феномен Рейно — чрезмерная спастическая реакция пальцевых (дигитальных) артерий и кожных сосудов при воздействии холода или эмоционального стресса. Феномен клинически проявляется резко очерченными изменениями цвета кожи пальцев кистей. В основе повышенного спазма сосудов лежит локальный дефект регуляции вазомоторных реакций.

**МКБ-10: I73.0** Синдром Рейно.

**Аббревиатура:** ФР — феномен Рейно.

**Эпидемиология.** Распространённость ФР в общей популяции составляет 3—5%, у лиц молодого возраста до 20%<sup>1</sup>. Заболевание начинается преимущественно в подростковом или молодом возрасте и у женщин встречается чаще, чем у мужчин (соотношение 9:1). Наблюдается тенденция к семейной агрегации заболевания<sup>2</sup>.

**Классификация.** Различают первичный ФР (или болезнь Рейно, составляет 90% всех случаев ФР) и вторичный ФР (синдром Рейно, фрагмент клинической картины системной патологии, наиболее часто сочетается с системной склеродермией, СКВ, гематологическими заболеваниями).

## ДИАГНОЗ

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- Наиболее часто поражает кисти рук.
- Основной клинический признак — последовательная смена окраски кожи пальцев кистей на холоде. В начале приступа вазоспазма обычно появляется бледная окраска кожи, после которой в течение нескольких минут кожа приобретает синевато-фиолетовый оттенок. Вазоспазм обычно длится 15—20 мин и завершается быстрым восстановлением кровотока, о чем свидетельствует интенсивно розовая окраска кожи (реактивная гиперемия). У неко-

торых больных приступы вазоспазма сопровождаются ощущением замерзания кистей, онемением и покалыванием в пальцах, которые проходят после восстановления кровотока. В фазе реактивной гиперемии больные могут чувствовать боль в пальцах кистей. На ранних этапах заболевания изменения цвета кожи могут наблюдаться на дистальной фаланге одного или нескольких пальцев кистей. В дальнейшем область поражения охватывает все пальцы кистей и возможно стоп, при этом большие пальцы обычно остаются интактными.

- Вазоспазму могут подвергаться также сосуды кожи лица и других участков. В этих случаях можно наблюдать характерные изменения окраски кончика носа, губ и ушных раковин, над коленными суставами. У отдельных больных в процесс вовлекаются и сосуды языка, что проявляется дизартрией во время приступа вазоспазма.
- Во время эпизодов вазоспазма может появляться мраморный рисунок на верхних и нижних конечностях — сетчатое ливедо (*livedo reticularis*).
- Частота и продолжительность эпизодов вазоспазма различаются как между разными больными, так и у одних и тех же больных в разное время года (зимой более интенсивные, чем летом).
- Трёхфазная перемена окраски кожи (побеление — посинение — покраснение) выявляется не во всех случаях, и у части больных наблюдается двухфазное или однофазное изменение цвета.
- При длительном наблюдении больных с предположительно первичным ФР у 13% из них на определённом этапе болезни развиваются признаки системного заболевания соединительной ткани (наиболее часто — системная склеродермия)<sup>3С</sup>.

## РЕКОМЕНДУЕМОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ В СТАЦИОНАРЕ

Обследование направлено на выявление заболеваний, ассоциирующихся с ФР

**Лабораторное исследование** • Общий анализ крови • СРБ • АНФ • РФ • Криоглобулины.

**Инструментальное исследование** — капилляроскопия ногтевого ложа.

- Капилляроскопия ногтевого ложа является наиболее объективным и специфичным инструментальным методом дифференциальной диагностики первичного и ассоциированного с системными заболеваниями соединительной ткани (прежде всего с системной склеродермией)<sup>С4.5</sup>.
- В норме капилляроскопическая картина представляет правильный ряд равномерно распределённых по краю ногтевого ложа и одинакового размера капилляров.
- При системной склеродермии, с которой наиболее часто ассоциируется ФР, изменения количества капилляров (редукция) и их размеров (дилатация) появляются на ранних стадиях и часто предшествуют развитию клинических признаков заболевания.

## ДИАГНОСТИКА

- Клинические признаки ассоциированного с ФР заболевания могут развиваться по истечении нескольких месяцев или лет после начала заболевания.
- Для верификации первичного ФР предложены следующие **критерии диагноза**<sup>6</sup> ♦ симметричность эпизодов вазоспазма ♦ отсутствие заболеваний периферических сосудов ♦ отсутствие гангрены, пальцевых рубчиков или повреждения тканей ♦ нормальные капилляры ногтевого ложа ♦ отсутствие АНФ и нормальное значение СОЭ.
- В зависимости от числа фаз изменения цвета кожи выделяют достоверный и вероятный ФР.
  - ♦ Достоверный — повторные эпизоды двухфазного изменения окраски кожи на холоде.

- ♦ Вероятный — однофазное изменение окраски кожи, которое сопровождается онемением или парестезией, под воздействием холода.
- Несмотря на идентичность клинических проявлений первичного и вторичного ФР, имеются некоторые различия отдельных признаков при этих двух состояниях. *На вероятность вторичного ФР указывают следующие признаки* ♦ начало в позднем возрасте ♦ мужской пол ♦ болезненные эпизоды вазоспазма с признаками тканевой ишемии (изъязвления) ♦ асимметричный характер атак ♦ наличие признаков другого заболевания ♦ лабораторные признаки аутоиммунных или сосудистых заболеваний ♦ выявление АНФ и РФ ♦ редукция и дилатация капилляров при капилляроскопии ногтевого ложа ♦ распространённый характер ФР, охватывающий проксимальные по отношению к пальцам кистей и стоп участки.

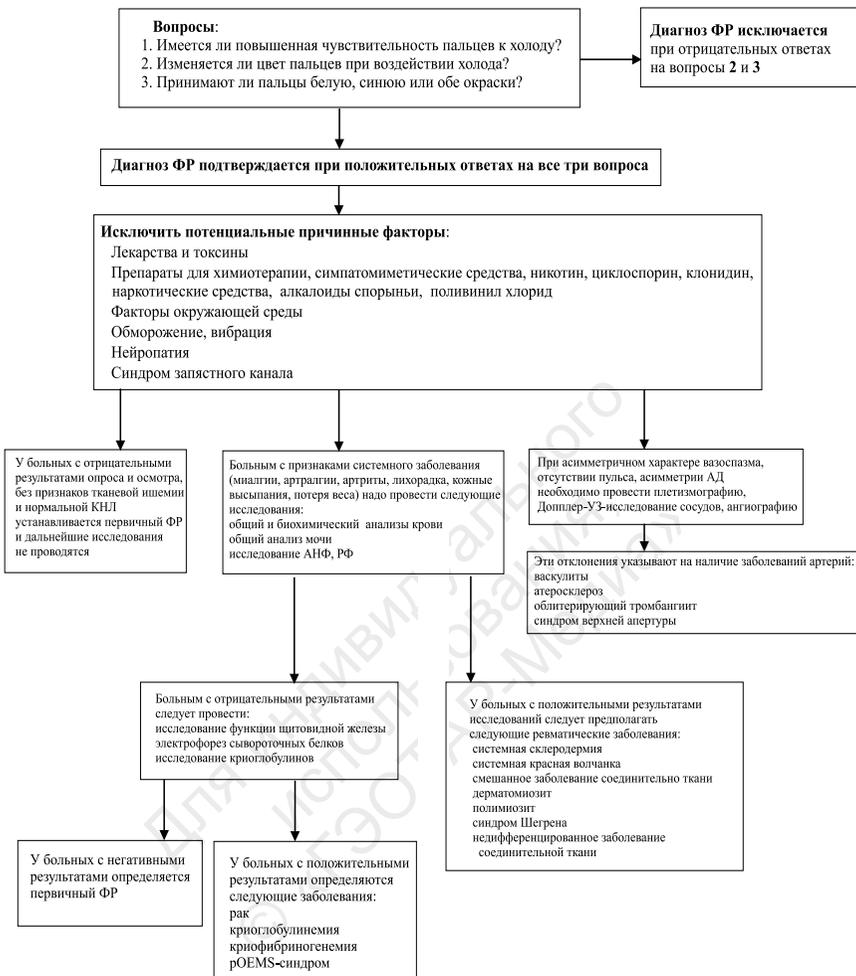
**Показания для консультации ревматолога** ♦ ранние признаки угрожающей гангрены ♦ симптомы, признаки или лабораторные показатели, свидетельствующие о заболевании соединительной ткани ♦ неэффективность лекарственной терапии.

**Дифференциальный диагноз.** Алгоритм дифференциальной диагностики ФР представлен на рисунке.

## ЛЕЧЕНИЕ

### ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

- ♦ избегать длительного пребывания на холоде, в том числе в неотапливаемом и сыром помещении;
- ♦ ношение рукавиц вместо перчаток, сберегающих тепло головного убора и нижнего белья;
- ♦ отказ от курения, потребления кофе и содержащих кофеин напитков;
- ♦ использование приёмов, ограничивающих длительность эпизодов вазоспазма (к этим приёмам относятся согревание кистей в тёплой воде



**Рисунок.** Диагностический алгоритм при феномене Рейно. POEMS (от polyneuropathy – полиневропатия, organomegaly – органомегалия, endocrinopathy – эндокринопатия, multiple myeloma – множественная миелома, skin – поражения кожи).

или подмышечной области, быстрые круговые движения кистей и др.);

- ✧ избегать эмоциональных нагрузок<sup>7</sup>, приёма препаратов, которые могут вызвать вазоконстрикцию (симпатомиметики, клонидин, эрготамин, агонисты серотониновых рецепторов и др.).

## МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

В случаях частых и продолжительных эпизодов вазоспазма при первичном ФР и у больных вторичным ФР необходимо назначение лекарственной терапии. С этой целью применяют сосудорасширяющие препараты и антиагреганты.

• **Сосудорасширяющие.** Наиболее эффективными сосудорасширяющими препаратами являются блокаторы кальциевых каналов, относящиеся к производным дигидропиридина.

♦ **Нифедипин** — препарат выбора, в дозе 30–60 мг/сут (в 3 или 4 приёма) значительно уменьшает частоту, интенсивность, а в некоторых случаях — и продолжительность эпизодов вазоспазма<sup>А8,9</sup>, ускоряет заживление дигитальных язв<sup>В10</sup>. Нифедипин при приёме в небольших дозах (5–20 мг) сублингвально за 15–30 мин до воздействия холода предупреждает вазоспазм<sup>В8</sup> и повышает кожный кровоток в пальцах<sup>В11</sup>. Приблизительно у 1/3 больных при лечении нифедипином развиваются побочные эффекты, среди которых наиболее часто встречаются рефлекторная тахикардия, головная боль, головокружение, гиперемия лица и отёки голеней, связанные с системной артериальной гипотензией и негативным хронотропным действием препарата<sup>12</sup>. Применение нифедипина пролонгированного действия уменьшает частоту побочных эффектов при сохранении высокой клинической эффективности<sup>В13,14</sup>.

При непереносимости нифедипина возможно назначение других производных дигидропиридина.

♦ **Амлодипин** — препарат длительного действия, достоверно снижает частоту и выраженность вазоспастических атак при однократном приёме 5–20 мг препарата<sup>В15</sup>. Наиболее частым побочным эффектом амлодипина является отёк лодыжек, который появляется приблизительно у 50% больных.

♦ **Исрадиксин** снижает частоту и выраженность вазоспазма в суточной дозе 5 мг в 2 приёма<sup>С16</sup>. При недостаточном эффекте и хорошей переносимости суточная доза может быть повышена до 10 мг.

♦ **Фелодипин** в дозе 5–10 мг/сут уменьшает частоту и выраженность

вазоспазма в сопоставимой с нифедипином степени<sup>С17</sup>.

При наличии противопоказаний или непереносимости дигидропиридиновых производных применяют сосудорасширяющие препараты других групп.

♦ **Дилтиазем** — блокатор кальциевых каналов (производное бензотиазепина) в дозе 90–240 мг/сут способствует уменьшению частоты и выраженности вазоспазма, но указанный эффект отмечается не у всех больных<sup>В8</sup>.

♦ **Флуоксетин** — блокатор обратного захвата серотонина в дозе 20 мг/сут уменьшает частоту и выраженность атак ФРС<sup>С8,19</sup>.

Симпатолитик **празозин** достоверно уменьшает выраженность и частоту вазоспазма у больных с первичным ФРС<sup>20В</sup>.

При выраженной ишемии, множественных и рецидивирующих пальцевых (или иной локализации) язвах показана инфузионная терапия.

♦ **Алпростадил** (простагландин E<sub>1</sub>) — ежедневное в/в введение 20–60 мкг препарата в 100–200 мл физиологического раствора в течение 15–20 дней способствует как уменьшению частоты и интенсивности эпизодов вазоспазма, так и заживлению пальцевых язв, вследствие повышения кожного и пальцевого кровотока<sup>В22–24</sup>. Алпростадил также стимулирует репарацию трофических язв конечностей. Терапевтический эффект сохраняется в течение 4–9 мес.

♦ **Илопрост** (синтетический простагландин) — сильный вазодилатор, подавляет агрегацию и адгезию тромбоцитов, повышает деформируемость эритроцитов; при системной склеродермии уменьшает число и выраженность атак ФРС, ускоряет заживление пальцевых язв<sup>В25,26</sup>. Эффективность илопроста сопоставима с алпростадилем, но при его применении наблюдается больше побочных эффектов и повышается стоимость лечения<sup>С27</sup>. В настоящее время разработана и исследуется эффектив-

ность пероральной и ингаляционной форм илоprostа.

- **Антиагреганты.** Одновременно с вазодилататорами применяют препараты, подавляющие агрегацию тромбоцитов.
- ♦ **Пентоксифиллин** — назначают внутрь в дозе 600–1200 мг/сут; для лечения язвенных поражений применяют в/в 100–300 мг в изотоническом растворе хлорида натрия или в 5% растворе глюкозы<sup>21</sup>.
- ♦ **Низкомолекулярные декстраны** (например, реополиглюкин) применяют в комплексе с антиагрегантами в виде ежедневных в/в инфузий 200–600 мл.

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ** применяют при выраженном ФР и неэффективности консервативной терапии. С этой целью проводят симпатэктомию пальцев, которая приводит к избавлению от боли, заживлению язв и часто к уменьшению интенсивности атак ФР<sup>28</sup>.

**ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ.** В дебюте заболевания (особенно при выявлении серологических или капилляроскопических изменений) рекомендуются диспансеризация и врачебный осмотр один раз в год. Больные должны быть предупреждены о необходимости дополнительного посещения врача при появлении новых симптомов, указывающих на возможное развитие заболеваний, с которыми наиболее часто ассоциируется ФР.

## ПРОГНОЗ

Первичный ФР не оказывает влияния на жизненный прогноз. При вторичном ФР прогноз определяется ассоциированным заболеванием.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Maricq H.R., Carpentier P.H., Weinrich M.C. et al.* Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: a 5 region comparison // *J. Rheumatol.* — 1997. — Vol. 24. — P. 879–889.
2. *Planchon B., Pistorius M.A., Beurrier P., De Faucal P.* Primary Raynaud's phenomenon: age of onset and pathogenesis

in a prospective study of 424 patients // *Angiology.* — 1994. — Vol. 45. — P. 677–686.

3. *Spencer-Green G.* Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary disease // *Arch. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 158. — P. 595–600.

4. *Zufferey P., Depairon M., Chamor A.M., Monti M.* Prognostic significance of nailfold capillary microscopy in patients with Raynaud's phenomenon and scleroderma-pattern abnormalities: a six-year follow-up study // *Clin. Rheumatol.* — 1992. — Vol. 11. — P. 536–541.

5. *Harper F.E., Maricq H.R., Turner R.E. et al.* A prospective study of Raynaud phenomenon and early connective tissue disease: a five-year report // *Am. J. Med.* — 1982. — Vol. 72. — P. 883–888.

6. *LeRoy E.C., Medsger T.A.* Raynaud's phenomenon: a proposal for classification // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1992. — Vol. 10. — P. 485–488.

7. *Brown K.M., Middaugh S.J., Haythornthwaite J.A., Bielory L.* The effects of stress, anxiety, and outdoor temperature on the frequency and severity of Raynaud's attacks: the Raynaud's Treatment Study // *J. Behav. Med.* — 2001. — Vol. 24. — P. 137–153.

8. *Fisher M., Grotta J.* New uses for calcium channel blockers: therapeutic implications // *Drugs.* — 1993. — Vol. 46. — P. 961–975.

9. *Thompson S.E., Shea B., Welch V., Fenlon D., Pope J.E.* Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis // *Arthritis Rheum.* — 2001. — Vol. 44. — P. 1841–1847.

10. *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 randomized study // *BMJ.* — 1989. — Vol. 298. — P. 561–564.

11. *Wollersheim H., Thien T., van't Laar A.* Nifedipine in primary Raynaud's phenomenon and in scleroderma: oral versus sub-

- lingual hemodynamic effects // *J. Clin. Pharmacol.* — 1987. — Vol. 27. — P. 907–913.
12. *Opie L.H.* Pharmacological differences between calcium antagonists // *Eur. Heart J.* — 1997. — Vol. 18. — Suppl. A. — P. A71–A79.
13. *Comparison* of sustained-release nifedipine and temperature biofeedback for treatment of primary Raynaud phenomenon. Results from a randomized clinical trial with 1-year follow-up // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160. — P. 1101–1108.
14. *Finch M.B., Copeland S., Passmore A.P., Johnston G.D.* A double-blind crossover study of nifedipine retard in patients with Raynaud's phenomenon // *Clin. Rheumatol.* — 1988. — Vol. 7. — P. 359–365.
15. *La Civita L., Pitaro N., Rossi M. et al.* Amlodipine in the treatment of Raynaud's phenomenon // *Br. J. Rheumatol.* — 1993. — Vol. 32. — P. 524–525.
16. *Leppert J., Jonasson T., Nilsson, Ringqvist I.* The effect of isradipine, a new calcium-channel antagonist in patients with primary Raynaud's phenomenon: a single-blind dose-response study // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 1989. — Vol. 3. — P. 397–401.
17. *Schmidt J.F., Valentin N., Nielsen S.L.* The clinical effect of felodipine and nifedipine in Raynaud's phenomenon // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1989. — Vol. 37. — P. 191–192.
18. *Coleiro B., Marshall S.E., Denton C.P. et al.* Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine // *Rheumatology (Oxford)*. — 2001. — Vol. 40. — P. 1038.
19. *Jaffe I.A.* Serotonin reuptake inhibitors in Raynaud's phenomenon // *Lancet*. — 1995. — Vol. 345. — P. 1378.
20. *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. — P. 219.
21. *Goodfield M.J., Rowell N.R.* Treatment of peripheral gangrene due to systemic sclerosis with intravenous pentoxifylline // *Clin. Exp. Dermatol.* — 1989. — Vol. 14, N 2. — P. 161–162.
22. *Алекперов Р.Т., Мач Э.С., Гусева Н.Г.* Влияние вазапостана на микроциркуляцию у больных системной склеродермией // *Тер. арх.* — 2000. — № 10. — С. 60–64.
23. *Bartolone S., Trifiletti A., De Nuzzo G., Scamardi R. et al.* Efficacy evaluation of prostaglandin E1 against placebo in patients with progressive systemic sclerosis and significant Raynaud's phenomenon // *Minerva Cardioangiol.* — 1999. — Vol. 47. — P. 137–143.
24. *Gardinali M., Pozzi M.R., Bernareggi M. et al.* Treatment of Raynaud's phenomenon with intravenous prostaglandin E1 alpha-cyclodextrin improves endothelial cell injury in systemic sclerosis // *J. Rheumatol.* — 2001. — Vol. 28. — P. 786–794.
25. *Beltoni L., Geri A., Airo P., Danieli E. et al.* Systemic sclerosis therapy with iloprost: a prospective observational study of 30 patients treated for a median of 3 years // *Clin. Rheumatol.* — 2002. — Vol. 21, N 3. — P. 244–250.
26. *Wigley F.M., Wise R.A., Siebold 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. — P. 199–206.
27. *Marasini B., Massarotti M., Bottasso B. et al.* Comparison between iloprost and alprostadil in the treatment of Raynaud's phenomenon // *Scand. J. Rheumatol.* — 2004. — Vol. 33, N 4. — P. 253–257.
28. *O'Brien B.M., Kumar P.A., Mellow C.G., Oliver T.V.* Radical microarteriolytic in the treatment of vasospastic disorders of the hand, especially scleroderma // *J. Hand Surg.* — 1992. — Vol. 17. — P. 447–452.