

СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ

Системная склеродермия — аутоиммунное заболевание соединительной ткани, основные клинические признаки которого обусловлены распространёнными нарушениями микроциркуляции, фиброзом кожи и внутренних органов.

Системная склеродермия — важнейший представитель склеродермической группы болезней, к которым также относятся ограниченная (очаговая) склеродермия, диффузный эозинофильный фасциит, склередема Бушке, мультифокальный фиброз, индуцированные формы склеродермии и псевдосклеродермические синдромы.

МКБ-10: М34 Системный склероз; М34.0 Прогрессирующий системный склероз; М34.1 Синдром CREST; М34.2 Системный склероз, вызванный лекарственными средствами и химическими соединениями; М34.8 Другие формы системного склероза.

Аббревиатуры: ССД — системная склеродермия; ИЗЛ — интерстициальное заболевание лёгких.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ^{с1}

- Распространённость ССД различается между отдельными географическими зонами и этническими группами, в том числе проживающими в одном регионе.
- Первичная заболеваемость колеблется от 3,7 до 19,0 на 1 млн населения в год.
- ССД чаще встречается у женщин (соотношение 5—7 к 1) в возрасте 30—60 лет.

Профилактика не проводится.

Скрининг не проводится.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от распространённости поражения кожи (индурация) и основного симптомокомплекса выделяют несколько клинических форм^{2,3}.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

• Диффузная форма

- ♦ Генерализованное поражение кожи конечностей, лица и туловища в течение года; синдром Рейно появляется одновременно или после поражения кожи.
- ♦ Раннее развитие висцеральной патологии (интерстициального поражения лёгких, поражения ЖКТ, миокарда, почек).
- ♦ Значительная редукция капилляров ногтевого ложа с формированием аваскулярных участков (по данным капилляроскопии ногтевого ложа).
- ♦ Выявление АТ к топоизомеразе-1 (Scl-70).

• Лимитированная форма

- ♦ Длительный период изолированного феномена Рейно.
- ♦ Поражение кожи ограничено областью лица и кистей/стоп.
- ♦ Позднее развитие лёгочной гипертензии, поражение ЖКТ, телеангиэктазии, кальциноз (CREST-синдром: аббревиатура от Calcinosis, Raynaud phenomenon, Esophageal dysmotility, Sclerodactyly, Telangiectasia).
- ♦ Выявление антицентромерных АТ.
- ♦ Расширение капилляров ногтевого ложа без выраженных аваскулярных участков.

• Склеродермия без склеродермы

Для склеродермии без склеродермы (scleroderma sine scleroderma) характерно:

- ♦ Нет уплотнения кожи.
- ♦ Феномен Рейно.
- ♦ Признаки лёгочного фиброза, острой склеродермической почки, поражения сердца и ЖКТ.
- ♦ Выявление антинуклеарных АТ (Scl-70, АСА, нуклеолярных).

• **Перекрёстные формы.** Для перекрестных форм (overlap-syndromes) характерно сочетание клинических признаков

ССД и одного или нескольких системных заболеваний соединительной ткани.

• **Ювенильная склеродермия**

- ♦ Начало болезни до 16 лет.
- ♦ Поражение кожи нередко по типу очаговой или линейной (гемиформа) склеродермии.
- ♦ Склонность к образованию контрактур. Возможны аномалии развития конечностей.
- ♦ Умеренная висцеральная патология (выявляется главным образом при инструментальном исследовании).

• **Пресклеродермия.** Выделяют также так называемую пресклеродермию, к ней относят больных с изолированным феноменом Рейно в сочетании с капилляроскопическими изменениями или иммунологическими нарушениями, характерными для ССД³.

**ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ
И СТАДИИ РАЗВИТИЯ**

В отечественную классификацию (Н.Г. Гусева, 1975) включены также варианты течения и стадии развития ССД.

• **Варианты течения**

- ♦ Острое, быстропрогрессирующее течение характеризуется развитием генерализованного фиброза кожи (диффузная форма) и внутренних органов (сердца, лёгких, почек) в первые 2 года от начала заболевания; ранее нередко заканчивалось летальным исходом; современная адекватная терапия улучшила прогноз этой категории больных.
- ♦ При подостром, умеренно прогрессирующем течении клинически и лабораторно отмечается преобладание признаков иммунного воспаления (плотный отёк кожи, артрит, миозит), нередко overlap-синдромы.
- ♦ Хроническое, медленно прогрессирующее течение отличается преобладанием сосудистой патологии: в начале заболевания — многолетний синдром Рейно с постепенным развитием умеренных кожных изменений (лимитированная форма), нарастанием сосу-

дистых ишемических расстройств, висцеральной патологии (поражение ЖКТ, лёгочная гипертензия).

Прогностические различия вариантов течения иллюстрирует 5- и 10-летняя выживаемость, которая при остром течении составляет 4 и 0%, при подостром 75 и 61%, а при хроническом — 88 и 84% соответственно. В настоящее время при более ранней диагностике и современной терапии прогноз больных ССД улучшился, но различия в дебюте, основных хронических проявлениях и эволюции сохраняются.

• **Стадии ССД**

I — начальная, когда выявляются 1–3 локализации болезни.

II — стадия генерализации, отражающая системный, полисиндромный характер процесса.

III — поздняя (терминальная), когда имеется уже недостаточность одного или более органов (сердца, лёгких, почек). Все 3 параметра классификации ССД рекомендуется использовать при постановке диагноза, определении прогноза и выборе адекватной терапии.

ДИАГНОЗ

Диагноз ССД основывается главным образом на характерных клинических проявлениях заболевания. Клиническая картина ССД полиморфна и широко варьирует в зависимости от характера течения, клинической формы и преобладающей патологии.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Конституциональные симптомы — слабость, утомляемость, потеря веса, субфебрильная лихорадка и др. наблюдаются в дебюте болезни (в основном у больных диффузной формой) и представляют диагностические затруднения до появления характерных кожных и висцеральных признаков ССД.

ПОРАЖЕНИЕ СОСУДОВ

• **Феномен Рейно** — симметричный пароксизмальный спазм дигитальных артерий, кожных артериол и артерио-

нозных шунтов, индуцированный холодом или эмоциональным стрессом, характеризуется последовательным изменением окраски кожи пальцев (побеление, цианоз, покраснение). Вазоспазм часто сопровождается онемением пальцев и болью. У многих больных ССД атаки Рейно имеют пролонгированный характер вследствие структурных изменений сосудов и permanently сниженного кровотока.

- **Телангиэктазии** — расширенные капилляры и венулы с характерной локализацией на пальцах кистей, ладонях и лице, в том числе на губах, являются поздним признаком болезни.

ПОРАЖЕНИЕ КОЖИ

- **Уплотнение кожи** (склеродерма) — всегда начинается с пальцев кистей (склеродактилия). Выраженность уплотнения кожи оценивается пальпаторно по 4-балльной системе: 0 — уплотнения нет; 1 — незначительное уплотнение; 2 — умеренное уплотнение; 3 — выраженное уплотнение (невозможно собрать в складку). Для объективизации поражения кожи определяется кожный счёт, который представляет сумму балльной оценки выраженности уплотнения кожи в 17 анатомических областях: на лице, груди, животе и на симметричных отделах конечностей — пальцах, кистях, предплечьях, плечах, бёдрах, голенях и стопах^{4,5}. При ССД отмечается стадийность поражения кожи: отёк, индурация, атрофия⁶. Выраженность уплотнения кожи различается между отдельными больными и достигает максимума в первые 3–4 года болезни. Кожный счёт коррелирует с висцеральной патологией и является одним из предикторов неблагоприятного исхода ССД⁷.
- **Симптом «кисета»** — уменьшение ротовой апертуры, истончение красной каймы губ, вокруг которых формируются радиальные складки.
- **Дигитальные язвы** — характерный признак ССД (включён в классифика-

ционные критерии), развивается на дистальных фалангах пальцев кистей; могут быть резко болезненными, отличаются торпидностью к лечению и рецидивирующим течением.

- **Язвенные поражения кожи** наблюдаются и на участках, подвергающихся механическим воздействиям, — над локтевыми и коленными суставами, в области лодыжек и пяток.
- **Сухая гангрена** — некроз кожи и подкожных мягких тканей начинается с дистальных фаланг пальцев и может распространяться на средние фаланги с последующей демаркацией и самоампутацией.
- **Гиперпигментация** — ограниченная или диффузная, с участками гипо- или депигментации («соль с перцем»).
- **Дигитальные рубчики** — точечные участки атрофии кожи дистальных фаланг пальцев кистей («крысиный укус»).
- Вследствие атрофии волосяных фолликулов, потовых и сальных желёз, кожа в местах уплотнения становится сухой и шершавой, исчезает волосная покров.
- **Кальцинаты** — небольших размеров подкожные отложения солей кальция, обычно появляются на пальцах кистей и на участках, часто подвергающихся травмам. Кальцинаты могут вскрываться с выделением творожистой массы.

Поражение слизистых оболочек: характерным признаком ССД является утолщение и укорочение уздечки языка.

ПОРАЖЕНИЕ СУСТАВОВ И КОСТЕЙ

- **Полиартралгии** и утренняя скованность являются частым проявлением ССД, особенно на ранних стадиях болезни.
- **Артриты** нехарактерны для ССД, в то же время у 20% больных выявляется эрозивная артропатия⁸.
- **Акроостеолитиз** — резорбция концевых отделов дистальных фаланг кистей вследствие длительной ишемии, проявляется укорочением и деформацией пальцев. В некоторых случаях наблюдается рассасывание дистального отде-

ла лучевых костей и отростков нижней челюсти.

- **Симптом трения сухожилий** — крепитация, определяемая пальпаторно у больных диффузной формой ССД при активных сгибательных и разгибательных движениях пальцев и кистей; является предиктором последующего диффузного поражения кожи⁹.
- **Сгибательные контрактуры**, преимущественно суставов кистей, являются следствием локального уплотнения кожи с вовлечением сухожилий и их оболочек. Встречаются чаще у больных с диффузной формой ССД, при которой могут выявляться контрактуры и крупных суставов конечностей. Усиление контрактур ассоциируется с активностью и прогрессирующим течением заболевания^{8,10,11}.

ПОРАЖЕНИЕ МЫШЦ

- Вовлечение мышц проявляется двумя различными формами миопатии^{12,13}:
 - ♦ Невоспалительная непрогрессирующая фиброзная миопатия — является более частой формой поражения мышц при ССД, характеризуется незначительной слабостью проксимальных групп мышц и минимальным повышением уровня КФК.
 - ♦ Воспалительная миопатия — проявляется миалгиями, проксимальной мышечной слабостью, значительным (в 2 и более раза) повышением КФК, воспалительными изменениями ЭМГ и биоптатов.
- При диффузной форме ССД может развиваться атрофия мышц, связанная с нарушением подвижности и контрактурами.

ПОРАЖЕНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

- **Гипотония пищевода** — наиболее частая форма поражения пищевода и ЖКТ в целом; проявляется дисфагией, чувством кома за грудиной после еды, стойкой изжогой, усиливающейся в горизонтальном положении.

- **Стриктура** — сужение просвета нижней трети пищевода, вследствие чего становится невозможным приём твердой пищи. Формирование стриктур приводит к значительному уменьшению выраженности изжоги.
- **Эрозии и язвы пищевода** появляются вследствие гастроэзофагеального рефлюкса, сопровождаются выраженной изжогой и болью за грудиной.
- **Гипотония желудка** — боль в эпигастрии и быстро наступающее чувство насыщения вследствие нарушения эвакуации содержимого желудка.
- **Желудочное кровотечение** — редкое, но серьёзное осложнение, может появиться при множественных телангиэктазиях слизистой желудка¹⁴.
- **Синдром мальабсорбции** — проявляется метеоризмом, стеатореей, чередованием запоров и диарей, потерей веса.
- **Интестинальная псевдообструкция** — редкое осложнение, проявляется симптоматикой паралитического илеуса.
- **Поражение толстой кишки** приводит к запорам (менее 2 спонтанных дефекаций в неделю) и недержанию кала; встречается с такой же частотой, как и гипотония пищевода¹⁵.

ПОРАЖЕНИЕ ЛЁГКИХ

Вовлечение лёгких наблюдается у 70% больных ССД и по частоте уступает только поражению пищевода. Основными клиничко-морфологическими видами поражения лёгких при ССД являются интерстициальное заболевание лёгких (фиброз лёгких) и лёгочная гипертензия.

- **Интерстициальное заболевание лёгких (ИЗЛ)** развивается преимущественно в первые 5 лет болезни и более выражено при диффузной форме ССД. Клинические проявления ИЗЛ неспецифичны и включают одышку, сухой кашель и слабость. Одышка вначале наблюдается при физических нагрузках, а при значительном уменьшении дыхательных объёмов появляется и в покое. Развитие клинических симптомов указывает на распространён-

ный характер фиброза, так как лёгкие обладают большими резервными возможностями. Характерным аускультативным признаком ИЗЛ является двухсторонняя базальная крепитация, которую часто описывают как «треск целлофана». Факторами риска ИЗЛ являются: диффузная форма ССД, снижение форсированной жизненной ёмкости лёгких в дебюте болезни и наличие Scl-70 AT¹⁶. На прогрессирование лёгочного фиброза указывают уменьшение форсированной жизненной ёмкости лёгких и диффузионной способности СО в течение предшествующих 6—12 мес; распространение изменений типа матового стекла и картина «сотового» лёгкого при КТВР; увеличение числа нейтрофилов и/или эозинофилов в лаважной жидкости¹⁷. Клиническим эквивалентом прогрессирующего ИЗЛ является усиление одышки.

- **Лёгочная гипертензия** определяется как повышение давления в лёгочной артерии выше 25 мм Hg в покое или 30 мм Hg при физических нагрузках. Лёгочная гипертензия может быть первичной (изолированной) — вследствие поражения сосудов или вторичной — в результате поражения интерстициальной ткани лёгких, развивается в среднем у 10% больных, преимущественно на поздних стадиях болезни и при лимитированной форме ССД¹⁸. Основным клиническим признаком лёгочной гипертензии, так же как и при ИЗЛ, является одышка, которая имеет тенденцию к быстрому прогрессированию в течение нескольких месяцев. Аускультативным признаком лёгочной гипертензии являются акцент и раздвоение второго тона на лёгочной артерии и трёхстворчатом клапане, особенно явное на высоте вдоха. Предиктором лёгочной гипертензии является изолированное уменьшение диффузионной способности СО (<60% от должной величины)¹⁹.
- Боль в груди и кровохарканье нехарактерны для ССД, и при появлении не-

обходимо исключить другие возможные причины этих симптомов.

- Кроме указанных, при ССД наблюдается ряд более редких вариантов лёгочной патологии, включая поражение плевры, аспирационную пневмонию, спонтанный пневмоторакс, лекарственный пневмонит.

ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА

Симптомами поражения сердца являются чувство дискомфорта или длительные тупые боли в прекардиальной области, сердцебиение и аритмии, одышка в покое или при нагрузках. Боли в груди могут быть вызваны также поражением пищевода или мышц грудной стенки. Во многих случаях поражение сердца при ССД протекает бессимптомно и выявляется при инструментальном обследовании.

- **Фиброз миокарда желудочков** — характерный патоморфологический признак склеродермического поражения сердца, является причиной систолической и диастолической дисфункции левого желудочка со снижением фракции выброса.
- **Аритмии** и нарушения проводимости сердца выявляются у 70% больных и отличаются большим разнообразием. Частыми нарушениями ритма являются суправентрикулярная тахикардия, полиморфные и групповые экстрасистолы. Выраженность аритмий коррелирует с тяжестью поражения сердца и существенно ухудшает прогноз, особенно у больных с одновременным вовлечением скелетных мышц, и могут быть причиной внезапной смерти²⁰. Нарушения проводимости сердца проявляются в основном удлинением интервала Р—Q, дефектами внутрижелудочковой проводимости и блокадой передней левой ножки пучка Гиса.
- **Признаки миокардита** наблюдаются почти исключительно у больных с симптоматикой полимиозита; миокардит ассоциируется с низкой выживаемостью больных²¹.
- **Поражение перикарда** в виде адгезивного и, реже, экссудативного перикар-

дита при специальном исследовании выявляется у 70–80% больных и чаще протекает бессимптомно²². В редких случаях наблюдается значительный выпот в перикард, который может привести к тампонаде сердца.

- **Сердечная недостаточность** развивается редко, но в случаях появления отличается рефрактерностью к терапии и неблагоприятным прогнозом.
- Изменения сердца могут развиваться вторично, вследствие патологии лёгких (лёгочная гипертензия) или почек (склеродермический почечный криз).

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК

В клинических исследованиях в среднем у 50% больных выявляются те или иные признаки почечной дисфункции: протеинурия, гематурия, незначительное повышение уровня креатинина в крови, артериальная гипертензия^{23,24}. Следует учитывать, что эти изменения могут быть вызваны и другими причинами, такими как сердечная недостаточность, лёгочная гипертензия, нефротоксическое действие лекарств и др.

- Выраженное поражение почек — склеродермический почечный криз, развивается у 5–10% больных, преимущественно у больных с диффузной формой ССД^{27,25}. Характерными проявлениями склеродермического почечного криза являются:

- ♦ остро развившаяся и быстро прогрессирующая почечная недостаточность, обычно в отсутствие предшествующего заболевания почек;
- ♦ злокачественная артериальная гипертензия, ассоциированная с высоким уровнем ренина;
- ♦ нормальный мочевой осадок или незначительные изменения (микроскопическая гематурия и протеинурия). Протеинурия может выявляться задолго до развития почечного криза и усиливаться при развитии данного осложнения, но обычно не бывает значительной.

- Изменения, связанные с поражением почечных сосудов и артериальной ги-

пертензией, в том числе микроангиопатическая (неиммунная) гемолитическая анемия, тромбоцитопения ($<100 \times 10^9/\text{л}$), гипертензионная энцефалопатия и ретинопатия.

- Особенностью склеродермического почечного криза является внезапное начало, без предшествующих признаков-предвестников. Приблизительно у 10% больных повышения АД не наблюдается — так называемый нормотензивный склеродермический почечный криз. Без лечения (обычно в течение 1–2 мес) развивается терминальная почечная недостаточность.
- Факторами риска склеродермического почечного криза являются диффузная форма, приём высоких доз ГК (более 15 мг/день), АТ к РНК-полимеразе III^{26,27}.

ПОРАЖЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

- **Полиневритический синдром**, который может быть связан с феноменом Рейно или первичным поражением периферических нервов.
- **Тригеминальная сенсорная невропатия** наблюдается у 10% больных и проявляется одно- или двусторонним онемением лица, иногда в сочетании с болью или парестезиями.
- У больных диффузной формой ССД часто развивается **синдром запястного канала**²⁸.
- К другим проявлениям ССД относятся синдром Шёгрена (20%), поражение щитовидной железы (тиреоидит Хашимото, тиреодит де Кервена), ведущее к развитию гипотиреоза; первичный билиарный цирроз у больных лимитированной формой ССД.

РЕКОМЕНДУЕМОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ В СТАЦИОНАРЕ

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- **Общий анализ крови:** гипохромная анемия, умеренное повышение СОЭ (приблизительно у половины больных), снижение гематокрита; повыше-

ние СОЭ не коррелирует с клинической активностью ССД и может быть связано с латентной инфекцией (обычно бронхолёгочной).

- **Общий анализ мочи:** гипостенурия, микрогематурия, протеинурия, цилиндрурия, лейкоцитурия. Степень выраженности мочевого синдрома варьирует в зависимости от клинической формы поражения почек.
- **Биохимический анализ крови:** характерные изменения отсутствуют.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- АНФ выявляется у 95% больных ССД, обычно в умеренном титре^{С29}.
- Важное значение имеет определение так называемых склеродермаспецифических аутоантител:
 - ♦ АТ Scl-70, или АТ к топоизомеразе-1, чаще выявляются при диффузной, чем при лимитированной форме ССД. Присутствие АТ в сочетании с носительством HLA-DR3/DRw52 в 17 раз увеличивает риск развития лёгочного фиброза при ССД. Титр АТ коррелирует с распространённостью поражения кожи и активностью болезни^{С30,31}. Обнаружение АТ Scl-70 у больных с изолированным феноменом Рейно ассоциируется с последующим развитием клиники ССД.
 - ♦ Антицентромерные АТ (АЦА) обнаруживаются у 20% больных ССД, главным образом при лимитированной форме. Также выявляются у 12% больных первичным билирунным циррозом (половина из которых имеет признаки ССД), очень редко при хроническом активном гепатите и первичной лёгочной гипертензии. АЦА рассматриваются как маркёр развития ССД при изолированном феномене Рейно.
 - ♦ АТ к РНК-полимеразе III выявляются у 20–25% больных, преимущественно с диффузной формой и поражением почек, ассоциируются с неблагоприятным прогнозом.

• Помимо перечисленных аутоантител, при ССД с меньшей частотой выявляются другие антинуклеоларные АТ, в том числе:

- ♦ АТ к Pm-Scl выявляются приблизительно у 3–5% больных ССД в сочетании с полимиозитом (ССД-полимиозит перекрёстный синдром);
- ♦ АТ к U3-РНП выявляются у 7% больных и ассоциируются с диффузной формой болезни, первичной лёгочной гипертензией, поражением скелетных мышц и ранним дебютом болезни^{С32,33};
- ♦ АТ к U1-РНП выявляются в среднем у 6% больных ССД, ассоциируются с ССД-СКВ перекрёстным синдромом, артритом, изолированной лёгочной гипертензией и ранним дебютом болезни.
- РФ обнаруживается у 45% больных, главным образом при сочетании с синдромом Шёгрена.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Капилляроскопия ногтевого ложа выявляет характерные для ССД изменения (дилатация и редукция капилляров) на ранней стадии болезни, обладает высокой чувствительностью и специфичностью³⁴.
- Поскольку для ССД характерно поражение многих висцеральных систем, которые могут протекать бессимптомно (особенно на ранней стадии болезни), для их своевременного выявления и оценки степени поражения необходимо проводить соответствующие инструментальные исследования, характер и частота которых определяются клинической формой, течением болезни и необходимостью контроля эффективности терапии (таблица).

ДИАГНОСТИКА

Для верификации диагноза ССД используют **критерии Американской ревматологической ассоциации**^{С35}.

Таблица. Специальные исследования внутренних органов при ССД

Исследуемый орган	Вид поражения	Диагностические исследования
Пищевод	Гипотония Рефлюкс-эзофагит Стриктура	Манометрия Эндоскопия/рН-метрия Рентгенография/эндоскопия
Желудок	Парез НПВП-индуцированная язва	Сцинтиграфия Эндоскопия
Тонкий кишечник	Гипотония Избыточный рост микро-флоры Псевдообструкция, НПВП-индуцированная язва, пневматоз	Рентгенконтрастное исследование Дыхательный водородный тест Обзорная рентгенография
Толстый кишечник	Гипотония, псевдодивертикулы Псевдообструкция	Бариевая клизма Обзорная рентгенография
Аноректальный отдел	Поражение сфинктера	Манометрия
Лёгкие	Интерстициальный фиброз Лёгочная гипертензия	Рентгенография, КТВР, ФВД, БАЛ, сцинтиграфия, ДС _{со} , ТБЛ Допплер-эхокардиография, ЭКГ, ДС _{со} , рентгенография, КПЖ
Сердце	Аритмии Очаговый фиброз миокарда Дисфункция миокарда Перикардит	ЭКГ-мониторирование ЭКГ, эхокардиография, сцинти-графия Допплер-эхокардиография Эхокардиография, рентгенография
Почки	Склеродермический почечный криз	Мониторинг АД, креатинин крови, уровень ренина крови, ОАК (ге-моглобин, шистоциты, тромбоци-ты), офтальмоскопия, биопсия почки

БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж; ДС_{со} — диффузионная способность оксида углерода (СО); КПЖ — катетеризация правого желудочка; КТВР — компьютерная томография высокого разрешения; ОАК — общий анализ крови; ТБЛ — торакоскопическая биопсия лёгких; ФВД — функция внешнего дыхания.

А. «Большой» критерий. Проксимальная склеродермия: симметричное утолщение, уплотнение и индурация кожи пальцев и проксимально от пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставов. Изменения могут затрагивать лицо, шею, туловище (грудная клетка и живот).

Б. «Малые» критерии

1. Склеродактилия: перечисленные выше кожные изменения, ограниченные пальцами.
2. Дигитальные рубчики — участки западения кожи на кончиках пальцев или потеря вещества подушек пальцев.

3. Двухсторонний базальный лёгочный фиброз: двухсторонние сетчатые или линейно-нодулярные тени, наиболее выраженные в базальных участках лёгких при стандартном рентгенологическом исследовании; могут быть проявления по типу «сотового лёгкого». Эти изменения не должны быть связаны с первичным поражением лёгких. Критерии позволяют исключить больных с локальными формами склеродермии, эозинофильным фасцитом и различными типами псевдосклеродермы. У больного должен быть или главный критерий, или по крайней мере 2 малых критерия. Чувствительность — 97%, специфичность — 98%. Эти критерии пригодны для выявления характерной и достаточно выраженной ССД, но не охватывают все клинические формы заболевания, в том числе раннюю лимитированную, перекрёстную и висцеральную ССД.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальная диагностика ССД проводится с другими заболеваниями склеродермической группы, при большинстве которых отсутствует феномен Рейно и поражение внутренних органов.

- **Диффузный эозинофильный фасцит** — индурация кожи начинается с предплечий и/или голей с возможным распространением на проксимальные отделы конечностей и туловище; пальцы кистей и лицо остаются интактными. Характеризуется поражением кожи по типу «апельсиновой корки», сгибательными контрактурами, эозинофилией, гипергаммаглобулинемией и повышением СОЭ. Примерно в 1/3 случаев прослеживается связь с предшествующей чрезмерной физической нагрузкой или травмой. Возможно развитие апластической анемии.
- **Склередема Бушке** — выраженная индурация в области лица, шеи, плечевого пояса. Нередкая связь с предшествующей инфекцией верхних дыхательных путей.

- **Ограниченная склеродермия** — очаговое (бляшечная) и линейное («удар саблей», гемиформа) поражение кожи и подлежащих тканей.

- **Мультифокальный фиброз.** Основные локализации: ретроперитонеальный, интраперитонеальный и медиастиальный фиброз; реже — очаги фиброза в лёгких, глазнице (псевдоопухоль глазницы), щитовидной железе (тиреонит Риделя) и др. К малым формам относят также контрактуры Дюпюитрена и келоид. Нередко сочетание 2—3 и более локализаций процесса.

- **Опухольассоциированная (паранеопластическая) склеродермия** — вариант паранеопластического синдрома, который проявляется преимущественным развитием фиброза в периартикулярных тканях, контрактурами или по типу торпидной к терапии ССД с преобладанием периферической симптоматики.

- **Псевдосклеродермия** — изменения кожи, наблюдаемые при врождённых или приобретённых нарушениях метаболизма: порфирия, фенилкетонурия, амилоидоз, синдром Вернера, синдром Ротмунда; диабетическая псевдосклеродермия; склеромикседема и др.

Синдром Вернера (прогерия взрослых, дефект гена ламина) проявляется склеродермоподобными изменениями кожи (особенно конечностей) и скелетных мышц, развитием катаракты, гипогениализма, преждевременного артериосклероза, инсулярной недостаточности, повышенным риском развития остеосаркомы; наблюдаются чаще у мужчин в возрасте 20—30 лет.

Ротмунда—Томсона синдром (атрофическая пойкилодермия). Клинически: пойкилодермия лица и конечностей, двусторонняя катаракта, дистрофия волос (ногтей и зубов), гипогонадизм, нарушения эндохондрального окостенения, артериосклероз и карликовость, гиперпигментация кожи, телеангиэктазии, атрофический дерматоз, анемия, повышен риск остеогенной саркомы. **Синонимы:** катаракта, дистрофия Ротмунда.

- **Феномен Рейно** является одним из основных симптомов, определяющих необходимость дифференциальной диагностики ССД с другими системными заболеваниями соединительной ткани: смешанным заболеванием соединительной ткани, антисинтетазным синдромом в рамках поли/дерматомиозита.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТАЦИИ РЕВМАТОЛОГА^{С2}

Клинические и лабораторные признаки, при выявлении которых следует направлять пациента на консультацию к ревматологу для уточнения диагноза:

- выявление клинических признаков или серологических изменений, указывающих на системную склеродермию у больных феноменом Рейно;
- лабораторные признаки аутоиммунных нарушений, включая антинуклеарные АТ, АЦА и Scl-70;
- наличие признаков недиагностированного системного заболевания;
- выраженные изменения внутренних органов, характерные для системных заболеваний соединительной ткани, которые нельзя объяснить другими причинами.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ В РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ

- Впервые выявленная ССД, особенно ранняя стадия диффузной формы.
- Множественные рецидивирующие язвенные поражения кожи и гангрена пальцев кистей и стоп.
- Прогрессирующее поражение лёгких (фиброзирующий альвеолит, лёгочная гипертензия), сердца (неконтролируемая аритмия, сердечная недостаточность, экссудативный перикардит), ЖКТ (абдоминальные боли, псевдоилеус, синдром мальабсорбции, кровотечение).
- Развитие склеродермического почечного криза (злокачественная гипертензия, повышение креатинина крови).
- Выраженная анемия.

ЛЕЧЕНИЕ

Ранняя диагностика и адекватная терапия в значительной степени определяют эффективность лечения и прогноз, особенно при быстро прогрессирующей диффузной ССД. Лечение всегда назначают индивидуально, в зависимости от клинической формы и течения заболевания, характера и степени выраженности ишемических и висцеральных поражений.

Обучение пациентов • убедить пациента в необходимости длительного лечения, строгого соблюдения рекомендаций, ознакомить с возможными побочными эффектами ЛС • обратить внимание пациента на необходимость постоянного врачебного наблюдения и регулярного обследования с целью раннего выявления признаков прогрессирования болезни и возможной коррекции терапии.

Цели лечения • профилактика и лечение сосудистых осложнений • подавление прогрессирования фиброза • профилактика и лечение поражений внутренних органов.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Общие рекомендации

- Избегать психоэмоциональных нагрузок, длительного воздействия холода и вибрации, уменьшить пребывание на солнце³⁶.
- Для уменьшения частоты и интенсивности приступов вазоспазма рекомендовать ношение тёплой одежды, в том числе сохраняющее тепло нижнее бельё, головные уборы, шерстяные носки и варежки вместо перчаток. С этой же целью рекомендовать больному прекращение курения, отказ от потребления кофе и содержащих кофеин напитков, избегать приёма симпатомиметиков (эфедрин, амфетамин, эрготамин), β-адреноблокаторов^{37,38}.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Основными направлениями медикаментозного лечения являются сосудистая, противовоспалительная и антифиброз-

ная терапия, а также лечение висцеральных проявлений ССД.

Сосудистая терапия направлена в первую очередь на лечение феномена Рейно. Кроме того, при ССД применяют следующие ЛС:

- **Силденафил** — ингибитор фосфодиэстеразы, в дозе 50 мг в день способствует заживлению дигитальных язв у больных ССД, у которых не наблюдалось эффекта при применении блокаторов кальциевых каналов^{C39}.
- **Бозентан** (в РФ не зарегистрирован) — неселективный антагонист рецепторов эндотелина-1, применяется для лечения лёгочной гипертензии; в дозе 125 мг/сут в 2 раза снижает вероятность появления новых дигитальных язв^{C40}.

Противовоспалительные и цитотоксические препараты применяют на ранней (воспалительной) стадии ССД и быстро прогрессирующем течении заболевания:

- **НПВП** в стандартных терапевтических дозах показаны для лечения мышечно-суставных проявлений ССД, стойкой субфебрильной лихорадки (высокая лихорадка нехарактерна для ССД).
- **Глюкокортикоиды** показаны при прогрессирующем диффузном поражении кожи и явных клинических признаках воспалительной активности (миозит, альвеолит, серозит, рефрактерный артрит, тендосиновит) в небольших (не более 15–20 мг/сут) дозах. Приём более высоких доз увеличивает риск развития нормотензивного склеродермического почечного криза^{C41,42}.
- **Циклофосфамид** в комбинации с ГК применяется для лечения ИЗЛ (см. далее *Поражение лёгких*).
- **Метотрексат** способен уменьшить распространённость и выраженность уплотнения кожи, но не влияет на висцеральную патологию^{43,44}. Показанием для метотрексата является сочетание ССД с РА или полимиозитом.
- **Циклоспорин** положительно влияет на динамику кожных изменений, однако нефротоксичность и высокая вероятность развития острого почечного кри-

за на фоне лечения серьёзно ограничивает применение препарата при ССД^{C45,46}.

Антифиброзная терапия показана на ранней стадии диффузной формы ССД.

- **D-пеницилламин** — основной препарат, подавляющий развитие фиброза⁴⁷. Эффективная доза препарата 250–500 мг/сут. Лечение D-пеницилламином приводит к достоверно большему уменьшению выраженности и распространённости уплотнения кожи и повышает 5-летнюю выживаемость по сравнению с больными, которым это лечение не проводилось^{C48,49}. Приём высоких доз препарата (750–1000 мг/сут) не ведёт к существенному увеличению эффективности терапии, но значительно чаще вызывает побочные эффекты, требующие прерывания лечения^{B50}.

ЛЕЧЕНИЕ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ССД

Поражение пищевода и желудка. Лечение направлено на уменьшение проявлений, связанных с желудочно-пищеводным рефлюксом и нарушением перистальтики. С этой целью больным рекомендуются частое дробное питание, не ложиться в течение 3 ч после приёма пищи, спать на кровати с приподнятым головным концом, отказаться от курения и алкоголя. Следует иметь в виду, что блокаторы кальциевых каналов могут усилить проявления рефлюкс-эзофагита. Лекарственная терапия включает назначение антисекреторных препаратов и прокинетиков.

- **Омепразол** — ингибитор протонной помпы, является наиболее эффективным антисекреторным препаратом для лечения желудочно-кишечного рефлюкса. В большинстве случаев однократный приём 20 мг купирует проявления эзофагита в течение суток, при необходимости доза препарата повышается до 40 мг в день.
- **Ранитидин** — блокатор H_2 -рецепторов гистамина, уменьшает проявления гастроэзофагеального рефлюкса^{C51}, но

уступает по эффективности ингибиторам протонной помпы.

- **Метоклопрамид** — прокинетики; длительное назначение метоклопрамида недопустимо, так как возможно развитие неврологических нарушений (паркинсонизм), вызванных воздействием на дофаминергические структуры головного мозга.
- Широко применявшийся в 1990-е годы прокинетики **цизаприд** (агонист серотониновых 5-HT₄-рецепторов) запрещён для применения из-за кардиотоксических эффектов (аритмия)^{C52}.

Выраженная стриктура пищевода является показанием для эндоскопической дилатации. При нарушении эвакуаторной функции желудка рекомендуется приём полужидкой пищи.

Поражение кишечника

- Нарушения кишечной перистальтики способствуют избыточному росту микрофлоры и развитию синдрома мальабсорбции, для лечения которого применяют следующие **антибактериальные препараты**: тетрациклин — 250 мг в день, амоксициллин + клавулановая кислота 500 мг в день, ципрофлоксацин 250 мг в день, цефалоспорины. Антибиотики следует чередовать для предупреждения развития устойчивости микрофлоры. Длительность приёма антибиотиков зависит от выраженности диареи и стеатореи (обычно 7–10 дней в месяц). Если диарея появляется на фоне приёма антибиотиков, дополнительно назначают метронидазол (7–10 дней) для подавления анаэробной флоры. Назначение прокинетики (метоклопрамид) нецелесообразно, так как они не оказывают ожидаемого эффекта.
- Улучшение перистальтики при intestinalной псевдообструкции наблюдается при применении длительно действующего аналога соматостатина — октреотида 50 мг в день подкожно^{C53}.

Поражение лёгких

- **Интерстициальное заболевание лёгких.** Наиболее эффективна комбиниро-

ванная терапия ГК и циклофосфамидом^{C42,54,55}. Эффективность D-пеницилламина не доказана^{C56}.

- ♦ **Преднизолон** назначают в дозе 20–30 мг в день в течение 1 мес с постепенным снижением до поддерживающей дозы 10–15 мг в день; следует избегать назначения больших доз ГК из-за риска развития склеродермического почечного криза^{B57}.
- ♦ **Циклофосфамид** назначают в/в в дозе 800–1000 мг 1 раз в месяц или *per os* 2 мг/кг в день. В/в введение считается предпочтительным, так как наблюдается меньшая частота побочных эффектов (в том числе геморагического цистита) по сравнению с пероральным приёмом^{C58}. Пульс-терапию циклофосфамидом продолжают в этой дозе по меньшей мере в течение 6 мес (при отсутствии побочных эффектов)^{C58,59}. При положительной динамике лёгочных функциональных тестов и рентгенологических изменений интервал между пульс-терапией циклофосфамидом увеличивают до 2 мес, а при сохранении положительной динамики — до 3 мес. Пульс-терапию циклофосфамидом необходимо проводить по меньшей мере в течение 2 лет.
- ♦ Об эффективности терапии свидетельствует стабилизация форсированной жизненной ёмкости лёгких, так как улучшение функции внешнего дыхания на стадии ретикулярных изменений в лёгких маловероятно.
- ♦ В случае неэффективности лекарственной терапии и прогрессирующей дыхательной недостаточности показана трансплантация одного лёгкого (эффективность сопоставима с трансплантацией обоих лёгких).
- **Лёгочная гипертензия.** Лечение лёгочной гипертензии следует начинать как можно раньше (на стадии латентного течения) из-за высокой смертности больных (3-летняя выживаемость менее 50%)⁶⁰. Для лечения лёгочной гипертензии применяются вазодилата-

торы (блокаторы кальциевых каналов, синтетические аналоги простаглицлина или антагонисты рецепторов эндотелина) и антикоагулянты.

♦ **Нифедипин.** До назначения длительной терапии лёгочной гипертензии нифедипином необходимо проведение катетеризации правого желудочка с тест-пробой (измерение давления в лёгочной артерии до и после однократного приёма нифедипина), так как нифедипин вызывает снижение давления в лёгочной артерии только у 25% больных и не влияет на резистентность лёгочных сосудов у остальных больных^{С61}. Блокаторы кальциевых каналов не оказывают влияния на выживаемость больных^{С62,63}.

♦ **Варфарин.** Длительный приём препарата улучшает выживаемость больных с первичной лёгочной гипертензией⁶⁴. Суточная доза определяется величиной МНО, которую следует удерживать в пределах 2—3⁶⁵.

♦ **Илопрост и эпипростенол** (в РФ не зарегистрирован) — синтетические аналоги простаглицлина, применяются для инфузионной терапии, эффективно снижают давление в лёгочной артерии^{В66,67}. Разработаны также препараты простаглицлина для подкожного и ингаляционного введения.

♦ **Бозентан** (в РФ не зарегистрирован) — начальная доза препарата составляет 62,5 мг/сут, которая через 1 мес повышается до 125 мг/сут. Ежедневный приём 125 мг препарата в течение 12 нед приводит к существенному снижению давления в лёгочной артерии, повышению толерантности к физическим нагрузкам^{В68,69}. Длительный приём препарата приводит к улучшению выживаемости больных.

♦ **Силденафил** снижает резистентность лёгочных сосудов, улучшает вентиляционно-перфузионное соотношение, повышает оксигенацию артериальной крови. Гемодинамические эффекты препарата в дозе 50 мг в день со-

поставимы с аналогичными эффектами эпипростенола^{В70}.

Поражение почек

Адекватный контроль АД занимает основное место в лечении склеродермического почечного криза. Агрессивное лечение артериальной гипертензии может стабилизировать или даже улучшить функцию почек при своевременном начале терапии, до развития необратимых изменений почечных сосудов^{С71}. Препаратами выбора являются:

• **Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента** (каптоприл, эналаприл и др.)^{С72}. Дозу ЛС подбирают таким образом, чтобы сохранять диастолическое давление на уровне 85—90 мм рт.ст. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) также могут улучшить исход нормотензивного склеродермического почечного криза^{С73}. Следует избегать чрезмерного снижения АД и гиповолемии, которые могут привести к снижению почечной перфузии и острому некрозу канальцев. Эффективность антагонистов рецепторов ангиотензина-II в лечении острого почечного криза не доказана.

• При недостаточном гипотензивном эффекте монотерапии ингибиторами АПФ к лечению могут быть добавлены **блокаторы кальциевых каналов** (нифедипин).

Приблизительно у 20—50% больных, несмотря на лечение ингибиторами АПФ, развивается почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа.

Поражение сердца

Проявлениями первичного склеродермического поражения сердца (т.е. поражений, которые не являются следствием системной или лёгочной гипертензии) могут быть перикардит, аритмия, миокардит, фиброз миокарда.

• Лечение перикардита проводится при клинически манифестных формах и включает применение НПВП и ГК (15—30 мг/сут). При значительном выпоте проводят перикардиоцентез или перикардотомию.

- Миокардит обычно наблюдается у больных с воспалительным поражением скелетных мышц; лечение ГК часто приводит к увеличению фракции выброса левого желудочка^{С74}.
- Нарушение ритма обычно не требует лечения. При выраженных аритмиях (групповые и политопные экстрасистолы, желудочковая тахикардия и др.) препаратом выбора является амиодарон. Приём β-адреноблокаторов может усилить проявления феномена Рейно.
- **ССД и беременность.** У большинства больных ССД в анамнезе имеется одна и более беременностей и родов. Лимитированная форма и хроническое течение ССД не являются противопоказанием для беременности. Однако во время беременности может развиваться органная патология, что требует регулярного обследования.

Противопоказания к беременности: диффузная форма ССД, выраженные нарушения функций внутренних органов (сердца, лёгких и почек). В случаях выявления ССД во время беременности необходим тщательный мониторинг функций почек и сердца.

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ ССД

Все больные ССД подлежат диспансерному наблюдению с целью оценки текущей активности болезни, своевременного выявления органной патологии и, при показаниях, коррекции терапии. Врачебный осмотр осуществляется каждые 3–6 мес в зависимости от течения болезни, наличия и выраженности висцеральных поражений. Одновременно с этим проводятся общие и биохимические анализы крови и мочи. При повторных визитах к врачу необходимо проводить активный расспрос больного с целью оценки динамики феномена Рейно, усиления проявлений пищевода рефлюкса, одышки, аритмии сердца и др. При осмотре больного следует обращать внимание на распространённость и выраженность уплотнения кожи, базальной крепитации лёгких, на повышение

АД, наличие дигитальных язв и отёков. Рекомендуются исследование функции внешнего дыхания и эхокардиография. У больных, принимающих варфарин, следует контролировать протромбиновый индекс и МНО, а при лечении циклофосфаном — исследовать общие анализы крови и мочи раз в 1–3 месяца.

ПРОГНОЗ

Прогноз при ССД неблагоприятный и в значительной степени зависит от клинической формы и течения заболевания. По результатам мета-анализа 11 исследований выживаемости 2000 больных ССД 5-летняя выживаемость колеблется от 34 до 73% и в среднем составляет 68%. Риск смерти при ССД в 4,7 раза выше, чем в популяции. Предикторами неблагоприятного прогноза являются⁷⁵ ♦ диффузная форма ♦ возраст начала болезни старше 45 лет ♦ мужской пол ♦ фиброз лёгких, лёгочная гипертензия, аритмия, поражение почек в первые 3 года болезни ♦ анемия, высокая СОЭ, протеинурия в начале болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Mayes M.D.* Epidemiology of systemic sclerosis and related diseases // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 1997. — Vol. 9. — P. 557–561.
2. *LeRoy E.C., Black C.M., Fleischmajer R. et al.* Scleroderma (systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis // *J. Rheumatol.* — 1988. — Vol. 15. — P. 202–205.
3. *Black C.M.* The aetiopathogenesis of systemic sclerosis: thick skin — thin hypotheses // *J. R. Coll. Physicians Lond.* — 1995. — Vol. 29, N 2. — P. 119–130.
4. *Black C.M.* Measurement of skin involvement in scleroderma // *J. Rheumatol.* — 1995. — Vol. 22. — P. 1217–1219.
5. *Akesson A., Fiori G., Krieg T. et al.* Assessment of skin, joint, tendon and muscle involvement // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2003. — Vol. 21, N 3. — Suppl. 29. — P. S5–S8.
6. *Seibold J.R.* Clinical trials: Types, design, and end-points // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2001. — Vol. 13. — P. 512–515.

7. *Clements P.J., Hurwitz E.L., Wong W.K. et al.* Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome in systemic sclerosis // *Arthritis Rheum.* — 2000. — Vol. 43, N 11. — P. 2445–2454.
8. *Blocka K.L.N., Bassett L.W., Furst D.E. et al.* The arthropathy of advanced progressive systemic sclerosis: A radiographic survey // *Ibid.* — 1981. — Vol. 24. — P. 874–884.
9. *Steen V.D., Medsger T.A.Jr.* Palpable tendon friction rubs: An important physical examination finding in patients with systemic sclerosis // *Ibid.* — 1997. — Vol. 40. — P. 1146–1151.
10. *Clements P.J., Wong W.K., Hurwitz E.L. et al.* The disability index of the Health Assessment Questionnaire is a predictor and correlate of outcome in the high-dose versus low-dose penicillamine in systemic sclerosis trial // *Ibid.* — 2001. — Vol. 44, N 3. — P. 653–661.
11. *Kuwana M., Sato S., Kikuchi K. et al.* Evaluation of functional disability using the Health Assessment Questionnaire in Japanese patients with systemic sclerosis // *J. Rheumatol.* — 2003. — Vol. 30. — P. 1253–1258.
12. *Medsger T.A.Jr.* Progressive systemic sclerosis: Skeletal muscle involvement // *Clin. Rheum. Dis.* — 1979. — Vol. 5. — P. 103–113.
13. *Calore E.E., Cavaliere M.J., Perez N.M. et al.* Skeletal muscle pathology in systemic sclerosis // *J. Rheumatol.* — 1995. — Vol. 22. — P. 2246–2249.
14. *Duchini A., Sessoms S.L.* Gastrointestinal hemorrhage in patients with systemic sclerosis and CREST syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 93. — P. 1453–1456.
15. *Hamel-Roy J., Devroede G., Arhan P. et al.* Comparative esophageal and anorectal motility in scleroderma // *Gastroenterology.* — 1985. — Vol. 88, N 1. — Pt 1. — P. 1–7.
16. *Steen V.* Predictors of end stage lung disease in systemic sclerosis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — Vol. 62. — P. 97–99.
17. *Latsi P.I., Wells A.U.* Evaluation and management of alveolitis and interstitial lung disease in scleroderma // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2003. — Vol. 15. — P. 748–755.
18. *MacGregor A.J., Canavan R., Knight C. et al.* Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival // *Rheumatology.* — 2001. — Vol. 40. — P. 453–459.
19. *Steen V., Graham G., Conte C., Owens G., Medsger T.A.* Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis // *Ann. Rheum. Dis.* — 1992. — Vol. 35, N 7. — P. 765–770.
20. *Dyswall A., Follansbee W.P.* Cardiac involvement in scleroderma (review) // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* — 1996. — Vol. 22. — P. 841–861.
21. *Pulerwitz T.C., Cappola T.P., Felker G.M. et al.* Mortality in primary and secondary myocarditis // *Am. Heart J.* — 2004. — Vol. 147. — P. 746–750.
22. *Byers R.J., Marshall D.A., Freemont A.J.* Pericardial involvement in systemic sclerosis // *Ann. Rheum. Dis.* — 1997. — Vol. 56. — P. 393–394.
23. *Traub Y.M., Shapiro A.P., Rodnan G.P. et al.* Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Review of a 25-year experience with 68 cases // *Medicina (Baltimore).* — 1983. — Vol. 62. — P. 635–652.
24. *Livi R., Teghini L., Pignone A. et al.* Renal functional reserve is impaired in patients with systemic sclerosis without signs of kidney involvement // *Ann. Rheum. Dis.* — 2002. — Vol. 61. — P. 682–686.
25. *Steen V.D., Medsger T.A., Osial T.A. et al.* Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis // *Am. J. Med.* — 1984. — Vol. 76. — P. 779–786.
26. *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. 1038–1043.
27. *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.
28. Barr W.G., Blair S.J. Carpal tunnel syndrome as the initial manifestation of scleroderma // J. Am. Hand Surg. — 1988. — Vol. 13A. — P. 378–384.
29. Steen V.D., Powell D.L., Medsger T.A.Jr. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis // Arthritis Rheum. — 1988. — Vol. 31. — P. 196–203.
30. Hu P.Q., Fertig N., Medsger T.A.Jr., Wright T.M. Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis // Ibid. — 2003. — Vol. 48. — P. 1363–1373.
31. Sato S., Hamaguchi Y., Hasegawa M., Takehara K. Clinical significance of anti-topoisomerase I antibody levels determined by ELISA in systemic sclerosis // Rheumatology. — 2001. — Vol. 40. — P. 1135–1140.
32. Sacks D.G., Okano Y., Steen V.D. et al. Isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis with diffuse cutaneous involvement: association with serum anti-U3RNP antibody // J. Rheumatol. — 1996. — Vol. 23. — P. 639–642.
33. Tormey V.J., Bunn C.C., Denton C.P., Black C.H. Anti-fibrillarin antibodies in systemic sclerosis // Rheumatology. — 2001. — Vol. 40. — P. 1157–1162.
34. Maricq H.R., LeRoy E.C., D'Angelo W.A. et al. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders // Arthritis Rheum. — 1980. — Vol. 23. — P. 183–189.
35. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma) // Ibid. — P. 581–590.
36. 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.
37. Harrison B.J., Silman A.J., Hider S.L., Herrick A.L. Cigarette smoking as a significant risk factor for digital vascular disease in patients with systemic sclerosis // Arthritis Rheum. — 2002. — Vol. 46. — P. 3312–3316.
38. Marshall A.J., Roberts C.J.C., Barritt D.W. Raynaud's phenomenon as side effect of beta-blockers in hypertension // Br. Med. J. — 1976. — Vol. 1. — P. 1498–1499.
39. Lichtenstein J.R. Use of sildenafil citrate in Raynaud's phenomenon: comment on the article by Thompson et al // Arthritis Rheum. — 2003. — Vol. 48. — P. 282–283.
40. Black C., Korn J., Mayes M. et al. Prevention of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis by endothelin receptor antagonism (abstract) // Ibid. — 2002. — Vol. 46. — P. 3414.
41. Kohno K., Katayama T., Majima K., Fujisawa M. et al. A case of normotensive scleroderma renal crisis after high-dose methylprednisolone treatment // Clin. Nephrol. — 2000. — Vol. 53, N 6. — P. 479–482.
42. Steen V.D., Conte C., Medsger T.A. Case-control study of corticosteroid use prior to scleroderma renal crisis (abstract) // Arthritis Rheum. — 1994. — Vol. 37. — Suppl. — P. S360.
43. Pope J.E., Bellamy N., Seibold J.R. et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma // Ibid. — 2001. — Vol. 44. — P. 1351–1358.
44. van den Hoogen F.H., Boerbooms A.M., Swaak A.J. et al. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: A 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial // Br. J. Rheumatol. — 1996. — Vol. 35. — P. 364–372.
45. Clements P.J., Lachenbruch P.A., Sterz M. et al. Cyclosporine in systemic sclerosis. Results of a forty-eight-week open safety study // Arthritis Rheum. — 1993. — Vol. 36. — P. 75–83.
46. Denton C.P., Sweny P., Abdulla A., Black C.M. Acute renal failure occurring in scleroderma treated with cyclosporin A: A

- report of three cases // *Br. J. Rheumatol.* — 1994. — Vol. 3. — P. 90–92.
47. *Steen V.D., Medsger T.A.Jr, Rodnan J.P.* D-penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a retrospective analysis // *Ann. Intern. Med.* — 1982. — Vol. 97, N 5. — P. 652–659.
48. *Jimenez S.A., Sigal S.H.* A 15-year prospective study of treatment of rapidly progressive systemic sclerosis with D-penicillamine // *J. Rheumatol.* — 1991. — Vol. 18. — P. 1496–1503.
49. *Steen V.D., Medsger T.A.* Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival // *Arthritis Rheum.* — 2001. — Vol. 44. — P. 2828–2835.
50. *Clements P.J., Furst D.E., Wong W.-K. et al.* High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis // *Ibid.* — 1999. — Vol. 42. — P. 1194–1203.
51. *Hendel L., Aggestrup S., Stentoft P.* Long-term ranitidine in progressive systemic sclerosis (scleroderma) with gastroesophageal reflux // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1986. — Vol. 21. — P. 799–805.
52. *Wysocki D.K., Bacsanyi J.* Cisapride and fatal arrhythmia // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 290–291.
53. *Soudah H.C., Hasler W.L., Owyang C.* Effect of omeprazole on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma // *Ibid.* — 1991. — Vol. 325. — P. 1461–1467.
54. *Giacomelli R., Valentini G., Salsano F. et al.* Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis // *J. Rheumatol.* — 2002. — Vol. 29. — P. 731–736.
55. *Steen V.D., Lanz J.K., Conte C. et al.* Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. A retrospective study // *Arthritis Rheum.* — 1994. — Vol. 37. — P. 1290–1296.
56. *Selman M., Camilo G., Salas J. et al.* Colchicine, D-Penicillamine, and prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis // *Chest.* — 1998. — Vol. 114. — P. 507–512.
57. *Steen V., Conte C., Medsger T.A.Jr.* Case-control study of corticosteroid use prior to scleroderma renal crisis (abstract) // *Arthritis Rheum.* — 1994. — Vol. 37. — Suppl. — P. S360.
58. *Schnabel A., Reuter M., Gross W.L.* Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of interstitial lung disease due to collagen vascular diseases // *Ibid.* — 1998. — Vol. 41. — P. 1215–1220.
59. *Varai G., Earle L., Jimenez S.A. et al.* A pilot study of intermittent intravenous cyclophosphamide for the treatment of systemic sclerosis associated lung disease // *J. Rheumatol.* — 1998. — Vol. 25. — P. 1325–1329.
60. *MacGregor A.J., Canavan R., Knight C. et al.* Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival // *Rheumatology (Oxford).* — 2001. — Vol. 40. — P. 453–459.
61. *Nauseef T.D., Stites S.W.* Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // *Am. Fam. Physician.* — 2001. — Vol. 63. — P. 1789–1798.
62. *Fudman E.J., Kelling D.G.* Transient effect of nifedipine on pulmonary hypertension of systemic sclerosis // *J. Rheumatol.* — 1985. — Vol. 12. — P. 1191–1192.
63. *Glikson M., Pollack A., Dresner-Feigin R. et al.* Nifedipine and prazosin in the management of pulmonary hypertension in CREST syndrome // *Chest.* — 1990. — Vol. 98. — P. 759–761.
64. *Fuster V., Steele P.M., Edwards W.D. et al.* Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis // *Circulation.* — 1984. — Vol. 70. — P. 580–587.
65. *Archer S., Rich S.* Primary pulmonary hypertension: a vascular biology and translational research «Work in progress» // *Ibid.* — 2000. — Vol. 102. — P. 2781–2791.
66. *Badesch D.B., Tapson V.F., McGoon M.D. et al.* Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease: A randomized controlled trial // *Ann. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 132. — P. 425–434.

67. *Olschewski H., Ghofrani H.A., Schmehl T. et al.* Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension: An uncontrolled trial // *Ibid.* — P. 435–443.
68. *Badesch D.B., Bodin F., Channick R. et al.* Complete results of the first randomized, placebo-controlled study of bosentan, a dual endothelin receptor antagonist, in pulmonary arterial hypertension // *Curr. Ther. Res.* — 2002. — Vol. 63. — P. 227–246.
69. *Rubin L.J., Badesch D.B., Barst R.J. et al.* Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 896–903.
70. *Ghofrani H., Wiedemann R., Rose F. et al.* Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial // *Lancet.* — 2002. — Vol. 360. — P. 895–900.
71. *Steen V.D., Medsger T.A.* Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis // *Arthritis Rheum.* — 1998. — Vol. 41. — P. 1613–1619.
72. *Beckett V.L., Donadio J.V., Brennan L.A. et al.* Use of captopril as early therapy for renal scleroderma: A prospective study // *Mayo Clin. Proc.* — 1985. — Vol. 60. — P. 763–771.
73. *Helfrich D.J., Banner B., Steen V.D., Medsger T.A.* Normotensive renal failure in systemic sclerosis // *Arthritis Rheum.* — 1989. — Vol. 32. — P. 1128–1134.
74. *Antoniades L., Sfrikakis P.P., Mavrikakis M.* Glucocorticoid effects on myocardial performance in patients with systemic sclerosis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2001. — Vol. 19. — P. 431–437.
75. *Altman R.D., Medsger T.A.Jr, Bloch D.A., Michel B.A.* Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma) // *Arthritis Rheum.* — 1991. — Vol. 34, N 4. — P. 403–413.