

Биличенко Т.Н.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства», 115682, Москва, Россия

Системная склеродермия (ССД) (прогрессирующий системный склероз — М34.0 в соответствии с МКБ-10) — аутоиммунное заболевание с характерными спастическими сосудистыми реакциями по типу синдрома Рейно и облитерирующим эндартериитом с ишемическими нарушениями, при котором развиваются специфические расстройства, сопровождающиеся активацией образования фиброза и избыточным отложением коллагена в тканях. Прогрессирующее течение ССД приводит к развитию необратимых фиброзных изменений кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (легкие, сердце, пищеварительный тракт, почки), нарушению функции органов, потере трудоспособности пациентов с общим плохим прогнозом болезни. Благодаря современной терапии тяжелое поражение почек встречается при ССД реже, а изменения в легких в клинической картине выходят на первый план. Ранняя диагностика ССД и дифференцированный подход к лечению заболевания может значительно изменить течение и улучшить прогноз у этих пациентов.

Ключевые слова: прогрессирующий системный склероз; диагностика поражения внутренних органов; современные лекарственные средства.

Для цитирования: Биличенко Т.Н. Диагностика и лечение поражения легких при системной склеродермии. *Клиническая медицина*. 2020;98(3):185–196. doi: dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-185-196

Для корреспонденции: Биличенко Татьяна Николаевна — д-р мед. наук, профессор, врач терапевт и пульмонолог; e-mail: tbilichenko@yandex.ru

Bilichenko T.N.

DIAGNOSIS AND TREATMENT LUNG DAMAGE IN SYSTEMIC SCLERODERMA

Research Institute of Pulmonology of Federal Medical Biological Agency, 115082, Moscow, Russia

The progressing system sclerosis (PSS), M34.0 according to ICD-10 — an autoimmune disease with characteristic spastic vascular reactions as Reynaud's syndrome and obliterating endarteritis with ischemic violations at which the specific frustration which are followed by activation of a fibrosis and excess adjournment of collagen in fabrics develop. The progressing current of PSS leads to development of irreversible fibrous changes of skin, the musculoskeletal device, internals (lungs, heart, a digestive tract, kidneys), to malfunction of bodies, an disability of patients with the general bad forecast of a disease. Thanks to modern therapy severe damage of kidneys, meets at PSS more rare and changes in lungs in a clinical picture come to the forefront. Early diagnostics of PSS and the differentiated approach to treatment of a disease can change the course and prognosis of the disease considerably.

Keywords: progressing system sclerosis, diagnosis of the damages of internals, modern medicines.

For citation: Bilichenko T.N. Diagnosis and treatment lung damage in systemic scleroderma, *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(3): 185–196. doi: dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-185-196

For correspondence: Tatyana N. Bilichenko — MD, PhD, internal medicine and pulmonology, e-mail tbilichenko@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about author

Bilichenko T.N., <https://orcid.org/0000-0003-3138-3625> SPIN: 4671-0084

Received 04.09.19

Accepted 17.02.20

В последние 10 лет криптогенный фиброзирующий альвеолит (ФА) все чаще встречается в практике врача-терапевта. При дифференциальной диагностике ФА следует иметь в виду, что около 20% случаев связаны с системными заболеваниями соединительной ткани, среди которых ревматоидный артрит (РА) составляет 80%, системная склеродермия (ССД) — 14% и полимиозит/дерматомиозит — 4% [1]. РА сопровождается характерными изменениями суставов, что позволяет диагностировать это заболевание своевременно, но ССД часто диагностируется поздно. По международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) ССД относится к группе системных заболеваний

соединительной ткани (прогрессирующий системный склероз, М34.0). ССД — аутоиммунное заболевание с характерными вазоспастическими сосудистыми реакциями по типу синдрома Рейно и облитерирующим эндартериитом с ишемическими нарушениями, при котором развиваются специфические расстройства, сопровождающиеся активацией фиброобразования и избыточным отложением коллагена в тканях [2]. Прогрессирующее течение ССД приводит к развитию необратимых фиброзных изменений кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (легкие, сердце, пищеварительный тракт, почки), нарушению функции органов, утрате трудоспособности пациентов

с общим плохим прогнозом болезни. На ранних стадиях заболевание проявляется кожными изменениями в виде плотного отека пальцев и синдромом Рейно, которые могут не сопровождаться ухудшением общего состояния или признаками поражения внутренних органов (дисфагия, одышка и др.), поэтому пациенты зачастую не сразу обращаются за медицинской помощью. По данным канадского регистра, у 408 пациентов диагноз ССД был установлен в среднем через 6 лет после развития феномена Рейно и через 2,7 года после появления первых «внекожных» проявлений [3]. В России ССД диагностировали через 2,0–2,7 года после появления феномена Рейно при диффузной форме заболевания и через 4,8–6,5 года при лимитированной форме, что связано с разной частотой поражения внутренних органов, а также скоростью прогрессирования заболевания [2]. ССД активно изучался в рамках проекта EUSTAR (European League Against Rheumatism Scleroderma Trials and Research Group). В Российской Федерации в нем принимали участие два центра: НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой и клиника им. Е.М. Тареева [3].

Первичная заболеваемость ССД составляет в среднем 2,7–12 случаев на 1 млн населения в год и отличается в разных регионах. Так, в Северной Европе и Японии она составляет менее 10 случаев на 1 млн населения в год, а в Южной Европе, Северной Америке и Австралии достигает 14–21 случая на 1 млн населения в год [4]. ССД чаще страдают женщины, чем мужчины (3:1); большая часть пациентов находится в возрасте от 25 до 50 лет [5]. Распространенность заболевания среди афроамериканцев, американских индейцев, австралийцев, японцев выше, чем среди европейцев и белого населения США [6]. Результаты крупного эпидемиологического исследования (5860 чел.) показали, что смертность при ССД достигает 68 на 1000 человек в год [7].

В этиологии ССД значительное место уделяется сочетанию генетической предрасположенности с воздействием неблагоприятных экзо- и эндогенных факторов риска: инфекции, химических агентов, стресса, нейро-эндокринных сдвигов, травмы, вибрации, охлаждения и других, играющих роль провоцирующих или триггерных факторов в развитии патологического процесса. Изучаются также потенциальные эпигенетические механизмы и роль таких факторов окружающей среды, как кремниевая пыль, органические растворители, лекарственные препараты (блеомицин, карбидопы и др.), пестициды, рапсовое масло, кокаин [8]. Установлено сочетание ССД с определенными антигенами и аллелями системы гистосовместимости: HLA A9, B8, B35, DR1, DR3, DR11, DR52, C4A, варьирующее в различных популяциях. Выявлено множество генов, участвующих в регуляции иммунной системы и повышающих риск развития ССД, в том числе BANK1, C8orf13-BLK, IL-23R, IRF5, STAT4, TBX21 и TNFSF4 [9]. Участие иммунного звена в развитии ССД аргументируется нару-

шениями клеточного и гуморального иммунитета. Выявляются гипергаммаглобулинемия, главным образом за счет IgG, ревматоидный фактор (у 40% больных), антинуклеарные и другие аутоантитела. Наиболее характерными для ССД являются антицентромерные антитела, анти-Scl 70 (антитопоизомеразные) и антинуклеолярные (анти-РНИ, анти-PM-Scl и др.) антитела. Установлены ассоциации между специфическими для ССД аутоантителами, генетическими маркерами и определенными клиническими характеристиками.

ООО «Ассоциация ревматологов России» и ACR/EULAR в 2013 г. выделили ряд критериев для постановки диагноза, представленных в клинических рекомендациях (табл. 1), и разработали алгоритм диагностики ранней стадии ССД [2, 7].

Алгоритм диагностики ранней стадии системной склеродермии [2]

Подозрение на раннюю ССД должно возникнуть у врача любой специальности, если при осмотре или в анамнезе у больного имеются феномен Рейно, особенно в сочетании с отечностью кистей, даже если отечность возникает непостоянно. Формирование висцеральной патологии и характер течения заболевания определяются на ранней стадии ССД, длительность которой зависит от темпа прогрессирования болезни, что очень важно при определении стратегии терапии. Такому больному необходимо определить в сыворотке крови антинуклеарный фактор (АНФ). Феномен Рейно, отек кистей и позитивный результат теста на АНФ рас-

Таблица 1

Классификационные критерии системной склеродермии (ООО «Ассоциация ревматологов России» Клинические рекомендации 2013 г. [2] и 2016 г. [29]; ACR/EULAR 2013 г. [7])

Параметр	Варианты признаков	Баллы
1. Уплотнение и утолщение кожи обеих рук выше пястно-фаланговых суставов (ПФС)	—	9
2. Уплотнение и утолщение кожи пальцев	Отек пальцев Все пальцы дистальнее ПФС	2 4
3. Дигитальная ишемия	Язвочки Рубчики	2 3
4. Телеангиэктазии	—	2
5. Капилляроскопические изменения	—	2
6. Легочная артериальная гипертензия и/или интерстициальное поражение легких	—	2
7. Феномен Рейно	—	3
8. Специфические аутоантитела (анти-Scl-70, антицентромерные, к RNA-полимеразе III)	—	3

Примечание. Если сумма баллов составляет 9 и выше, диагностируется системная склеродермия.

цениваются как указательные признаки, которые на 1-й ступени диагностики служат основанием для направления пациента на консультацию к ревматологу. Ревматолог решает вопрос о назначении обследования 2-й ступени диагностики, включающей капилляроскопию (выявляющей расширенные капилляры, уменьшение числа капилляров) и определение антител (Ат) к топоизомеразе (ScI-70) и/или Ат к РНК-полимеразе III и антицентромерных. При обнаружении как минимум одного из этих предикторов ССД пациенту с синдромом Рейно и/или отеком кистей устанавливается диагноз очень раннего системного склероза, и он обязательно должен наблюдаться ревматологом. В план ведения такого больного ревматолог включает дополнительные исследования для выявления патологии внутренних органов:

- компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки для исключения интерстициального поражения легких (ИПЛ);
- функциональные легочные тесты для выявления рестриктивных нарушений;
- определение диффузионной способности легких, которая снижается на ранних стадиях поражения легких;
- манометрию пищевода для оценки тонуса нижнего сфинктера пищевода и рефлюкса или рентгенографию пищевода для выявления гипотонии пищевода;
- электрокардиограмму и эхокардиограмму для уточнения кардиальной патологии, исключения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), нарушений ритма и проводимости, очаговых изменений миокарда.

Таким образом, в плане ранней диагностики следует иметь в виду характерную триаду первоначальных признаков заболевания: синдром Рейно, суставной синдром (чаще полиартралгии или склонность к контрактурам) и плотный отек кожи; реже — висцеральные локализации процесса. При выявлении поражения внутренних органов решается вопрос о соответствующей терапии.

Выделяют две основные формы ССД: лимитированную (ЛФ) и диффузную (ДФ). При ЛФ уплотнение кожи отмечается дистальнее локтевых и коленных суставов, при ДФ — изменения кожи могут быть выявлены на туловище, бедрах и плечах (поражение кожи лица встречается при обеих формах). Различия между двумя формами заболевания не ограничиваются распространенностью кожного процесса: ДФ характеризуется частым поражением внутренних органов и более быстрым прогрессированием заболевания. Если при ЛФ 10-летняя выживаемость составляет 92%, то при ДФ ССД — 65% [10]. Феномен Рейно встречается у 95% больных ССД и, как правило, оказывается первым признаком болезни. Развитие феномена Рейно связано со сложным взаимодействием ряда эндотелиальных (оксид азота, эндотелин-1, простагландин), тромбоцитарных (серотонин, бета-тромбоглобулин)

медиаторов и нейропептидов (пептид, связанный с геном кальцитонина, вазоактивный интестинальный полипептид). Клинически он имеет две или иногда три стадии — побеление, цианоз и покраснение кожи пальцев, которые развиваются под действием холода и могут сопровождаться онемением и болью [11, 12]. Другим признаком ССД является поражение кожи, которое развивается в три стадии. На ранних стадиях заболевания в пораженной коже обнаруживают инфильтраты, состоящие из активированных (экспрессирующих DR-Аг) Т-лимфоцитов, локализующихся вокруг сосудов и в местах наибольшего развития соединительной ткани. Активированные Т-лимфоциты синтезируют цитокины (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6 и др.), стимулирующие пролиферацию фибробластов и синтез коллагена I и III типов. В результате высвобождения тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и трансформирующего фактора роста β (TGF- β) из тромбоцитов происходит дополнительная активация фибробластов, также обладающих способностью синтезировать цитокины и факторы роста. При этом фибробласты приобретают аномальную способность к пролиферации и биосинтезу коллагена в отсутствие дополнительных стимулов. Важная роль в процессе фиброобразования принадлежит тучным клеткам, выделяющим триптазу (активирует TGF- β), гистамин (стимулирует пролиферацию фибробластов и синтез компонентов матрикса) и эозинофильный катионный белок. На начальном этапе отмечаются плотный отек и снижение эластичности кожи и подлежащих тканей, в дальнейшем формируется «склеродерма», а на стадии атрофии кожа истончается и приобретает цианотично-бурый цвет, появляется специфический блеск, исчезает волосяной покров [12]. Характерны симптом «кисета» (радиальные складки вокруг рта) и увеличение количества телеангиоэктазий. В результате поражения сосудов микроциркуляторного русла нередко наблюдается ишемическое повреждение кожи — рубчики на дистальных фалангах пальцев по типу «крысиных укусов», реже — сухие некрозы или гангрена [13]. Существуют и другие специфичные для ССД типы поражения кожи, такие как гипо- и гиперпигментация, кожный кальциноз. Для оценки выраженности кожных изменений применяют модифицированный кожный счет по Rodnan, предполагающий определение толщины кожного покрова в 17 участках тела в баллах от 0 до 3 (нормальная толщина, незначительное, умеренное и выраженное утолщение) с расчетом суммарного балла (максимальное значение 51) [2, 14]. Другим методом, используемым для анализа степени повреждения кожи, является ультразвуковое исследование: гиперэхогенность расценивается как уплотнение кожи вследствие избыточного отложения коллагена, а гипоэхогенность — как признак отека тканей [15].

Поражение внутренних органов. Периферический синдром Рейно — ранний и характерный признак ССД, имеет свой «внутренний» эквивалент в виде висцерального (легкие, сердце, почки) синдрома Рейно.

Свойственные ССД вазоспастические реакции в сочетании с поражением микрососудов лежат в основе развития дигитальных некрозов, легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), ишемических изменений миокарда и острой склеродермической нефропатии, определяя в значительной степени прогноз заболевания [3, 12].

Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) выделено как одна из характерных локализаций склеродермического процесса, выявляется у 70–98% пациентов с ССД в виде склеродермического эзофагита, гипотонии пищевода с дисфагией и гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР) [16]. Кроме превалирующих изменений со стороны пищевода, описаны склеродермический дуоденит, поражение кишечника, синдром нарушения всасывания и частичной непроходимости, поражения печени. Возможно развитие синдрома мальабсорбции и избыточного роста патогенной флоры на фоне замедления пассажа химуса, а также поражение толстой кишки (диарея, недержание кала).

Интерстициальное поражение легких (ИПЛ) выявляют примерно у 75% пациентов уже в первые годы заболевания, которое характеризуется медленным прогрессирующим течением с исходом в фиброз разной степени тяжести [17]. С помощью компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) были выявлены признаки поражения интерстиция легких у 82% из 138 пациентов с ССД [18–20]. Установлена взаимосвязь между ГЭР и тяжестью легочного фиброза [16]. Подтверждено участие активных Т-лимфоцитов в префиброзную стадию патологического процесса, в частности при быстро прогрессирующей индурации кожи, наличии иммунного воспаления при фиброзирующем альвеолите (ФА) и склеродермическом процессе других локализаций [21]. Специальные методы исследования, такие как бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) с изучением клеточного и медиаторного компонентов воспаления, а также КТ органов грудной клетки, подтверждают наличие сосудистого компонента поражения легких при ССД с последующим развитием ЛАГ (рисунок).

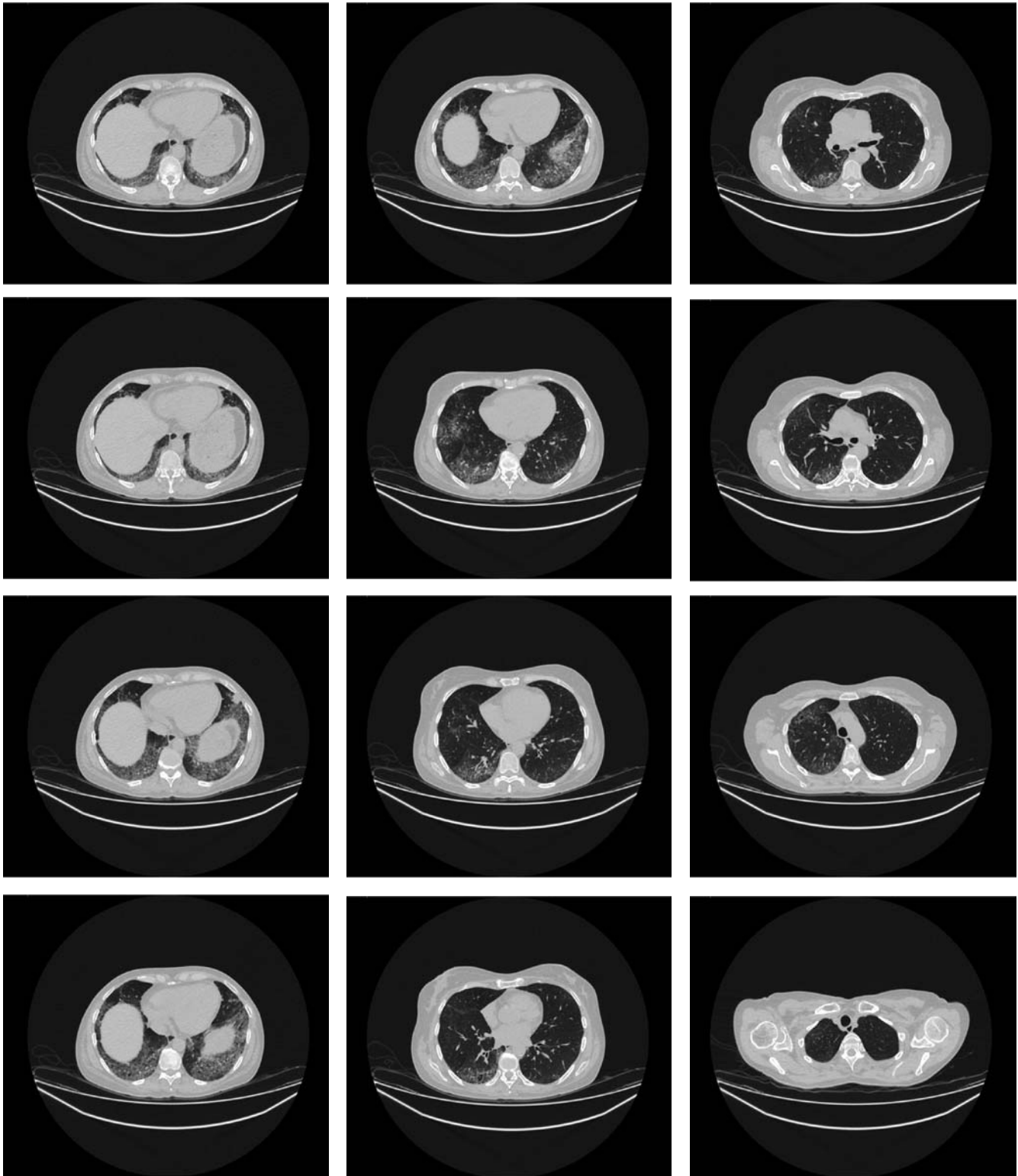
Комплексное изучение клинико-лабораторных данных параллельно с анализом результатов современных рентгенологических и функциональных методов исследований легких у пациентов с ССД показало нарастание частоты необратимых признаков фиброза, числа вовлеченных отделов легких, уровня систолического давления в легочной артерии (СДЛА), а также уменьшение диффузионной способности легких (ДСЛ). Обнаружено, что при равной частоте выявления и одинаковой рентгенологической картине ИПЛ, диффузная и перекрестная формы отличаются более глубокими нарушениями функции легких по сравнению с лимитированной формой ССД. Установлена ассоциация клинико-лабораторной активности ССД (индекс активности) с распространенностью изменений по КТВР, отрицательная корреляция с параметрами функционального легочного тестирования. Алгоритм инструментального

обследования больных ССД для выявления поражения легких и оценки легочной функции включает проведение спирометрии и определение ДСЛ на первом этапе обследования, а при выявлении нарушений — проведение компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) в качестве второй ступени. С прогрессированием ИПЛ ассоциируются дебют заболевания в возрасте старше 40 лет, диффузная форма ССД с низкими исходными значениями диффузионной способности легких и большой распространенностью вовлечения легочной паренхимы, особенно в первые годы заболевания, а также повышенная активность воспалительного процесса. По мере прогрессирования ССД происходит расширение зоны ИПЛ и усугубление его клинических и рентгенологических проявлений. По мере продвижения интерстициального процесса от нижних долей к верхним закономерно усугубляются структурные изменения легочной паренхимы, снижается функция легких, увеличивается уровень систолического давления в малом круге кровообращения. Распространенность ИПЛ ассоциируется с клинико-лабораторными показателями активности ССД (индекс активности, СОЭ, СРБ). Темпы прогрессирования ИПЛ различны. У большинства пациентов отмечается медленное, но устойчивое усугубление интерстициального процесса.

Преобладание макрофагальных элементов — основных клеток воспаления, увеличение фибронектина, факторов роста (TGF- β и PDGF), ЦИК в жидкости БАЛ, как и результаты морфологического исследования, свидетельствуют о наличии иммунного воспаления, предшествующего фиброзу, обосновывая тем самым применение кортикостероидов и иммуносупрессантов наряду с препаратами антифиброзного действия при поражении легких. Основные функциональные нарушения при ФА у пациентов с ССД: снижение диффузионной способности легких, нарушение вентиляционной функции легких рестриктивного типа, уменьшение сосудистого объема легких по данным гамма-радиографии. В настоящее время легочный фиброз является основной причиной гибели больных. По данным наблюдения 132 пациентов, в течение в среднем 4 лет умерли 60 человек с ССД, осложнившейся ЛАГ. Выживаемость от момента установления диагноза ЛАГ составила всего 4 (2,2–6,2) года [22]. ЛАГ у пациентов с ССД может быть следствием следующих состояний: исход отложения коллагена в стенке сосудов, легочной веноокклюзионной и хронической тромбоэмболической болезни и/или легочного капиллярного гемангиоматоза, дисфункции левого желудочка, поражения легких с гипоксемией.

Поражение легких у пациентки 46 лет с ССД

Поражение миокарда характеризуется очаговым или диффузным фиброзом и очаговым некрозом в связи с микроваскулярной патологией и нарушениями микроциркуляции (при интактности основных коронарных артерий). Поражение сердца при ССД встреча-



Компьютерная рентгеновская томография органов грудной клетки. Поражение легких при системной склеродермии (пациентка 46 лет).

Описание. Форма грудной клетки обычная. Легочные поля симметричные. Определяется неравномерное понижение прозрачности легких. Отмечаются участки пневмофиброза в верхних и нижних долях обоих легких (больше в субплевральных зонах нижних легочных полей), также отмечается «ситовидная» деформация легочного рисунка («сотовое легкое»), обусловленная уплотнением соединительной ткани интерстиция, явлениями диффузного пневмосклероза, пневмофиброза. Легочный рисунок усилен, деформирован, прослеживается до кортикальных отделов легких с формированием множественных тяжистых, обрывистых теней, обусловленных уплотнением межсегментарных и межлобулярных перегородок. Стенки бронхов утолщены, бронхи III–IV порядка неравномерно расширены, деформированы с формированием цилиндрических и тракционных бронхоэктазов. Средостение структурно, не смещено. Трахея и главные бронхи проходимы, не деформированы, стенки утолщены. Сердце обычно расположено; конфигурация его не изменена. Определяется расширение левого желудочка. Грудной отдел аорты с участками кальцинации. Контуры диафрагмы неровные. Жидкости в плевральных полостях не определяется. Определяется количественное увеличение лимфоузлов средостения размерами: паратрахеальные до 1,0 см, бифуркационные до 1,2 см. Структура лимфоузлов однородная. Мягкие ткани, костные структуры грудной клетки не изменены. **Заключение:** КТ-картина характерна для диффузных интерстициальных изменений легких. Количественная лимфаденопатия средостения

ется в 15–35% случаев [17, 22] и проявляется сердечной недостаточностью, нарушениями ритма, болевым синдромом. При ССД преобладают изменения миокарда по типу склеродермического кардиосклероза. Локализация патологического процесса в области перегородки обуславливает тяжелые нарушения ритма и проводимости, которые являются основной причиной внезапной смерти больных ССД. Современные функциональные методы исследования позволяют идентифицировать характер поражения миокарда и других отделов сердца (в том числе миокардит, перикардит, нарушение перфузии и др.), которые также должны учитываться при дифференцированном использовании противовоспалительной, антифиброзной, антиишемической и антиаритмической терапии. Возможно, своевременное применение антагонистов кальция, блокаторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и иммунотропных средств позволит предотвратить развитие прогностически неблагоприятной кардиальной патологии. В редких случаях развиваются пороки клапанов, в том числе митральный стеноз. Возможно развитие панкардита — комбинированного поражения миокарда, перикарда и эндокарда с характерным преобладанием процессов фиброза, поражением париетального и клапанного эндокарда с формированием склеродермических пороков сердца, нарушений ритма и проводимости. Выявленные закономерности подтверждаются неинвазивными методами (холтеровский мониторинг, эхокардиография, сцинтиграфия миокарда, вентрикулография и др.). Важно дифференцировать процессы фиброза и очагового некроза миокарда, обусловленного поражением микрососудов, когда кардиальная патология нередко выходит на первый план, особенно при внезапной смерти больных ССД.

Поражение почек встречается у 19% пациентов с ССД [22, 23]. В последние годы обсуждается вопрос об участии антинейтрофильных цитоплазматических Ат, и особенно антимиелопероксидазных цитоплазматических Ат, в развитии васкулита и почечной патологии у больных ССД, в том числе при длительном лечении D-пеницилламином. Нарушения иммунного гомеостаза взаимосвязаны с характерной для заболевания патологией фиброобразования и микроциркуляции. Нефропатия при ССД, особенно ранее фатальной «истинной склеродермической почки», является основной причиной смерти больных с быстро прогрессирующим заболеванием. При склеродермической нефропатии имеется корреляция нарушений микроциркуляции, ренальных функций и морфологических изменений по данным биопсии, включая состояние ультраструктурных признаков поражения почек. В настоящее время, согласно данным отечественных и зарубежных авторов, поражение почек (особенно острая склеродермическая нефропатия) встречается реже, что позволяет предполагать превентивный эффект современной фармакотерапии. Частота развития острого склеродермического криза, проявляющегося быстрым

ухудшением функции почек (острое почечное повреждение), составляет 10–15% при диффузной форме ССД и 1–2% при лимитированной форме [24, 25]. Склеродермический почечный криз может быть заподозрен при впервые выявленном повышении АД > 150/85 мм рт. ст., сохраняющемся в течение последующих 24 ч, а также снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 10% или измеренной СКФ менее 90 мл/мин. Дополнительными признаками склеродермического почечного криза могут быть впервые возникшая гематурия и протеинурия, внезапный отек легких, олигурия или анурия, ретинопатия.

В табл. 2 представлены основные и дополнительные диагностические признаки, разработанные НИИ ревматологии на основании наблюдения за пациентами с ССД (300 чел.) и несколько модифицированные в последующем с учетом современных исследований [22]. Диагностические критерии ССД ориентированы на заболевание в целом. С учетом частоты и специфичности выделены основные («большие») и дополнительные («малые») диагностические признаки заболевания.

Наличия любых трех основных признаков или сочетания одного из основных (склеродермическое поражение кожи, остеолит ногтевых фаланг или характерное поражение ЖКТ) с тремя и более дополнительными признаками достаточно для постановки диагноза ССД.

Существенную помощь в диагностике заболевания оказывает морфологическое исследование биоптатов кожи, синовиальной оболочки и мышц, выявляющее фиброзную трансформацию тканей, патологию сосудов и другие изменения, однако решающей в постановке диагноза остается клиническая симптоматика болезни.

В настоящее время для диагностики используются лабораторные тесты на специфические для ССД анти-

Таблица 2

Диагностические признаки ССД

Признаки основные:
• склеродермическое поражение кожи • синдром Рейно, дигитальные язвочки/рубчики • суставно-мышечный синдром (с контрактурами) • остеолит • кальциноз • склеродермическое поражение пищеварительного тракта • базальный пневмофиброз • крупноочаговый кардиосклероз • острая склеродермическая нефропатия • наличие анти-Scl-70 (антитопоизомеразных) и антицентромерных антител • капилляроскопические признаки ССД по данным широкопольной капилляроскопии
Признаки дополнительные:
• гиперпигментация кожи, телеангиэктазии, трофические нарушения • артралгии, миалгии, полимиозит • полисерозит (чаще адгезивный) • тригеминит, полиневрит • потеря массы тела (более 10 кг) • увеличение СОЭ (более 20 мм/ч) • гипергаммаглобулинемия (более 23%), антитела к ДНК или АНФ, ревматоидный фактор

центромерные и антиопоизомеразные (анти-Scl-70) Ат, а также признаки ССД, выявляемые при капилляроскопии. Сложный патогенез заболевания затрагивает процессы коллагено- и фиброзообразования. Для ССД характерны повышенная активность фибробластов, аномалии мембранной рецепции клеток, увеличение биосинтеза коллагена и неофибриллогенеза, что наряду с изменением соединительнотканного матрикса обуславливает развитие генерализованного фиброза. При исследованиях А.Ф. Панасюк (1989) выявлено, что в основе фиброза при ССД лежат повышение биосинтеза коллагена и неофибриллогенез, фенотипически устойчивая гиперфункция фибробластов, дефектность мембранной рецепции, увеличение концентрации фибронектина («фибронектиновая шуба») и других компонентов межклеточного матрикса [26]. Обнаружены структурные изменения мембран с увеличением содержания фосфолипидов, снижением уровня и изменением состава ганглиозидов, что подтверждает функциональную и структурную дефектность мембран, рецепции и обуславливает относительную автономность фибробластов при ССД. Выявлено повышение содержания аминотерминального пропептида проколлагена III типа (PNI NP), фрагмента P1 ламинина и галактозил-люкозилтрансферазы (GGN), коррелировавших в известной степени с активностью ССД.

Современные исследования молекулярной генетики показали ассоциацию определенных антигенов и аллелей системы гистосовместимости (HLA) с собственно заболеванием и аутоиммунными реакциями, свойственными определенным клиническим формам или субтипам ССД [3]. Доказано участие иммунокомпетентных клеток в локальном и общем патогенезе заболевания, их взаимосвязь с фибробластами; наличие различных иммунных и аутоиммунных реакций. **Специфичными для ССД** считают антицентромерные (АЦА) Ат, Ат к топоизомеразе 1 (Scl-70) (АТА) и к РНК-полимеразе III, антинуклеолярные аутоантитела и Ат к различным компонентам соединительной ткани (коллаген, ламинин). Специфичность АТА для ССД составляет 90% и АЦА — 99%. Все эти аутоантитела направлены на различные растворимые ядерные белки. Аутоантитела при ССД появляются уже на доклиническом этапе, до развернутой клинической картины болезни, когда у больного имеется только «изолированный» синдром Рейно, и этот факт имеет важное диагностическое значение. Существенно, что каждый больной ССД обычно имеет только один тип аутоантител, не меняющийся в процессе развития болезни. Каждое из аутоантител в отдельности обнаруживается у небольшой группы больных (1–20%) с определенной клинической картиной, характером течения ССД, прогнозом и имеет четкие генетические ассоциации, отражая субтип болезни [2].

Не менее важными звеньями пато- и морфогенеза ССД являются нарушения микроциркуляции и поражение микроваскулярных структур по типу облитерирующего эндартериолита. Именно микроциркулятор-

ное русло является органом-мишенью и важнейшим местом реализации патологического процесса при ССД, что проявляется повреждением эндотелия, интимальной пролиферацией гладкомышечных клеток, нарушениями собственно микроциркуляции и реологических свойств крови, микротромбозами. Установлено статистически достоверное повышение анти-эндотелиальных Ат (АЭА), VIII фактора Виллебранда у больных ССД по сравнению с контролем, причем высокий уровень АЭА четко коррелировал с наличием выраженной сосудистой патологии. Аутоагрессия АЭА при ССД как и повышение концентрации VIII фактора Виллебранда в плане последующих событий могут рассматриваться как возможные триггерные механизмы нарушений микроциркуляции и сосудистой патологии при ССД [3]. Клиническая картина ССД отличается полиморфностью и полисиндромностью, отражая генерализованный, системный характер заболевания в целом. В патологический процесс могут вовлекаться практически все органы, конструктивно или функционально связанные с соединительной тканью, имеющие сосудистую, особенно микроциркуляторную, сеть, что с учетом сложного пато- и морфогенеза обуславливает широкую гамму клинических проявлений ССД.

Клиническая гетерогенность ССД нашла отражение в классификациях болезни. В зарубежной литературе в настоящее время нередко используют классификацию E.C. LeRoy и соавт. [27] с выделением двух основных клинических форм в зависимости от кожных проявлений: 1) диффузная (dSSc) и 2) лимитированная (lSSc), близкая выделенной ранее CREST-форме. Состояние, проявляющееся кальцинозом, синдромом Рейно, эзофагопатией, склеродактилией и телеангиэктазиями, получило название CREST-синдрома (по первым буквам симптомов). Этот синдром считают благоприятно протекающим вариантом болезни и относят к лимитированной склеродермии. Обсуждается и выделение третьей формы — сочетание ССД с РА, дермо- и полимиозитом (ССД + ДМ/ПМ) и другими в рамках перекрестного (overlap) синдрома. Исходя из многолетнего опыта изучения заболевания и рекомендации по созданию международной классификации (МК), отечественные авторы считают целесообразным выделение пяти клинических форм и трех вариантов течения ССД (табл. 3).

Таблица 3

Клинические формы и варианты течения ССД

Клинические формы	Варианты течения
Диффузная (dSSc)	Острое (быстро прогрессирующее)
Лимитированная (lSSc), ранее CREST	Подострое (умеренно прогрессирующее)
Перекрестная (overlap): ССД + РА, ССД + ДМ/ПМ и др.	—
Висцеральная склеродермия	—
Ювенильная склеродермия	Хроническое (медленно прогрессирующее)

При сопоставлении основных клинических форм ССД с вариантами оказалось, что у всех больных с острым течением имела диффузная ССД (dSSc), при подостром течении поражение кожи чаще носило распространенный характер (dSSc у 72%), хотя и не было резко выраженным; преобладающее большинство больных с хроническим течением имело лимитированную (lSSc) форму ССД. Перекрестные формы ССД с РА или ДМ (полимиозитом) практически не встречаются при диффузной быстро прогрессирующей склеродермии, при которой доминирует фиброз, а наблюдаются, главным образом, при подостром течении ССД с преобладанием воспалительного и иммунного компонентов в картине заболевания. Ассоциация с синдромом Шегрена, первичным билиарным циррозом и ЛАГ наблюдается преимущественно при ЛФ ССД хронического течения. Перекрестная (overlap), ювенильная и висцеральная формы ССД, по наблюдениям последних лет, свидетельствуют об увеличении числа больных ССД с overlap-синдромами, как и сочетанных форм ревматических заболеваний. Исследование Института ревматологии РАН ювенильной склеродермии у 60 пациентов с ССД с началом заболевания до 16 лет выявило четкие особенности клиники и эволюции этого субтипа ССД. При висцеральной, относительно редкой форме ССД преобладает поражение внутренних органов и сосудов, а кожные изменения минимальны или отсутствуют.

Оценка активности ССД [2]

Градация по степеням активности, в основу которой положены особенности клинической симптоматики и лабораторных тестов, в нашей стране была предложена проф. Н.Г. Гусевой и применяется много лет. Деление ССД по степеням активности представляется в определенной степени условным и во многом зависит не только от клинко-лабораторных параметров болезни, но и от опыта врача.

III степень активности характеризуется наличием лихорадки (обычно не свойственной склеродермии) и других общих признаков болезни, преобладанием экссудативных, острых и подострых, интерстициальных и сосудистых проявлений в виде плотного отека кожи, иногда эритемы и капилляритов, экссудативного полиартрита, плеврита, интерстициальной пневмонии, миокардоза, дуоденита, почечной патологии (острая склеродермическая нефропатия) и др. Из лабораторных данных определяются повышение СОЭ, СРБ, гипергаммаглобулинемия, АНФ.

При II степени активности выявляется тенденция к фиброзным изменениям различной локализации с преобладанием пролиферативных изменений (индурация кожи, индуративно-пролиферативный полиартрит, адгезивный плеврит, миокардоз и кардиосклероз, склеродермический эзофагит, дуоденит и др.), что сопровождается и менее выраженными лабораторными тестами.

I степень активности характеризуется преобладанием в клинической картине болезни функциональных, дистрофических и склеротических изменений различной локализации при отсутствии сколько-либо значительных изменений в лабораторных тестах.

Европейской группой по изучению системного склероза (European Scleroderma Study Group — EScSG) был предложен суммарный индекс активности, который включает 10 признаков с весом каждого от 0,5 до 2,0 баллов. При определении общей активности баллы суммируют, максимально возможный балл — 10. При показателе активности 3 балла и более заболевание рассматривают как активное, менее 3 — как неактивное.

Таким образом, современный диагноз ССД требует идентификации и включения в него клинической формы и характера течения, что принципиально важно для решения вопросов патогенетической терапии и выбора наиболее эффективного лечебного комплекса.

Дифференциальная диагностика ССД проводится с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, дерматомиозитом, а также с другими заболеваниями склеродермической группы: диффузным эозинофильным фасциитом, склеродермой Бушке, паранеопластическим склеродермическим синдромом [22]. На начальном этапе ССД следует обращать внимание, что, в отличие от феномена Рейно при ССД, для первичного синдрома Рейно характерны отсутствие изменений при видеокапилляроскопии ногтевого ложа, антинуклеарных антител, симптомов ишемического повреждения тканей (гангрена, язвочки, рубчики), нормальное значение СОЭ [28].

Лечение ССД

Многолетние наблюдения подтвердили целесообразность общих принципов терапии ССД: 1) своевременность; 2) патогенетическая обоснованность; 3) комплексность; 4) дифференцированность; 5) длительность. Лечение ССД включает медикаментозные сосудистые, противовоспалительные и иммуносупрессивные препараты [2, 29, 30]. Цель лечения — восстановление сосудистого гомеостаза, уменьшение повреждений вследствие воспаления и фиброзных изменений. Консервативное лечение направлено на снижение активности и подавление прогрессирования болезни, профилактику и лечение синдрома Рейно и сосудистых осложнений, профилактику и лечение висцеральных проявлений болезни. Учитывая международный опыт и в соответствии с версиями EULAR, рекомендации сгруппированы по системам органов или наиболее тяжелым клиническим синдромам (табл. 4).

При синдроме Рейно, ассоциированном с ССД, всем больным рекомендуется проводить длительную лекарственную терапию. Лечение считается успешным при уменьшении выраженности вазоспазма и отсутствии появления новых ишемических повреждений. Выбор специфической терапии зависит от клинического состояния и тяжести, которые классифицируются

Таблица 4

Лечение больных ССД с учетом доминирующей патологии [2, 29]

Патология	Лекарственные средства
Сосуды: • синдром Рейно • дигитальные язвы • некрозы	Блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция — АК) обладают отчетливым антиишемическим действием не только в отношении периферической, но и висцеральной патологии (легкие, сердце, почки) (<i>уровень доказательности А</i>). Прямыми показаниями к их назначению являются синдром Рейно, легочная и ренальная гипертензии. АК группы дигидропиридина — преимущественно нифедипин (30–60 мг/сут) и др. (<i>уровень доказательности А</i>) Простаноиды для внутривенного применения назначаются для лечения выраженного синдрома Рейно при неэффективности АК: илопрост назначается по 20–50 мкг на инфузию 3–5 дней несколько раз в год из расчета 0,5–2 нг/кг в минуту в/в не менее 6 ч в день. Альпростадил по 10–15 введений 2–3 раза в год по 20–60 мкг на в/в инфузию (не менее 3 ч в день) (<i>уровень доказательности В</i>). До начала лечения простаноидами у всех больных следует тщательно оценить кардиоваскулярный риск Блокаторы эндотелиновых рецепторов. Бозентан при неэффективности антагонистов кальция и простаноидов (<i>уровень доказательности В/А</i>) Антагонисты рецепторов эндотелина-1 (АРЭ-1): бозентан в стартовой дозе 62,5 мг 2 раза в сутки. Через 4 недели, при хорошей переносимости, увеличивают дозы до 125 мг 2 раза в сутки. Рекомендуется ежемесячно контролировать уровни трансаминаз и билирубина. Женщинам, принимающим бозентан, необходима надежная контрацепция с учетом возможного тератогенного эффекта (<i>уровень доказательности С</i>) Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ-5) подавляют инактивацию циклического ГМФ в клетках. Силденафил и тадалафил применяются при неэффективности АК и простаноидов (<i>уровень доказательности В</i>). Силденафил применяется в дозе 20 мг 3 раза в сутки, при неэффективности возможно повышение дозы до 200 мг/сут. Тадалафил (селективный ингибитор ФДЭ-5) один раз в день (2,5–40 мг) Препараты, подавляющие агрегацию тромбоцитов (<i>уровень доказательности С</i>) Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), парацетамол и слабые опиоиды (трамадол) в адекватных дозах применяют для уменьшения болей при дигитальных язвах
Кожа: быстро прогрессирующая индурация	Д-пеницилламин (ДП) 250–500 мг/сут (<i>уровень доказательности С</i>) Метотрексат в дозах 10–15 мг/сут длительным курсом не менее 6 мес. (<i>уровень доказательности А</i>) Микофенолата мофетил (ММФ) в терапевтической дозе 2 г/сут приводит к снижению кожного счета (<i>уровень доказательности В/С</i>) Глюкокортикостероиды (ГКС) показаны при прогрессирующем диффузном поражении кожи и других клинических признаках воспалительной активности: преднизолон (15 мг/сут)
Опорно-двигательный аппарат: • артрит • миозит • контрактуры	Гидрохлорохин, метотрексат (с осторожностью при одновременном поражении легких!) или сульфасалазин в виде монотерапии при общей низкой активности болезни или в сочетании с низкими дозами ГКС. Применяется с осторожностью при одновременном поражении легких метотрексат или лефлуномид (<i>уровень доказательности С</i>)
Миопатии	ГКС в дозах ниже, чем при идиопатических воспалительных миопатиях, особенно у пациентов, положительных по РМ/ScI-антителам, так как высокие дозы ГК при ССД могут провоцировать развитие СПК (<i>уровень доказательности С</i>). При недостаточном эффекте от монотерапии ГКС рекомендуется комбинация ГКС с метотрексатом или в/в человеческим иммуноглобулином в терапевтических дозировках (0,5–1 г/кг веса) (<i>уровень доказательности С</i>)
Легкие: фиброзирующий альвеолит легочная гипертензия	Циклофосфамид (ЦФ) в сочетании с ГКС. ЦФ назначают внутривенно в дозах 500–750 мг/м² в месяц или перорально в дозах 1–2 мг/кг/сут в зависимости от эффективности и переносимости препарата (<i>уровень доказательности А</i>). Длительность курса ЦФ должна быть не менее 6 мес. (<i>уровень доказательности С</i>). В случае неэффективности или непереносимости терапии ЦФ возможно применение других иммуносупрессивных препаратов (ИС): ММФ не менее 6 мес. с дозы 1 г/сут (в два приема), увеличивая ее до 2–3 г/сут (в два приема) в случае хорошей переносимости (<i>уровень доказательности С</i>) Азатиоприн в дозах 100 мг/сут (<i>уровень доказательности С</i>) Циклоспорин А в дозах до 2,5 мг/кг/сут от 3 до 5 лет (<i>уровень доказательности С</i>) ГКС: преднизолон (15 мг/сут) в сочетании с ИС (<i>уровень доказательности С</i>) ЛАГ-специфическая терапия: Антагонисты рецепторов эндотелина-1 (ЭТ-1). Рекомендуется бозентан в стартовой дозе 62,5 мг 2 раза в сутки. Через 4 нед., при хорошей переносимости, увеличивают дозы до 125 мг 2 раза в сутки (<i>уровень доказательности С</i>) Антагонисты рецепторов ЭТ-1, бозентан и мацитентан, и представитель селективных антагонистов ЭТ-1 — амбризентан илопрост, который является химически стабильным аналогом простаглицлина. Он доступен в виде инфузии для внутривенного введения, перорального использования и аэрозоля. Период полувыведения илопроста составляет 20–25 мин, продолжительность действия — 45–60 мин. При использовании ультразвукового небулайзера продолжительность ингаляции составляет 5 мин

Окончание табл. 4

Патология	Лекарственные средства
	Аналогами простациклина являются также эпопростенол (в инфузионной форме) и трепростинил (для внутривенного и подкожного введения и в виде аэрозоля). Ингаляционный илопрост эффективно снижает давление в легочной артерии. Рекомендуется от 6 до 12 ингаляций илопроста в сутки для поддержания стабильного эффекта. Ингаляционный илопрост эффективно снижает давление в легочной артерии (<i>уровень доказательности C</i>) Агонисты рецепторов простациклина. Селекспаг в дозе 10 мг один раз в день перорально Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5). Силденафил применять в дозе 20 мг 3 раза в сутки, при неэффективности возможно повышение дозы до 200 мг в сутки. Тадалафил (селективный ингибитор ФДЭ-5) один раз в день (2,5–40 мг). Варденафил (селективный ингибитор ФДЭ-5) в дозе по 20 мг 2 раза в день Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы повышают синтез ГМФ. Рекомендуется риоцигуат перорально 3 раза в день по 1 мг (максимальная суточная доза 7,5 мг) (<i>уровень доказательности C</i>) Сочетание стимуляторов гуанилатциклазы и ингибиторов ФДЭ-5 противопоказано из-за артериальной гипотензии (АГ) и других серьезных побочных эффектов Средства традиционной терапии ЛАГ: диуретики, сердечные гликозиды (при возникновении наджелудочковых нарушений ритма). При глубокой гипоксемии (сатурация менее 90%) назначается кислородотерапия Антикоагулянты только при тромботических осложнениях Не рекомендуется при ЛАГ назначение бета-блокаторов, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина-2, ивабрадина, за исключением случаев, когда прием этих препаратов необходим
Сердце: миокардит кардиофиброз ишемия и некроз нарушения ритма	ГКС, ИС, АК, антиаритмические препараты, а также весь арсенал сердечно-сосудистых препаратов с учетом их индивидуальных возможностей
Желудочно-кишечный тракт: рефлюкс-эзофагит стриктура пищевода нарушения всасывания	Антисекреторные препараты — ингибиторы протонной помпы (омепразол 20–40 мг) Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов Прокинетики — метоклопрамид, домперидон, эритромицин 100–150 мг 2 раза в день или азитромицин 400 мг 1 раз в день в течение 4 недель При развитии синдрома мальабсорбции, обусловленного избыточным бактериальным ростом, показано проведение антибиотикотерапии: тетрациклин 250 мг 4 раза в сутки, доксициклин 0,1 г 2 раза в сутки, амоксилав 875 мг 2 раза в сутки, цефалексин 250 мг 4 раза в сутки, ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки, норфлоксацин 400 мг 2 раза в сутки, метронидазол 250 мг 3 раза в сутки и др. Длительность курса — 10 дней, при недостаточной эффективности курс продлевают до 3–4 недель
Почки: истинная острая склеродермическая почка ренальная гипертензия	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Лечение рекомендуется начинать с каптоприла, назначая по 6,25–12,5 мг каждые 8 ч, и постепенно увеличивать дозу до максимальной (50 мг 3 раза в сутки). В начале лечения ежедневное увеличение дозы иАПФ должно снижать уровень систолического артериального давления на 10–20 мм рт. ст. Антагонисты кальция: нифедипин (60–90 мг/сут) ГКС до 15 мг/сут

по функциональной шкале ВОЗ. К I функциональному классу (ФК) относят бессимптомных пациентов или с симптомами, минимально ограничивающими обычную физическую активность, а к IV ФК относят пациентов с наибольшими ограничениями физической активности, которые возникают даже в покое. У больных с I, II и III ФК препаратами первой линии являются бозентан и силденафил. Кроме этих препаратов, у больных с III ФК может быть применен ингаляционный илопрост. При развитии IV ФК, как правило, назначается комбинированная терапия этими препаратами. Изучаются новые перспективные методы лечения ССД: трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток рекомендована больным тяжелой формой ССД с плохим прогнозом (острое течение диффузной формы с поражением внутренних

органов); новых биологических препаратов — абатацепта, анти-B-клеточная терапия (ритуксимаб), интерферонов, релаксина, ингибиторов тирозинкиназы (иматиниб, nilотиниб), антител к трансформирующему фактору роста, блокатора туморнекротического фактора, ингибитора интерлейкина-6 (тоцилизумаб) и др. Предлагаемая на сегодня программа дифференцированной терапии позволяет индивидуализировать лечение, повысить его эффективность, прогноз и качество жизни больных.

Хирургическое лечение при ССД:

- показано пациентам с наиболее тяжелым течением ГЭРБ;
- трансплантация почки пациентам после СПК при сохранении потребности в гемодиализе более 2 лет;

- трансплантация легких или комплекса «сердце–легкие» при неэффективности иммуносупрессивной терапии и развитии тяжелой дыхательной недостаточности (при условии отсутствия выраженной патологии других внутренних органов и тяжелого гастроэзофагеального рефлюкса).

При неэффективности лекарственной терапии пациентам ССД со СПК проводится заместительная почечная терапия (гемодиализ). Восстановление или улучшение функции почек после СПК возможно в отдаленном периоде в срок до 2 лет.

Реабилитация

Основная цель реабилитации — восстановительное лечение и профилактика осложнений, направленные на уменьшение сосудистых осложнений и прогрессирование фиброза. Реабилитация показана для всех пациентов с минимальной (хроническая форма) и умеренной (подострая и обострение хронической формы) степенью активности. Реабилитационные мероприятия составляются физиотерапевтом и врачом ЛФК и координируются ревматологом. Комплекс реабилитационных мероприятий основывается на имеющихся в момент осмотра клинических проявлениях заболевания и их выраженности, степени активности, стадии развития, сопутствующей патологии и может быть представлен активной, умеренной или пассивной реабилитацией. **Активная реабилитация (АР)** показана пациентам с хроническим течением заболевания, минимальной степенью активности (вазоспастические и трофические нарушения, СОЭ до 20 мм/ч). При АР мероприятия включают ЛФК, массаж, физиотерапию, рефлексотерапию, трудотерапию, образовательные программы (*уровень доказательности В/С*). ЛФК состоит из комплекса упражнений для органов дыхания, внутренних органов, коррекции движения, мимики лица, гимнастики для кистей и стоп, занятий на тренажерах. Физиотерапевтические методы лечения включают электрофорез и ионофорез с сосудистыми, антиоксидантными, антифиброзными и противовоспалительными препаратами, парафином (*уровень доказательности В/С*). Местно на наиболее пораженные области (кисти, стопы и др.) рекомендуется использовать 15–25% раствор диметилсульфоксида в виде аппликаций, возможно его сочетание с сосудистыми и противовоспалительными препаратами: на курс 10–20 аппликаций по 30–40 мин; при хорошей переносимости — повторные курсы (с интервалом 2–3 мес.) в течение года. Возможно применение электропроцедур — электрофорез или ионофорез с лидазой на кисти и стопы, использование ультразвука, лазерной терапии, акупунктуры и др. **Умеренная реабилитация (УР)** показана пациентам с ССД при подострой и обострении хронической формы, с умеренной степенью активности (артралгии, артриты, адгезивный плеврит, кардиосклероз, СОЭ в пределах 20–35 мм/ч). Реабилитационные мероприятия состоят из ЛФК,

трудотерапии, образовательных программ. ЛФК состоит из комплекса упражнений для органов дыхания, мимики лица, гимнастики для кистей и стоп. **Пассивная реабилитация (ПР)** показана пациентам с острым течением системной склеродермии, высокой степенью активности (лихорадка, полиартрит, миозит, кардиопатия, нефропатия, СОЭ более 35 мм/ч). Проводится психокоррекция и ЛФК в частично постельном режиме.

Санаторно-курортное лечение, которое показано в основном больным с хроническим течением ССД, включает реабилитационные мероприятия с дифференцированным использованием бальнео-, физиотерапии, грязелечения и других курортных факторов. При преимущественном поражении кожи хороший эффект дают сероводородные и углекислые ванны, при поражении преимущественно опорно-двигательного аппарата — радоновые ванны, при наличии фиброзных контрактур — пелоидотерапия. Бальнеогрязелечение обычно сочетается с назначенной ранее медикаментозной терапией и другими видами лечения: проводится на курортах Пятигорска, Сочи, Евпатории, Сергиевских минеральных водах и др.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society AU Wells, 1 N Hirani, 2 on behalf of the British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards of Care Committee, in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 2008;63(V):1–58. doi: 10.1136/thx.2008.101691.
2. Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России» (Association of rheumatologists of Russia). *Клинические рекомендации. Диагностика и лечение системной склеродермии (прогрессирующего системного склероза)*. 2013.
3. Чотчаева Ф.Р., Зыкова А.С., Новиков П.И., Моисеев С.В. Диагностика и лечение системной склеродермии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(1):1–8.
4. Barnes J., Mayes M.D. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2012;24(2):165–70.
5. Hudson M., Thoms B., Baron M. et al. Time to diagnosis in systemic sclerosis: is sex a factor? *Arthritis Rheum.* 2009;61(2):274–8.
6. Ranque B., Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmun. Rev.* 2010;9(5):311–8.
7. Tyndall A.J., Bannert B., Vonk M. et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69(10):1809–15.
8. Mora G.F. Systemic sclerosis: environmental factors. *J. Rheumatol.* 2009;36(11):2383–96.
9. Agarwal S.K., Reveille J.D. The genetics of scleroderma (systemic sclerosis). *Curr. Opin. Rheumatol.* 2010;22(2):133–8.
10. Ананьева Л.П. Новые классификационные критерии системной склеродермии (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(5):539–44.
11. Al-Dhaher F.F., Pope J.E., Ouimet J.M. Determinants of morbidity and mortality of systemic sclerosis in Canada. *Semin. Arthritis Rheum.* 2010;39(4):269–77.
12. Sulli A., Ruaro B., Alessandri E. et al. Correlations between nailfold microangiopathy severity, finger dermal thickness and fingertip

- blood perfusion in systemic sclerosis patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73(1):247–51.
13. Akesson A., Hesselstrand R., Scheja A. et al. Longitudinal development of skin involvement and reliability of high frequency ultrasound in systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2004;63(7):791–6.
 14. Clements P., Lachenbruch P., Siebold J. et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J. Rheumatol.* 1995;22(7):1281–5.
 15. Hesselstrand R., Scheja A., Wildt M. et al. High-frequency ultrasound of skin involvement in systemic sclerosis reflects oedema, extension and severity in early disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(1):84–7.
 16. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Зоткин Е.Г. *Диффузные болезни соединительной ткани*. Руководство для врачей. Изд-во: «Специальное издательство медицинских книг». 2011. ISBN: 978-5-91894-005-1.
 17. Гусева Н.Г. Системная склеродермия: клиника, диагностика, лечение. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2002;4:5–15.
 18. Илькович М.М., Кокосов А.Н. *Интерстициальные заболевания легких*. СПб.: Нормедиздат, 2005: 231–42.
 19. Тюрин И.Е. *Компьютерная томография органов грудной полости*. ЭЛБИ-СПб, 2003: 324–30.
 20. Теплова Л.В., Аманьева Л.П., Лесняк В.Л., Старовойтова М.Н. Системная склеродермия с интерстициальным поражением легких: сравнительная клиническая характеристика с больными без поражения легких. *Научно-практическая ревматология*. 2010;3:23–5.
 21. Невская Т.А., Гусева Н.Г., Раденска-Лоповок С.Г., Сперанский А.И. Т-клеточные иммунные нарушения при ранней системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2006;4:35–42.
 22. Насонов Е.Л. *Национальное руководство по ревматологии* / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
 23. Гусева Н.Г., Аникина Н.В., Щербakov А.Б. Применение капотена при системной склеродермии. *Тер. арх.* 1992;5:100–2.
 24. Penn H., Howie A.J., Kingdon E.J. et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM*. 2007;100(8):485–94.
 25. Teixeira L., Mouthon L., Mahr A. et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2008;67(1):110–6.
 26. Панасюк А. Ф. Патогенетическое значение нарушений метаболизма фибробластов при системной склеродермии : автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 1989.
 27. LeRoy E.C., Black C., Fleischmayer R. et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J. Rheumatol.* 1988;15:202–5.
 28. Herrick A.L. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012;8(8):469–79.
 29. *Клинические рекомендации. Прогрессирующий системный склероз (системная склеродермия)* МКБ 10: M34.0. Год утверждения (частота пересмотра): 2016 (пересмотр каждые два года) ID: KP254 URL: Профессиональные ассоциации: Ассоциация ревматологов России.
 30. Desbois A.C., Cacoub P., Systemic sclerosis: An update in 2016. *Autoimmun. Rev.* 2016. doi: dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.01.007.
- ## REFERENCES
1. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society AU Wells, 1 N Hirani, 2 on behalf of the British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards of Care Committee, in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 2008;63(V):1–58. doi: 10.1136/thx.2008.101691.
 2. All-Russian public organization «Association of rheumatologists of Russia» (Association of rheumatologists of Russia). *Clinical recommendations diagnosis and treatment of systemic scleroderma (progressive systemic sclerosis)*. 2013:1–25. (in Russian)
 3. Chotchaev F.R., Zykova A.S., Novikov P.I., Moiseev S.V. Diagnosis and treatment of systemic sclerosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2018;27(1):1–8. (in Russian)
 4. Barnes J., Mayes M.D. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2012;24(2):165–70.
 5. Hudson M., Thombs B., Baron M. et al. Time to diagnosis in systemic sclerosis: is sex a factor? *Arthritis Rheum.* 2009;61(2):274–8.
 6. Ranque B., Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmun. Rev.* 2010;9(5):311–8.
 7. Tyndall A.J., Bannert B., Vonk M. et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69(10):1809–15.
 8. Mora G.F. Systemic sclerosis: environmental factors. *J. Rheumatol.* 2009; 36(11): 2383–2396.
 9. Agarwal S.K., Reveille J.D. The genetics of scleroderma (systemic sclerosis). *Curr. Opin. Rheumatol.* 2010;22(2):133–8.
 10. Ananyeva L.P. New classification criteria for systemic scleroderma (lecture). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(5):539–44. (in Russian)
 11. Al-Dhaheer F.F., Pope J.E., Ouimet J.M. Determinants of morbidity and mortality of systemic sclerosis in Canada. *Semin. Arthritis Rheum.* 2010;39(4):269–77.
 12. Sulli A., Ruaro B., Alessandri E. et al. Correlations between nail-fold microangiopathy severity, finger dermal thickness and fingertip blood perfusion in systemic sclerosis patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73(1):247–51.
 13. Akesson A., Hesselstrand R., Scheja A. et al. Longitudinal development of skin involvement and reliability of high frequency ultrasound in systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2004;63(7):791–6.
 14. Clements P., Lachenbruch P., Siebold J. et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J. Rheumatol.* 1995;22(7):1281–5.
 15. Hesselstrand R., Scheja A., Wildt M. et al. High-frequency ultrasound of skin involvement in systemic sclerosis reflects oedema, extension and severity in early disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(1):84–7.
 16. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Зоткин Е.Г. *Diffuse diseases of connective tissue. A guide for doctors*. Publisher: «Special Publishing House Of Medical Books». 2011. ISBN: 978-5-91894-005-1. (in Russian)
 17. Гусева Н.Г. Системная склеродермия: клиника, диагностика, лечение. *Rossiiskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej*. 2002;4:5–15. (in Russian)
 18. Ilkovich M.M., Kokosov A.N. *Interstitial lung diseases*. SPb: Normelizat, 2005:231–42. (in Russian)
 19. Tyurin I.E. *Computed tomography of the chest cavity*. ELBI-SPb. 2003:324–30. (in Russian)
 20. Teplova L.V., Anan'eva L.P., Lesnyak V.L., Starovoitova M.N. Systemic sclerosis with interstitial lung involvement: clinical characteristics of patients without lung disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2010;3:23–25. (in Russian)
 21. Nevskaya T.A., Guseva N.G., Radens'k-Lopovok S.G., Speransky A.I. T-cell immune disorders in early systemic scleroderma. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2006; 4: 35–42. (in Russian)
 22. Nasonov E.L. *The National manual of rheumatology*. Ed. by E.L. Nasonov. M.: GEOTAR-Media, 2010:320.
 23. Guseva N.G., Anikina N. In. Shcherbakov A.B. Application capoten in systemic sclerosis. *Terapevticheskij arhiv*. 1992;5:100–2. (in Russian)
 24. Penn H., Howie A.J., Kingdon E.J. et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM*. 2007; 100(8):485–94.
 25. Teixeira L., Mouthon L., Mahr A. et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2008;67(1):110–6.
 26. Panasyuk A.F. *Pathogenetic significance of violations of the metabolism of fibroblasts in systemic sclerosis*. Abstract. dis. ... doctor of biology. M., 1989: 30. (in Russian)
 27. LeRoy E.C., Black C., Fleischmayer R. et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J. Rheumatol.* 1988;15:202–5.
 28. Herrick A.L. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012;8(8):469–79.
 29. Clinical recommendations. Progressive systemic sclerosis (systemic scleroderma) ICD 10: M34.0 approval Year (frequency of review): 2016 (review every 2 years) ID: KP254 URL: Professional associations: Association of rheumatologists.
 30. Desbois A.C., Cacoub P., Systemic sclerosis: An update in 2016. *Autoimmun. Rev.* 2016. doi: dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.01.007.