

# Системная склеродермия: современный взгляд на патогенез, клинику, диагностику и лечение

И.Ю. Головач<sup>1</sup>, Е.Д. Егудина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиническая больница «Феодания» Государственного управления делами, г. Киев

<sup>2</sup>ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства охраны здоровья Украины», г. Днепр

Системный склероз или системная склеродермия (ССД) – иммуноопосредованное заболевание соединительной ткани, основные клинические проявления которого связаны с фиброзом кожи и внутренних органов и васкулопатией. ССД имеет высокую заболеваемость и смертность. Улучшение понимания патогенетических построений системного склероза, внедрение новых классификационных критериев позволило улучшить менеджмент заболевания и прогноз. Кроме того, появились доказательные базы роли иммуносупрессивных препаратов для лечения фиброза кожи и легких. Предложены современные подходы к лечению некоторых проявлений этого заболевания, таких, как склеродермический почечный криз, легочная артериальная гипертензия, феномен Рейно, дистальные изъязвления и гастрозофагеальный рефлюкс. Однако бремя нелетальных осложнений, ассоциированных с ССД, является значительным и оказывается сложной задачей для распознавания и менеджмента специалистами. В статье рассмотрены клинические особенности ССД, описаны практические подходы к лечению данного заболевания.

Литературный обзор представлен для семейных врачей с целью лучшего выявления клинических признаков, предвещающих начало заболевания. Ранняя диагностика ССД, контроль за лечением, распознавание обострений и летальных осложнений врачами первого этапа медицинской помощи могут предотвратить или отсрочить значительную заболеваемость и смертность данного заболевания.

**Ключевые слова:** системный склероз, патогенез, классификация, клинические проявления, диагностика, лечение.

## Общие понятия.

Системная склеродермия (прогрессирующий системный склероз – ССД) – полиорганное заболевание, которое протекает стадийно, с характерными вазоспастическими сосудистыми реакциями по типу синдрома Рейно, облитерирующей васкулопатией с ишемическими нарушениями, при котором развиваются специфические аутоиммунные расстройства, сопровождающиеся активацией фиброобразования и избыточным отложением коллагена в тканях [22].

Клинические и патогенетические проявления заболевания являются результатом трех различных процессов:

- 1) нарушения врожденного и приобретенного звеньев иммунной системы, приводящие к аномалиям гуморального (синтез аутоантител) и клеточного иммунитета;
- 2) фибропролиферативная васкулопатия сосудов малого калибра;
- 3) дисфункция фибробластов, что в итоге приводит к избыточному накоплению коллагена и других матричных компонентов в коже, кровеносных сосудах и внутренних органах [16].

Поражение сосудов микроциркуляторного русла по типу облитерирующей микроангиопатии вместе с прогрессирующим фиброзом приводит к тяжелым висцеральным и периферическим проявлениям ССД [5].

Распространенность ССД больше у пациентов европеоидной и меньше в монголоидной популяции. Заболеваемость ССД варьируется от 10,9 случая до 43 случаев на 1 000 000

населения в год [20]. Женщины болеют в 3–7 раз чаще, чем мужчины. Начало заболевания возможно в любом возрасте, но чаще заболевание дебютирует в возрасте 30–60 лет.

Системный склероз – уникальный процесс среди ревматических заболеваний, поскольку он представляет проблему менеджмента хронической мультисистемной аутоиммунной патологии, отличительной чертой которой является клиническая неоднородность подгрупп больных с ССД, различающихся в зависимости от степени тяжести заболевания, вовлечения тех или иных органов и систем, прогноза. Таким образом, пациенты с ССД имеют общие (патогномонические) проявления, которые объединяют их, однако существует высокая изменчивость клинического течения ССД – от доброкачественных и благоприятных проявлений до агрессивного быстропрогрессирующего течения и жизнеопасных мультисистемных поражений.

Следует отметить, что не существует общих схем лечения, которые доказали, что они модифицируют общий «курс» заболевания, хотя терапия, направленная на специфическое поражение органов в ранний период, предотвращает обратимые повреждения органов и систем, улучшая как качество жизни пациентов, так и их выживание.

## Клинические формы склеродермии

Склеродермия представляет собой гетерогенную группу заболеваний, разделенную на две основные группы:

- локализованный (очаговый) склероз,
- системный склероз.

Локализованная склеродермия считается заболеванием, которое не угрожает жизни, но может вызывать косметические проблемы и даже уродства. Локализованная склеродермия встречается в линейных формах или в виде морфеи или очаговой склеродермии, очень редко имеет системные проявления. Лечение локальной склеродермии и ведением пациентов занимаются, как правило, дерматологи.

Системный склероз, с другой стороны, является наиболее серьезной формой болезни и, следовательно, требует ранней диагностики. Различают три подтипа ССД:

- лимитированная кожная форма,
- диффузная кожная,
- без поражения кожи.

Дифференциально-диагностические признаки лимитированной и диффузной форм, представленные в табл. 1, основаны на распространении поражения кожи и различном вовлечении в патологический процесс органов и систем.

*Ограниченная лимитированная форма ССД (ЛТ-ССД)*, ранее известная как CREST-синдром: кальциноз (С), феномен Рейно (R), эзофагит (Е), склеродактилия (S) и телангектазии (Т), характеризуется утолщением кожи, ограниченным дистальными отделами конечностей, лицом, шеей и верхней частью грудной клетки. Изначально считалось, что это более доброкачественная форма заболевания, но в настоящее время обнаружено множество угрожающих для жизни поражений органов-мишеней, таких, как развитие тяжелых эзофагитов, высокая распространенность легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), которая при отсутствии лечения является смертельным осложнением в течение 5–10 лет болезни [10]. Кроме того, для пациентов с

Дифференциальный диагноз лимитированной (ЛТ-ССД) и диффузной форм системной склеродермии (ДФ-ССД)

Органы-мишени	ЛТ-ССД	ДФ-ССД
КОЖА	Утолщение кожи происходит на поздних стадиях болезни, ограничено дистальной частью верхних и нижних конечностей, лица, шеи и верхней части грудной клетки. Частыми проявлениями являются телангиэктазии и кальциноз	Утолщение кожи происходит на ранних стадиях болезни, распространяется на проксимальную часть конечностей и туловища. Телангиэктазии и кальциноз являются поздними проявлениями болезни
ЖКТ	Дисфункция пищевода встречается чаще, чем вовлечение толстого и тонкого кишечника	Дисфункция пищевода встречается редко; более характерно вовлечение толстого и тонкого кишечника
ЛЕГКИЕ	Легочный фиброз встречается редко. Более характерна легочная гипертензия разной степени выраженности	Легочный фиброз более характерен и выражен значительно. Легочная гипертензия менее характерна
ПОЧКИ	Почечный склеродермический криз не характерен	Почечный склеродермический криз встречается часто
АНТИТЕЛА	Характерны антицентромерные антитела (ACA)	Наиболее часто встречаются антитела к топоизомеразе I ДНК (Anti-Scl-70), антитела к РНК полимеразе III (Anti-RNA polymerase), антицентромерные антитела (ACA)

ЛТ-ССД характерен тяжелый легочный фиброз и развитие феномена Рейно с образованием дистальных язв.

Диффузная кожная ССД (ДФ-ССД) характеризуется быстро прогрессирующим утолщением кожи проксимальнее локтевых и/или коленных суставов. Прогрессирующее и диффузное поражение кожи коррелирует с более высокой частотой поражения внутренних органов – с фиброзом сердца и легких, поражением почек и развитием почечного криза, возникающим в течение первых 5 лет болезни [28].

### Характеристика отдельных клинических проявлений

#### Общие симптомы

Усталость и слабость могут быть также одними из самых ранних и тревожных симптомов у пациентов с ССД [25]. Кроме того, для пациентов с ССД характерна потеря массы тела, обусловленная многими причинами: дисфагией, одышкой, связанной с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) или интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ), синдромом мальабсорбции, болюю или механическим затруднением при жевании из-за анатомических изменений полости рта, артритом или остеолитом нижней челюсти или кахексией системного воспаления. Пациенты с быстро прогрессирующей диффузной ССД могут быстро терять мышечную массу и выглядеть истощенными. Следует отметить, что потеря массы тела в результате любой из перечисленных причин свидетельствует о неблагоприятном прогнозе [25].

#### Феномен Рейно

Феномен Рейно (ФР) (рис. 1) в подавляющем большинстве случаев является первым специфическим симптомом ССД, на который пациенты обращают внимание, что делает его наиболее доступным признаком для ранней диагностики этого заболевания [10]. Данный симптом встречается более чем у 95% пациентов с ССД и является потенциально опасным симптомом, прогрессируя до язв (у 50% пациентов) и гангрены конечностей [15].

ФР при ССД является следствием структурных и функциональных сосудистых нарушений с выраженной пролиферацией интимы дистальных артерий конечностей (дигитальных артерий) [1]. Пациенты часто описывают болезненные покалывания в кончиках пальцев в ответ на холод или стресс с сопутствующим изменением цвета от белого (побледнение из-за недостатка кровообращения) до синего (гипоксия) и, наконец, до красного (реперфузия). Прогрессирование вазо-

спастических нарушений приводит к развитию ишемии тканей: появляются длительно незаживающие язвы на кончиках пальцев («крысиный укус»), в тяжелых случаях развиваются некрозы кожи.

Диагноз ФР при ССД считается возможным при положительном ответе на следующие вопросы:

- Отмечается ли необычная чувствительность пальцев к холоду?
- Изменяется ли цвет пальцев под влиянием холода?
- Становятся ли пальцы белыми или синеватыми?

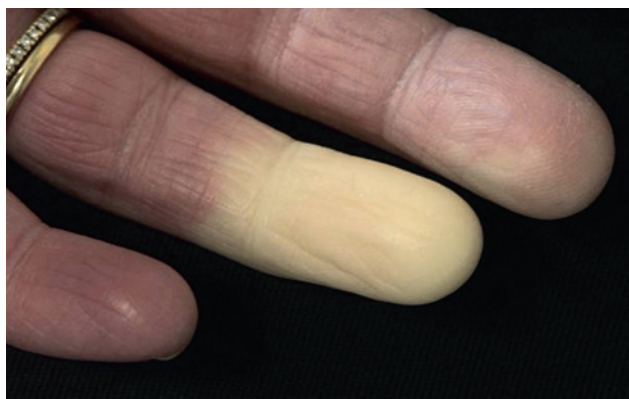
У многих пациентов в общей популяции встречается первичный ФР, при котором никогда не развиваются системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ). Тем не менее вторичный ФР сигнализирует о лежащей в его основе васкулопатии.

Семейные врачи как специалисты первичной медико-санитарной помощи играют неотъемлемую роль в дифференциации ФР и организации эффективного обследования пациента с предполагаемой ССД и направления его к ревматологу. Для диагностики ФР на фоне ССД необходимо провести:

- а) обследование с помощью капилляроскопии ногтевого ложе (рис. 3);
- б) исследования соответствующего профиля антител;
- с) тщательное физикальное обследование для выявления часто пропускаемых находок, характерных ревматологическим заболеваниям.

Следует отметить, что при первичном ФР капилляры будут выглядеть нормальными. При ССД выявляют различные аномалии капилляров: значительное гомогенное и неравномерное расширение капилляров (>20 мкм), с микроаневризмами, мегакапиллярами, с микротромбозами и микрогеморагиями, одновременно наблюдается редукция капилляров с формированием участка вообще лишенных капилляров (аваскулярные участки), а также признаки неоангиогенеза – появление чрезмерно извитых, кустовидных капилляров.

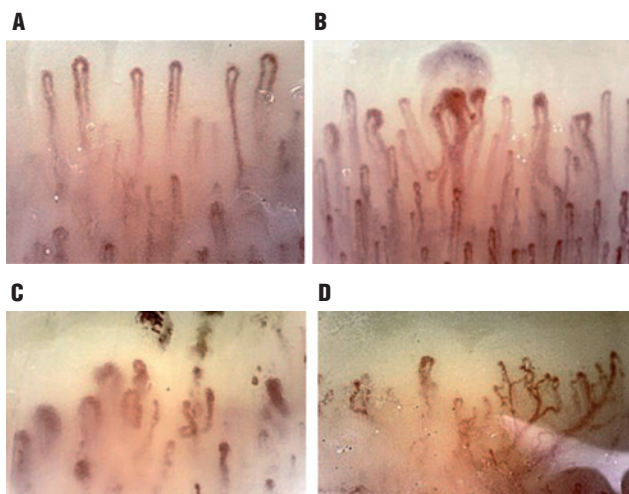
ФР при ССД связан с вазоспазмом и фиброзом, которые провоцируют гипоксию окружающей ткани. Тяжелый ФР может быстро прогрессировать в болезненную и инвалидизирующую ишемию, которая приводит к дигитальным изъязвлениям (ДИ) [13]. Зачастую ДИ трудно поддается лечению из-за утолщения кожи и кальциноза и может прогрессировать до гангрены, остеомиелита и ампутации и усугубляется вазоконстрикторными эффектами курения. Информирование пациента о необходимости прекращения курения является крайне важным компонентом каждого визита пациента к семейному врачу.



**Рис. 1.** Пациент с ССД и феноменом Рейно. Побледнение пальцев из-за недостаточного кровообращения



**Рис. 2.** Дигитальный некроз на фоне тяжелого нелеченного феномена Рейно у пациентки с ССД (фото из архива авторов)



**Рис. 3.** Капилляроскопия ногтевого ложа

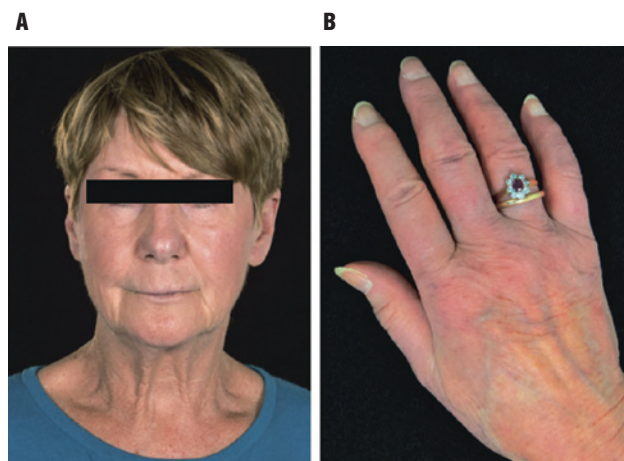
А – нормальная картина капилляров, В – ранние признаки показывают извилистость и дилатацию капилляров; С – развернутая стадия, выпадение капилляров с кровоизлияниями (более темные области в верхней части); D – поздняя стадия, тяжелое заболевание с аваскулярными участками и участками неоваскуляризации.

### **Поражение кожи**

Поражение кожи, характерным образом меняющее внешний облик пациента, наблюдается у большинства больных и служит одним из ведущих диагностических признаков заболевания. Вовлечение кожи в патологический процесс включает утолщение кожи, телеангиоэктазии, гипо- и/или гиперпигментацию из-за утолщения кожи или связанных с ней витилиго и атрофии. Телеангиоэктазии – наиболее часто



**Рис. 4.** Телеангиоэктазии у пациента с системной склеродермией



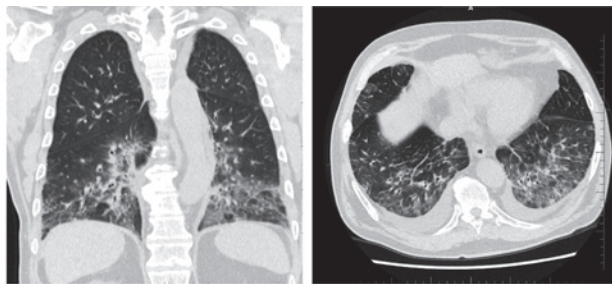
**Рис. 5.** А – кисетный рот у пациента с ССД, В – склеродактилия у пациента с ССД

встречающееся кожное проявление ЛТ-ССД, представляют собой расширенные капиллярные скопления ромбовидной формы, которые обычно локализируются на лице, слизистой оболочке полости рта, губах, пальцах и ладонях (рис. 4). Телеангиоэктазии часто не замечаются врачами, хотя они являются важным диагностическим признаком, поскольку ассоциированы с васкулопатией и ассоциируются с развитием ЛАГ и вовлечением сердца [24].

Утолщение кожи обычно развивается после появления ФР и ассоциировано с вовлечением внутренних органов, поэтому крайне важно направить пациента к ревматологу до начала быстро прогрессирующего вовлечения кожи. Утолщению кожи предшествует ее отек или рыхлый вид, начинающийся дистально, а затем при ДФ-ССД восходящий проксимально за пределы локтей и/или колен [18].

Типичные склеродермические изменения с преимущественной локализацией на лице и кистях проходят стадии плотного отека, индурации и атрофии; нередко они сочетаются с сосудистой патологией и трофическими нарушениями (изъязвления, гнойники, деформация ногтей, облысение). Характерно маскообразное лицо (натянутость кожи и часто





**Рис. 6. МСКТ органов грудной клетки при системной склеродермии. Диффузное интерстициальное поражение легких на фоне утолщения паренхимы (фото из архива авторов)**

отсутствие морщин, одновременно наблюдается скудная мимика) с кисетообразными морщинами вокруг рта (симптом «кисета», развитие микростомии), уплотнением и натяжением кожи, истончением крыльев носа (симптом «птичьего клюва»), а также склеродактилия – уплотнение кожи кистей с нарастающим ограничением движений и развитием контрактур (рис. 5). Эти характерные признаки заболевания позволяют в некоторых случаях заподозрить ССД уже при первом взгляде на больного. Нередко наблюдается алопеция.

Для оценки выраженности кожных изменений (индурации) при ССД применяется модифицированный кожный счет G.P. Rodnan. Степень уплотнения кожи определяют пальпаторно, собирая кожу в складку в 17-и анатомических участках (лицо, грудь, живот и симметричные отделы конечностей) [18].

#### **Поражение скелетно-мышечной системы**

Скелетно-мышечные проявления являются одним из частых и ранних признаков ССД, манифестирующие у 50–65% больных в дебюте заболевания [11]. Поражение суставов могут быть в виде полиартралгий, склеродермического полиартрита с преобладанием экссудативно-пролиферативных или фиброзно-индуриативных изменений, псевдоартрита или периартрита с деформацией суставов и развитием контрактур за счет поражения периартикулярных тканей и сухожильно-мышечного аппарата. На ранних стадиях болезни преимущественно развивается полиартрит с поражением мелких суставов кисти [14]. Характерным симптомом является синовит в сочетании с отеком кожи и формированием «пальцев-сосисок», контрактуры сухожилий. Крепитация сухожилий является одним из ранних признаков ССД [9]. При рентгенографическом исследовании суставов можно обнаружить окколосуставной остеопороз и сужение суставных щелей мелких суставов кистей и лучезапястного сустава. Характерен остеолит дистальных фаланг, который клинически проявляется их укорочением и деформацией, развивающийся вследствие сосудисто-трофических нарушений [9].

Миопатия при ССД клинически проявляется атрофией, миалгией и слабостью вследствие воспаления, фиброза и некроза. Признаки миопатии чаще можно выявить при физикальном обследовании, но очень немногие пациенты сообщают о симптомах (возможно, из-за других подавляющих симптомов ССД). Миопатия также связана с вовлечением внутренних органов и тесно ассоциирована с поражением сердца [23]. Оценка мышечной силы является важным аспектом обследования опорно-двигательного аппарата у больных с ССД.

#### **Поражение органов дыхания**

Жалоба на одышку у пациента с ССД – всегда настораживающий признак, поскольку может быть проявлением потенциально опасного для жизни сердечно-легочного поражения. ИЗЛ и ЛАГ являются наиболее распространенными и двумя

наиболее опасными осложнениями ССД. В настоящее время ИЗЛ и следующая за ним ЛАГ являются основной причиной смерти у пациентов с ССД в связи с развитием тяжелой сердечно-легочной недостаточности [7]. ЛАГ при этом часто протекает бессимптомно на ранних стадиях. Обязательный начальный скрининг с последующей оценкой в динамике важен при ССД: необходимо проведение исследования функции внешнего дыхания с оценкой форсированной жизненной емкости, общей емкости легких, характерно нарушение функции внешнего дыхания по рестриктивному типу с уменьшением жизненной емкости легких и диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO); визуализация органов грудной клетки и эхокардиография. Изменения на эхокардиограмме, включая систолическое давление в правом желудочке >40 мм рт.ст., скорости трикуспидальной регургитации >2,8 м/с, увеличения размеров правого предсердия 53 мм и правого желудочка >35 мм указывает на развитие у пациента ЛАГ и являются показаниями к проведению исследования с катетеризацией правых отделов сердца [11].

ИЗЛ при ССД характеризуется сочетанием процессов воспаления и фиброза. Воспалительный процесс в альвеолах при ССД сопровождается чрезмерной пролиферацией фибробластов, приводя к разрастанию соединительной ткани в межальвеолярных перегородках, стенках сосудов, периваскулярно, перибронхиально, преимущественно субплеврально и в базальных отделах легких [26]. Наиболее информативным методом верификации ИЗЛ является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки.

Основные рентгенологические признаки фиброзирующего процесса в легких [21]:

- 1) ретикулярные изменения – уплотнение и утолщение интерстиции, проявления фиброза паренхимы легких;
- 2) симптом «матового стекла» – уплотнение паренхимы без нарушения архитектоники легочной ткани, в большей степени характеризует воспалительные реакции;
- 3) симптом «сотового легкого» – структурная перестройка, которая указывает на потерю функционально активной легочной ткани и является поздней стадией фиброзирующего процесса.

При ИЗЛ, ассоциированным с ССД, встречается преимущественно симметричное поражение, которое у большинства пациентов начинается с базальных отделов (рис. 6).

#### **Поражение сердца**

При ССД поражение миокарда занимает ведущее место среди висцеральных признаков склеродермии как по частоте, так и по значимости. В основе кардиальной патологии лежат собственные заболеванию процессы фиброобразования, поражения мелких сосудов и нарушения микроциркуляции, приводящие к развитию ишемии и некоронарного кардиосклероза. Поражение сердца при ССД включает кардит, выпот в перикарде и тампонаду, фиброз миокарда с развитием диастолической дисфункции, аритмию и легочную гипертензию. Сердечная недостаточность, не связанная с ишемической болезнью сердца или рестриктивной кардиомиопатией, требует пристального внимания у пациентов с ССД [14]. Поражение клапанного эндокарда может привести к образованию склеродермического, чаще митрального, порока сердца. Тщательное и регулярное обследование сердечно-сосудистой системы, включая физикальное обследование, ЭКГ и эхокардиограмму, должно быть частью комплексной оценки потенциальных сердечных симптомов у пациентов с ССД.

#### **Вовлечение почек**

Поражение почек выявляется у 10–20% пациентов и варьирует от острых фатальных форм до хронических, субклинических. Острая нефропатия (истинная склеродермическая почка, склеродермический почечный криз – СПК) является грозным и достаточно частым осложнением течения ССД.

Чаще всего он возникает на ранних стадиях ДФ-ССД, сопровождается резким повышением артериального давления с развитием злокачественной артериальной гипертензии и последующим острым повреждением почек.

СПК характеризуется бурным развитием почечной недостаточности вследствие генерализованного поражения артериол и других сосудов почек, возникновением множественных кортикальных некрозов. Клинически внезапно выявляют нарастающую протеинурию, изменения в осадке мочи, олигоурию в сочетании с резким повышением АД. Однако у 10% пациентов наблюдается так называемая нормотензивная форма СКП с нормальными или незначительно повышенными показателями АД. До этапа раннего выявления и немедленного лечения СПК ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) смертность от этого состояния превосходила смертность от ИЗЛ и ЛАГ у пациентов с ССД [27].

Глюкокортикостероиды, обычно используемые для лечения симптомов других СЗСТ, имеют ограниченную эффективность при ССД и способствуют возникновению СПК. Кроме того, пациенты с положительными титрами антител к РНК полимеразе III и с ранним диффузным системным склерозом находятся в группе высокого риска развития СПК. Регулярный контроль артериального давления и общих анализов мочи являются ключевыми точками раннего выявления СПК.

ССД-ассоциированными поражениями почек являются также интерстициальный нефрит, гломерулонефрит, АНЦА-ассоциированный почечный васкулит, хроническая почечная васкулопатия и почечный паренхиматозный фиброз [2].

#### **Поражение желудочно-кишечного тракта**

Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является одним из наиболее распространенных проявлений ССД, значительно способствующим заболеваемости и смертности при ССД, требующим паллиативных вмешательств и значительно способствующим снижению качества жизни. В патологический процесс может вовлекаться любая часть ЖКТ с такими частыми проявлениями, как боль, тошнота, истощение, непереносимость пищи, диарея, атония кишечника и недержание кала. Поражение пищевода и кишечника имеют четко очерченную клиническую картину и по своей диагностической ценности выходят на первый план среди других висцеральных проявлений ССД.

Наиболее часто в патологический процесс при ССД вовлекается пищевод, распространенность составляет 90% [8]. Поражение пищевода может проявляться симптомами дисфагии, одинофагии, изжоги, регургитации, болью за грудиной, хроническим кашлем и охрипшим голосом [8]. Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) является одним из наиболее распространенных ранних клинических проявлений поражения ЖКТ при ССД. ГЭР и дисфагия обусловлены нарушением моторной функции пищевода, задержки опорожнения желудка, структурными и функциональными изменениями в пищеводе, включая снижение давления нижнего пищеводного сфинктера, наличия грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, снижением или отсутствием перистальтики и сухости слизистой оболочки [14]. Дилатацию можно увидеть вдоль всего пищевода, наиболее доступным методом исследования является рентгеноконтрастное исследование пищевода (рис. 7).

Проявлениями поражения желудка при ССД являются гастропарез и желудочная антральная сосудистая эктазия (Gastric antral vascular ectasia – GAVE), которые формируются в результате невропатического поражения и васкулопатии соответственно. GAVE может манифестировать как железодефицитная анемия вследствие хронической кровопотери или как неотложное состояние в результате острого кровотечения [6]. При проведении эндоскопии GAVE представлен в виде нескольких параллельных продольных столбиков расширения капилляров слизистой оболочки препилоричного отдела желудка и дают характерный вид «арбуза» (рис. 8).



**Рис. 7. Рентгеноконтрастное исследование пищевода у пациента с ССД. Дилатация пищевода**

Тонкий кишечник является вторым по частоте вовлечения органом ЖКТ при ССД, а двенадцатиперстная кишка является наиболее часто пораженным участком тонкой кишки с распространенностью 60–88% [10]. Более 65% больных с ССД с поражением тонкой кишки остаются бессимптомными длительное время [8], но впоследствии присоединяются клинические признаки мальабсорбции, потеря массы тела, стеаторея, витаминная и пищевая недостаточность. Поражение тонкой кишки при ССД также может проявляться как хроническая кишечная псевдообструкция, кистозный пневматоз кишечника и синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке [19].

Вовлечение толстого кишечника наблюдается у 20–50% пациентов с ССД. Несмотря на то что большинство пациентов являются бессимптомными, при длительном анамнезе они имеют более тяжелые и серьезные симптомы поражения этих отделов кишечника, такие, как диарея, запор и снижение гастроколитического рефлюкса, дивертикулез вследствие



**Рис. 8. Слизистая оболочка желудка при проведении ФГДС у пациента с ССД. Множественные телеангиоэктазии и дилатация сосудов, которые формируют картину «арбузоподобного» желудка**

Аутоантитела, генетические маркеры и клиническая картина системной склеродермии

Аутоантитела	HLA	Клинические особенности
Антитопоизомеразные антитела (к топоизомеразе-1) Anti-Scl-70	DR5 (DR11), DR3/DRw52, DQ7	Диффузная ССД, фиброз легких, быстро прогрессирующее течение болезни
Антицентромерные антитела (ACA)	DR1, DR11, DR4, DQB1	Лимитированная ССД, легочная гипертензия, медленно прогрессирующее течение
Антиполимеразные антитела Anti-PM-Scl	DR3/DRw52	Перекрестный синдром – Overlap ССД-дерматомиозит/полимиозит, подострое течение
Anti-U1-RNP	DR1, DQB1	Перекрестный синдром – Overlap, медленно прогрессирующее течение
Anti-U3-RNP Anti-Fibrillar	DQB1	Диффузная ССД, быстро прогрессирующее течение
Антитела к RNA Polymerase I,II,III	DQB1	Диффузная ССД, легочная гипертензия, СПК

атрофии гладкой мускулатуры стенки кишечника, дилатации кишки и потери гаустрации [19].

У 50–70% пациентов с ССД можно обнаружить аноректальные симптомы. В большинстве случаев в патологический процесс вовлекается внутренний анальный сфинктер, что приводит к таким симптомам, как недержание кала, запор и ректальный пролапс [19].

#### Неврологические и психические симптомы

Неврологическая симптоматика также обусловлена сосудистыми и фиброзными изменениями соответствующих тканей и органов. Полиневритический синдром может быть связан с ФР или первичным поражением периферических нервов. У 10% больных может возникнуть тригеминальная сенсорная невропатия, проявляющаяся одно- или двухсторонним онемением лица, иногда в сочетании с болью и парестезиями. У пациентов с ДФ-ССД часто развивается синдром запястного канала.

В последнее десятилетие в литературе появились публикации, посвященные изучению психических расстройств у пациентов с ССД. У большинства пациентов отмечается психопатологическая симптоматика в виде тревоги, депрессии, обсессивно-компульсивных расстройств, склонность к соматизации. Несколько реже встречаются когнитивные нарушения и психотическая симптоматика, однако их распространенность выше, чем у здоровых людей.

#### Специфические иммунологические маркеры ССД

Роль антител (АТ) в патогенезе и прогнозе ССД остается недостаточно ясной, хотя антитела, по крайней мере, к одному из нескольких антигенов могут быть обнаружены у более 90% пациентов с ССД [29]. Присутствие определенных АТ связано с поражением определенных органов-мишеней и распространением патологического процесса. Наиболее распространенными и важными АТ, специфичными для ССД, являются экстрагируемый ядерный антиген Scl-70 (антитело к топоизомеразе-I), антицентромерные антитела (ACA) и антитела к РНК полимеразе III (анти-RNA polymerase). Анти-Scl-70 и анти-RNA polymerase III является высокоспецифичным для ССД, ассоциируемые с тяжелым течением заболевания, плохим прогнозом, коррелирует с быстро прогрессирующим диффузным поражением кожи и более распространенным поражением органов, в частности ИЗЛ [31]. Антицентромерные антитела коррелируют с проявлением ограниченного поражения кожи и ассоциируются с высоким риском развития сосудистых осложнений, таких, как ЛАГ [31]. В табл. 2 представлены клинические и иммунологические корреляции у больных ССД.

На рис. 9 просуммированы стратегии исследований пациентов с ССД в зависимости от предполагаемого поражения систем органов.

#### Диагностика

Учитывая неоднородность клинических симптомов и признаков, гетерогенность дебютных форм ССД, Американская коллегия ревматологов и Европейская противоревматическая лига (ACR/EULAR) совместно разработали новые классификационные критерии ССД (табл. 3), которые позволяют устанавливать достоверный диагноз на любой стадии заболевания, даже в случае отсутствия уплотнения кожи [30].

Пациенты, «набирающие» в сумме 9 и более баллов, классифицируются как имеющие достоверную (definite) ССД. Чувствительность критериев составила 91%, специфичность – 92%.

#### Лечение

Пациенты с ССД должны быть направлены к ревматологу для назначения патогенетического лечения. Распознавание и лечение симптомов и осложнений ССД требуют специализированной экспертизы и с большой вероятностью улучшают результаты лечения. С другой стороны, ревматолог, имеющий опыт лечения сложных гетерогенных проявлений ССД, работая совместно с семейным врачом данного пациента, обеспечит оптимальную и комплексную помощь при этом сложном и многогранном заболевании.

Лечение ССД обычно требует как системного, так и базисного на повреждении органов-мишеней подхода. Существуют высокоэффективные системные методы лечения при ССД, на терапевтическую чувствительность которых может влиять несвоевременное установление диагноза, что опять-таки подчеркивает необходимость ранней диагностики и прежде всего семейным врачом – врачом первого контакта с пациентом.

Системное (базисное, болезнь-модифицирующее) лечение в настоящее время включает использование иммунодепрессантов, по возможности избегая глюкокортикоидов (ГК), так как последние могут спровоцировать СПК. Циклофосфамид, микофенолата мофетил, метотрексат, гидроксихлорохин, ритуксимаб, тоцилизумаб, иматиниб и трансплантация стволовых клеток в настоящее время используются в клинических условиях или на стадии исследования для лечения ИЗЛ, активного миокардита, перикардита при ССД [17]. Некоторые агенты, традиционно используемые при ревматоидном артрите, такие, как метотрексат и гидроксихлорохин, эффективны при артрите и поражении кожи при ССД [3].

ЛАГ, дигитальные язвы, остеолит, кальциноз и ФР являются сосудистыми осложнениями ССД, лечение которых базируется на применении блокаторов кальциевых каналов длительного действия, ИАПФ, ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ), агонистов рецепторов эндотелина и простаглицлинов по отдельности или в комбинации, топических нитроглицерина и лидокаина, дигитальной блокады нервов и полного прекращения курения [1]. Также пациентам необхо-

Классификационные критерии ACR/EULAR (2013) системной склеродермии

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

димо рассказывать о профилактических стратегиях, которые сохраняют тепло, использование перчаток и грелок для рук. Язвы при ССД требуют активной оценки со стороны команды специалистов по уходу за ранами наряду с устранением некротических или инфекционных поражений, а также удалением струпов для выявления и предотвращения инфекции. Гипербарическое лечение и дигитальная симпатэктомия эффективны в лечении ишемии и ишемических ран [1].

Основной стратегией менеджмента СПК является его раннее выявление на ранней стадии и лечение с помощью агрессивного использования ИАПФ [4]. Менеджмент проявлений поражения ЖКТ симптоматический и включает ингибиторы протонной помпы (ИПП), прокинетики, слабительные или противодиарейные препараты, парентеральное питание, хирургические вмешательства и профилактические немедикаментозные стратегии. Назначения прокинетиков следует использовать с большой осторожностью, так как эти препараты увеличивают давление на нижний сфинктер пищевода и вызывают сердечные аритмии. Для лечения бактериального избыточного роста необходимо раннее лечение антибиотиками. GAVE с кровотечениями требуют эндоскопической абляции и, возможно, переливания крови.

Семейные врачи, стоматологи, ортодонты, логопеды, реабилитологи, кардиологи, гастроэнтерологи, пульмонологи и нефрологи являются неотъемлемой частью стратегии мультидисциплинарной команды в глобальном лечении ССД. На рис. 10 просуммированы терапевтические стратегии основных поражений внутренних органов при ССД.

**ВЫВОДЫ**

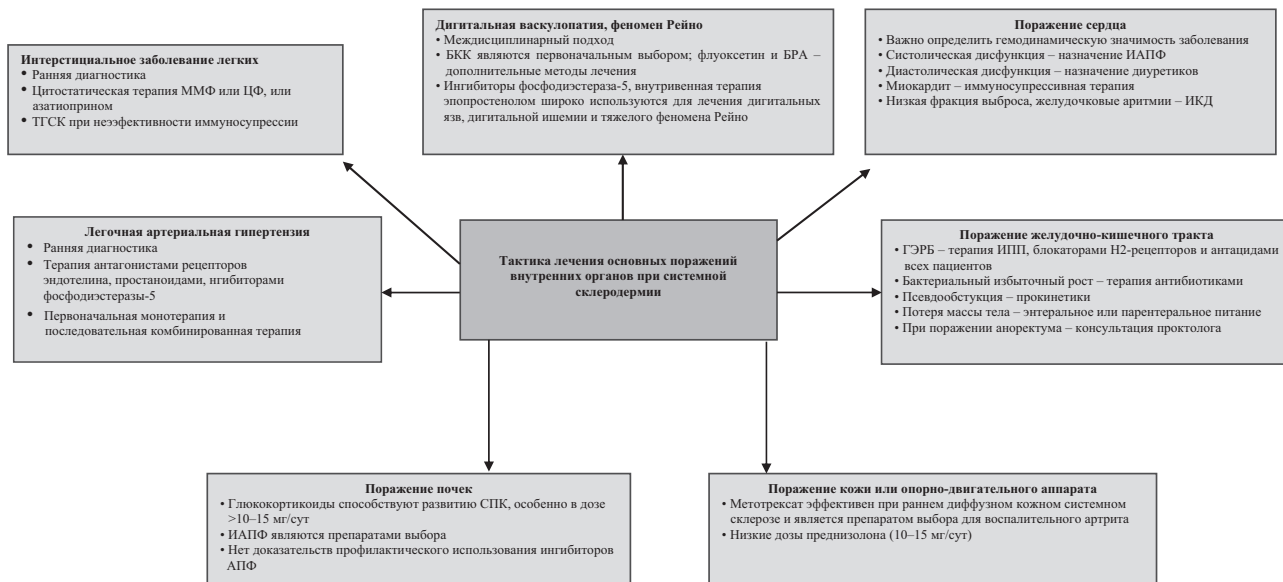
Таким образом, системная склеродермия (ССД) является опасным для жизни заболеванием неизвестной этиологии с клиническими проявлениями, затрагивающие почти каждую систему органов. ССД хорошо поддается лечению, особенно на ранних стадиях, однако лечение каждой системы органов различается и требует дифференциального подхода. Повышение бдительности и знаний со стороны врачей первичной медицинской помощи является краеугольным камнем для улучшения результатов. Раннее выявление пациентов с ССД и своевременное направление их к ревматологу может сохранить оптимальную функцию пораженных органов и существенно улучшить качество жизни для пациентов с ССД и их выживаемость.



Рис. 9. Стратегия дообследования пациентов с системной склеродермией

ФВД – функция внешнего дыхания \* Алгоритм DETECT включает в себя клинические и лабораторные тесты, ФВД и трансторакальную эхокардиографию для раннего выявления легочной артериальной гипертензии. DLCO – диффузионная способность по оксиду углерода.





**Рис. 10. Тактика лечения основных поражений внутренних органов при системной склеродермии**

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БКК – блокаторы кальциевых каналов, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИПП – ингибиторы протонной помпы, ММФ – мофетил микофенолат, СПК – склеродермический почечный криз, ЦФ – циклофосфан, ТГСК – трансплантация гематопозитических стволовых клеток.

**Системна склеродермія: сучасний погляд на патогенез, клініку, діагностику та лікування**

*I.Ю. Головач, Є.Д. Єгудіна*

Системний склероз або системна склеродермія (ССД) – імуніопосередковане захворювання сполучної тканини, основні клінічні прояви якого пов'язані з фіброзом шкіри та внутрішніх органів і васкулопатією. ССД має високу захворюваність і смертність. Поліпшення розуміння патогенетичних побудов системного склерозу, впровадження нових класифікаційних критеріїв дозволило покращити менеджмент захворювання і прогноз. Крім того, з'явилися доказові бази ролі імуносупресивних препаратів для лікування фіброзу шкіри та легень. Запропоновано сучасні підходи до лікування деяких проявів цього захворювання, таких, як склеродермічний нирковий криз, легенева артеріальна гіпертензія, феномен Рейно, дигітальні виразки і гастроєзофагеальний рефлюкс. Однак тягар нелетальних ускладнень, асоційованих з ССД, є значним і виявляється складним завданням для розпізнавання і менеджменту фахівцями.

У статті розглянуті клінічні особливості ССД, описані практичні підходи до лікування даного захворювання. Літературний огляд представлений для сімейних лікарів з метою кращого виявлення клінічних ознак, що свідчать про початок захворювання. Рання діагностика ССД, контроль за лікуванням, розпізнавання загострень і летальних ускладнень лікарями першого етапу медичної допомоги можуть запобігти або відстрочити значну захворюваність і смертність пацієнтів з ССД.

**Ключові слова:** системний склероз, патогенез, класифікація, клінічні прояви, діагностика, лікування.

**Systemic sclerosis: a modern view on the pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment**

*I.Yu. Golovach, Ye.D. Yehudina*

Systemic sclerosis or systemic scleroderma (SSD) is an immune-mediated rheumatic disease of the connective tissue, the main clinical manifestations of which are associated with fibrosis of the skin and internal organs and vasculopathy. SSD has high morbidity and mortality. Improved understanding of the pathogenetic constructs of systemic sclerosis and the introduction of new classification criteria have improved the management of the disease and its prognosis. Additionally, treatments for specific complications have emerged and a growing evidence base supports the use of immune suppression for the treatment of skin and lung fibrosis. Modern approaches to the treatment of some manifestations of this disease, such as sclerodermic renal crisis, pulmonary arterial hypertension, Raynaud's phenomenon, digital ulceration and gastroesophageal reflux, have been proposed. However, the burden of non-lethal complications associated with SSD is significant and it turns out to be a difficult task for recognition and management by specialists. Here, we review the clinical features of systemic sclerosis and describe the best practice approaches for its management. A literature review is presented for family doctors in order to better identify the clinical signs that foreshadow the onset of the disease. Because early diagnosis of SSD, treatment monitoring, recognition of exacerbations and lethal complications by first-stage physicians can prevent or delay significant morbidity and mortality.

**Key words:** systemic sclerosis, pathogenesis, classification, clinical manifestations, diagnosis, treatment.

**Сведения об авторах**

**Головач Ирина Юрьевна** – Центр ревматологии, Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, 03143, г. Киев, ул. Ак. Заболотного, 21; тел.: (050) 654-21-88. E-mail: golovachirina@gmail.com

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6930-354X>

**Єгудіна Єлизавета Давидовна** – Кафедра внутрішньої медицини № 3 ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства охраны здоровья Украины», 49000, г. Днепр, ул. Дмитрия Кедрина, 55; тел.: (099) 059-54-75. E-mail: elizavetaegudina@gmail.com

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8702-5638>



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Головач И.Ю., Чипко Т.М., Корбут Н.Н. Феномен Рейно и дигитальный язвы при системной склеродермии: вопросы патофизиологии и менеджмента на современном этапе // Украинский ревматологический журнал. – 2017. – № 70 (4). – С. 15–23.
2. Головач И.Ю., Егудина Е.Д. Особенности поражения почек при системных заболеваниях соединительной ткани // Почка. – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 275–290.
3. Головач И.Ю., Егудина Е.Д. Алгоритми лікування системної склеродермії за умов переважного ураження шкіри та суглобів, при синдромі Рейно та дигітальних виразах згідно з сучасними рекомендаціями // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2018. – Т. 8, № 4. – С. 150–159.
4. Головач И.Ю., Егудина Е.Д. Склеродермічна ниркова криза: питання патогенезу, клініка та сучасні підходи до лікування // Почка. – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 298–310.
5. Синяченко О.В., Егудина Е.Д., Микукст В.Я., Ермолаева М.В. Ангипатія при системній склеродермії // Український ревматологічний журнал. – 2017. – Т. 67, № 1. – С. 5–12.
6. Фадеев Г.Д., Фролова-Романюк Э.Ю. Вторичные поражения желудка в практике врача-терапевта // Мистецтво лікування. – 2006. – № 8 (34). – С. 14–18.
7. Егудина Е.Д., Ханюков О.О., Головач И.Ю., Калашникова О.С. Легеневая гипертензия, ассоциирована с системными заболеваниями сплочной ткани: обзор литературы с акцентом на диагностические аспекты // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 6, № 62. – С. 30–42.
8. Alastal Y., Hammad T.A., Renno A., et al. Gastrointestinal manifestations associated with systemic sclerosis: results from the nationwide inpatient sample // Ann Gastroenterol. – 2017. – Vol. 30. – P. 498–503.
9. Asano Y., Jinnin M., Kawaguchi Y., et al. Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of systemic sclerosis // J Dermatol. – 2018. – Vol. 45 (6). – P. 633–691.
10. Avouac J., Fransen J., Walker UA, et al. EUSTAR Group Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group // Ann Rheum Dis. – 2011. – Vol. 70 (3). – P. 476–481.
11. Avouac J., Huscher D., Furst DE, et al. EPOSS group Expert consensus for performing right heart catheterisation for suspected pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a Delphi consensus study with cluster analysis // Ann Rheum Dis. – 2013. – Vol. 20.
12. Avouac J., Walker UA, Hachulla E, et al. Joint and tendon involvement predict disease progression in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study // Ann Rheum Dis. – 2016. – Vol. 75 (1). – P. 103–9.
13. Denton C.P., Korn J.H. Digital ulceration and critical digital ischaemia in scleroderma // Scleroderma Care Res. – 2003. – Vol. 1. – P. 12–16. [Google Scholar]
14. Desbois A.C., Cacoub P. Systemic sclerosis: An update in 2016 // Autoimmun Rev. – 2016. – Vol. 15 (5). – P. 417–26.
15. Herrick A.L. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemia. // Curr Rheumatol Rep. – 2013. – Vol. 15 (1). – P. 303.
16. Jimenez S.A. Endothelial to mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of Systemic Sclerosis-associated pulmonary fibrosis and pulmonary arterial hypertension. Myth or reality? // Matrix biology: journal of the International Society for Matrix Biology. – 2016. – Vol. 1. – P. 51–55.
17. Kowal-Bielecka O., Landewe R., Avouac J., et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) // Ann Rheum Dis. – 2009. – Vol. 68. – P. 620–628.
18. Kumánovics G., Péntek M., Bae S., et al. Assessment of skin involvement in systemic sclerosis // Rheumatology (Oxford). – 2017. – Vol. 56 (5). – P. 53–66.
19. Kumar S., Singh J., Rattan S., et al. Review article: pathogenesis and clinical manifestations of gastrointestinal involvement in systemic sclerosis // Aliment Pharmacol Ther. – 2017. – Vol. 45. – P. 883–898.
20. Magno C.H., Matos N., Costa R., Takahashi F. Incidence and prevalence of systemic sclerosis in Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul // Brazil rev bras reumatol. – 2017. – Vol. 57 (2). – P. 107–114.
21. Moore O.A., Goh N., Corte T. et al. Extent of disease on high-resolution computed tomography lung is a predictor of decline and mortality in systemic sclerosis-related interstitial lung disease // Rheumatology (Oxford). – 2013. – Vol. 52 (1). – P. 155–160.
22. Pattanaik D., Brown M., Postlethwaite B., Arnold E. Pathogenesis of Systemic Sclerosis // Postlethwaite Front Immunol. – 2015. – Vol. 6. – P. 72.
23. Ranque B., Bérezné A., Le-Guern V., et al. Myopathies related to systemic sclerosis: a case-control study of associated clinical and immunological features // Scand J Rheumatol. – 2010. – Vol. 39. – P. 498–505.
24. Shah A.A., Wigley F.M., Hummers L.K. Telangiectases in scleroderma: a potential clinical marker of pulmonary arterial hypertension // J Rheumatol. – 2010. – Vol. 37. – P. 98–104.
25. Sharif R., Mayes M.D., Nicasio P.M., et al. Determinants of work disability in patients with systemic sclerosis: a longitudinal study of the GENISOS cohort // Semin Arthritis Rheum. – 2011. – Vol. 41. – P. 38–47.
26. Schoenfeld S.R., Castellino F.V. Interstitial Lung Disease in Scleroderma // Rheum Dis Clin North Am. – 2015. – Vol. 41 (2). – P. 237–248.
27. Steen V.D., Medsger T.A. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002 // Ann Rheum Dis. – 2007. – Vol. 66. – P. 940–944.
28. 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. – Vol. 69. – P. 1809–1815.
29. Valentini G., Cuomo G., Abignano G., et al. Early systemic sclerosis assessment of clinical and preclinical organ involvement in patients with different disease features // Rheumatology. – 2011. – Vol. 50. – P. 317–323.
30. Van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J. et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology. European League Against Rheumatism Collaborative Initiative // Ann Rheum Dis. – 2013. – Vol. 72 (11). – P. 1747–55.
31. Walker U.A., Tyndall A., Czirkaj L., et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group database // Ann Rheum Dis. – 2007. – Vol. 66. – P. 754–763.

Статья поступила в редакцию 22.04.2019

## ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ (один или несколько правильных ответов)

1. Для системной склеродермии (ССД) нехарактерно:

- Дисфагия
- Телеангиэктазии
- Склеродактилия
- Амилоидоз почек
- Полиартрит.

2. ССД чаще развивается у:

- Женщин пожилого возраста
- Стариков
- Женщин среднего возраста
- Мужчин среднего возраста
- Нет различий в возрастных группах.

3. Для ССД характерны следующие висцеральные поражения:

- Интерстициальное заболевание легких
- Почечный криз
- Эзофагит
- Легочная артериальная гипертензия
- Все перечисленное верно.

4. Для лабораторной диагностики ССД наиболее значимы:

- Увеличение СОЭ
- Повышенный титр ревматоидного фактора (РФ)
- Гипер-γ-глобулинемия
- Выявление антинуклеарного фактора
- Положительные титры антител к топоизомеразе-I.

**5. Наиболее угрожающее для жизни поражение органов-мишеней при ЛТ-ССД:**

- Феномен Рейно
- Легочная артериальная гипертензия
- Склеродактилия
- Склеродермический почечный криз
- Хроническая кишечная псевдообструкция.

**6. Наиболее угрожающее для жизни поражение органов-мишеней при ранней ДФ-ССД:**

- Феномен Рейно
- Легочная артериальная гипертензия
- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- Склеродермический почечный криз
- Хроническая кишечная псевдообструкция.

**7. Выберите характерные поражения кожи для ЛТ-ССД:**

- Утолщение кожи происходит на ранних стадиях болезни, ограничено дистальной частью конечностей
- Утолщение кожи происходит на поздних стадиях болезни, ограничено проксимальной частью конечностей
- Утолщение кожи происходит на поздних стадиях болезни, ограничено дистальной частью конечностей, лица, шеи
- Утолщение кожи ограничено областью лица, шеи, верхней части грудной клетки, туловища, не распространяясь на конечности
- Утолщение кожи нехарактерно.

**8. Выберите антитела, нехарактерные для ССД:**

- Антицентромерные антитела (ACA)
- Антитела к топоизомеразе I ДНК (Anti-Scl-70).
- Антитела к циклическому цитрулированному пептиду
- Антитела к РНК полимеразе III (Anti-RNA polymerase)
- Антинуклеарные антитела.

**9. Наиболее частое поражение, встречающееся у пациентов с ССД:**

- Феномен Рейно
- Легочная артериальная гипертензия
- Интерстициальное заболевание легких
- Миокардит
- Атония пищевода.

**10. Скрининговый метод исследования для выявления легочной артериальной гипертензии**

- Электрокардиография
- Катетеризация правых отделов сердца
- Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки
- Эхо-кардиографическое исследование
- Газовый состав крови.

**11. Наиболее информативный метод верификации интерстициального заболевания легких при ССД:**

- Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки
- Обзорная рентгенография органов грудной клетки
- Исследования функции внешнего дыхания
- Газовый состав крови
- Бронхоскопия.

**12. Поражение сердечно-сосудистой системы НЕ характерно для ССД:**

- Перикардит
- Миокардиофиброз
- Миокардит

- Легочная гипертензия
- Рестриктивная кардиомиопатия.

**13. Факторы риска развития склеродермического почечного криза**

- Раннее развитие феномена Рейно
- Повышение уровня креатинина в крови
- Высокая активность процесса
- Молодой возраст манифестации заболевания
- Длительный прием высоких доз преднизолона.

**14. Метод исследования, применяемый для диагностики феномена Рейно:**

- Капилляроскопия
- УЗДГ артерий верхних конечностей
- УЗДГ вен верхних конечностей
- Рентген кистей
- Мультиспиральная компьютерная томография кистей.

**15. Характерные для поражения ЖКТ при ССД данные рентгеноконтрастного исследования:**

- Синдром ниши
- Дефект наполнения
- Сужение просвета
- Расширение просвета
- Все вышеперечисленное верно.

**16. Симптом характерный для поражения ЖКТ при ССД:**

- Изжога
- Дисфагия
- Чувство переполнения
- Вздутие живота
- Все вышеперечисленное верно.

**17. Препараты выбора для лечения феномена Рейно при ССД:**

- Циклофосфан
- Блокаторы кальциевых каналов
- Бета-блокаторы селективные
- Метотрексат
- Антикоагулянты.

**18. Стратегия лечения легочной артериальной гипертензии при ССД:**

- Блокаторы кальциевых каналов и антиагреганты
- Мофетила микофенолат и преднизолон
- Циклофосфан и преднизолон
- Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 и простаноиды
- ИАПФ и преднизолон.

**19. Стратегия лечения интерстициального заболевания легких при ССД:**

- Блокаторы кальциевых каналов и антиагреганты
- Циклофосфан и преднизолон
- Метотрексат и преднизолон
- Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 и простаноиды
- ИАПФ и преднизолон

**20. Стратегия лечения диффузного поражения кожи и суставов при ССД:**

- Циклофосфан или преднизолон
- Блокаторы кальциевых каналов или ингибиторы фосфодиэстеразы-5
- ИАПФ и преднизолон
- Плазмаферез
- Метотрексат.