

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА ПЕДИАТРИИ

Л.М. Беляева, И.Д. Чижевская

ЮВЕНИЛЬНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2015

УДК 616.5-004.1-053.2

ББК 55.83

Б 44

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
УМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 7 от 23.12. 2014 г.

Авторы:

Беляева Л.М. – профессор, д.м.н. заведующая кафедрой педиатрии БелМАПО;
Чижевская И.Д. – доцент, к.м.н. доцент кафедры педиатрии БелМАПО.

Рецензенты:

кафедра пропедевтики детских болезней БГМУ
зав. 3-й каф. внутренних болезней БГМУ д.м.н., профессор Митьковская Н.П.

Беляева Л.М..

Б 44 Ювенильная склеродермия: учеб.-метод. пособие /Л.М. Беляева,
И.Д. Чижевская И.Д. – Минск.: БелМАПО, 2015. – 48 с.

ISBN 978-985-499-881-7

Пособие посвящено одной из актуальных проблем педиатрии и детской ревматологии – ювенильной склеродермии. Приобретая хроническое, прогрессирующее течение, болезнь проявляет свои клинические признаки на протяжении многих лет, принося пациентам не только физические страдания, но и психологический дискомфорт. Современные проблемы ювенильной склеродермии заключаются в поздней диагностике и неадекватной терапии, отсутствии лабораторных маркеров, достоверно свидетельствующих о степени активности патологического процесса, отсутствии общепринятых рекомендаций по длительности базисной терапии, а также принципам реабилитационного и санаторно-курортного лечения. В учебно-методическом пособии обобщены результаты многолетних исследований авторов и данные современной литературы, посвященные причинам и механизмам развития, клиническим вариантам течения, методам диагностики и современным подходам к лечению и профилактике ювенильной склеродермии.

Издание предназначено для врачей-педиатров, детских кардиологов и ревматологов, а также детских дерматологов.

УДК 616.5-004.1-053.2

ББК 55.83

ISBN 978-985-499-881-7

© Беляева Л.М., Чижевская И.Д., 2015

© Оформление БелМАПО, 2015

ВВЕДЕНИЕ

К актуальным и сложным проблемам медицины по-прежнему относятся системные поражения соединительной ткани, среди которых второе место по частоте и распространенности занимает системная склеродермия, в настоящее время по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), относящаяся к системному склерозу (СС).

Склеродермия – системное прогрессирующее поражение соединительной ткани с преобладанием фиброзно-склеротических и сосудистых нарушений по типу облитерирующего эндартериолита с распространенными вазоспастическими изменениями, развивающимися преимущественно в коже и подкожной клетчатке.

Согласно современным представлениям, термин «склеродермия» объединяет группу заболеваний (склеродермическая группа болезней), наиболее известными представителями которой являются ограниченная склеродермия (ОС) и системный склероз. Оба заболевания при их дебюте в детском возрасте могут рассматриваться как ювенильная склеродермия (ЮС).

СС сопровождается висцеритами, а ОС обычно характеризуется фиброзом кожи, подкожной клетчатки и мышц, в связи с чем по МКБ-10, их относят к разным рубрикам: СС – к болезням костно-мышечной системы и соединительной ткани (XIII класс, раздел «Системные поражения соединительной ткани»), а ОС – к болезням кожи и подкожной клетчатки (XII класс, раздел «Другие локализованные изменения соединительной ткани»).

Считается, что ОС не сопровождается развитием висцеральной патологии, хотя ее распространенные и генерализованные формы имеют много общего с СС и в литературе часто трактуются как прогрессирующий системный склероз. На протяжении многих десятилетий ОС изучалась в основном с дерматологических позиций и только в последние годы стала привлекать внимание терапевтов и педиатров, так как имеет признаки вероятного системного процесса. Ряд проведенных исследований свидетельствует о том, что для большинства пациентов с ОС характерны различные висцеральные нарушения, длительное время не распознающиеся клинически, однако, в их происхождении не исключается влияние перенесенных и сопутствующих заболеваний. У большинства больных провести качественное различие указанных изменений не представляется возможным и объясняется наличием "плавных переходов" от одной формы к другой, что является отражением мозаичности включения различных механизмов развития и прогрессирования болезни. Вместе с тем организационная принадлежность ОС по МКБ-10 к болезням кожи и подкожной клетчатки приводит к тому, что пациенты с ювенильной ОС длительное время находятся под наблюдением у дерматологов, выпадая из поля зрения интернистов и ревматологов. Это приводит к поздней диагностике системных форм заболевания, неадекватному лечению, терминологическим расхождениям в описании болезни и формулировке диагноза.

Несмотря на значительный прогресс в изучении склеродермии, ее диагностика, особенно ранняя, до настоящего времени для врачей представляет значительные трудности. Сложной и неразрешенной в полной мере остается также проблема лечения склеродермии, которая еще в большей степени усугубляется несвоевременной постановкой правильного диагноза. В этой связи возрастает роль ранней и дифференциальной диагностики, из-за отсутствия специфических лабораторных тестов, базирующейся на знании клинических проявлений склеродермии и других, сходных с ней ревматических заболеваний. Данные последних лет свидетельствуют о том, что у детей и подростков склеродермия стала встречаться значительно чаще. Одной из причин этого явления может быть изменение реактивности растущего организма с признаками повышенной чувствительности к разнообразным внешним и внутренним раздражителям на фоне возрастающих контактов с многочисленными бытовыми аллергенами, широким применением антибиотиков и других лекарственных средств, массовой иммунизацией населения. В связи с этим значительно расширился круг исследований по данной проблеме, выявлены особенности проявлений склеродермии в детском возрасте, называемой ювенильной склеродермией. Отличительной чертой ЮС является преимущественное формирование ограниченных форм заболевания, что может рассматриваться как отражение влияния возрастной реактивности на клинические проявления болезни. Установлено, что и ограниченная, и системная формы склеродермии у детей характеризуются значительным полиморфизмом клинических проявлений и вариабельностью характера течения.

Поражение микрососудов и нарушения микроциркуляции играют важнейшую роль в патогенезе склеродермии, определяя тяжесть состояния пациентов и прогноз заболевания в целом. Однако, факторы, непосредственно инициирующие поражение сосудов при склеродермии, не выявлены. Несмотря на достигнутые за последние годы успехи в изучении иммунных, микроциркуляторных расстройств, молекулярных основ фиброобразования, многие вопросы биохимических механизмов патологических нарушений при ЮС остаются неизученными.

Полиорганность и вариабельность клинических проявлений, многочисленность этиологических и патогенетических компонентов с развитием аутоиммунных и иммунокомплексных процессов выдвигает на первый план изучение органной патологии у детей на ранних этапах развития ЮС (СС и ОС). Приобретая хроническое, прогрессирующее течение, болезнь проявляет свои клинические признаки на протяжении многих лет. ЮС у детей и, особенно у подростков – это не только физические страдания, но и психологический дискомфорт, практически – тяжелый хронический стресс, так как в результате патологического процесса развиваются устойчивые дефекты кожных покровов. Особенно актуальными психологические проблемы становятся в подростковом и юношеском возрасте. Подростковый возраст – это

время физического, психического и социального развития, отличительной особенностью которого является выраженная перестройка эндокринной системы: усиливается гормональная функция гипоталамуса, гипофиза, щитовидной железы. Психо-эмоциональный дискомфорт и затянувшийся стресс, вызванные хроническим течением склеродермии, в конечном итоге приводит к развитию функциональных расстройств со стороны центральной нервной системы и эндокринной системы.

Так как между формами и клиническими вариантами течения ЮС, ее распространенностью, топической локализацией склеродермического процесса имеются существенные различия, можно предположить, что нарушения, лежащие в основе развития заболевания, также гетерогенны. Несмотря на наличие работ, посвященных склеродермии детского возраста, не все аспекты этой сложной и многогранной проблемы изучены. Современные проблемы ювенильной склеродермии заключаются в поздней диагностике и неадекватной терапии, отсутствии лабораторных маркеров, достоверно свидетельствующих о степени активности патологического процесса, отсутствии общепринятых рекомендаций по длительности базисной терапии, а также принципам реабилитационного и санаторно-курортного лечения.

Современные представления о причинах и механизмах развития ювенильной склеродермии у детей

Заболевание, характеризующееся «отвердением кожи», было известно в глубокой древности – оно упоминается в трудах Гиппократов, Галена, Аэтиуса и Плиния. В XVII веке появилось сообщение о болезни, при которой имеются очаги деревянистой плотности (Zacutus Lusitanus, 1643 г.). Carlo Curzio в 1753 г. описывает типичные клинические признаки склеродермии. Alibert в 1817 г. предложил для этого заболевания термин «carcinus eburneus» (carcinus – рак, ebur – слоновая кость). В 1845 г. Thirial впервые применил термин «склерема взрослых» (sclereme les adultes), а через 2 года Gintrac (1847 г.) опубликовал работу «Note sur la sclerodermie». Заболевание описывали под разными названиями Forget (sclerostenosis cutanea), Fuchs (cutis tensa chronica), Rasmussen (elephantiasis sclerosa), Wernicke (sclerema cutis cicatrice), Wilson (sclerosis telae cellulosaе et adiposae), Hallopeau (trophoneurosis disseminata), Besnier (dermatosclerosis). Термин «склеродермия» (Gintrac) был принят большинством авторов и широко используется в настоящее время. Raynaud (1862 г.) изучал «отвердение кожи конечностей», которое сопровождалось феноменом, названным позднее его именем. За ним последовал период, который расценивают как "дерматологический", и только в 40-х годах XX века, когда в связи с концепцией "коллагеновых болезней" американского патолога Пауля Клемперера с сотрудниками (Klemperer, Pollack, Baehr) началось интенсивное изучение висцеральной патологии при склеродермии, описаны её системный характер и «склеродермическая группа заболеваний» (СГЗ).

Эпидемиология склеродермии мало изучена. Среди взрослых распространенность склеродермии различается даже по отдельным

географическим зонам и этническим группам. Первичная заболеваемость широко варьирует и составляет от 0,6 до 19,0 на 1 миллион населения в год. Распространенность в различных странах составляет 240-290 случаев на 1 миллион населения. У женщин и девочек склеродермия возникает в 3-7 раз чаще, чем у лиц мужского пола. По некоторым данным в возрасте 15-44 лет (наиболее репродуктивный период) соотношение М : Ж соответствует 1:15, а соотношения 1:2-3 характерны в возрастной группе младше 14 лет и у пациентов старше 45 лет. Это свидетельствует об активном участии гормональных факторов в развитии склеродермии.

В возрасте до 20 лет СС дебютирует не более чем у 10% пациентов. Доля детей в возрасте до 16 лет среди пациентов с СС составляет менее 3%, а детей в возрасте до 10 лет – менее 2%. Первичная заболеваемость ЮСС составляет 0,05 случаев на 100 000 населения. Заболеваемость ОС у взрослых составляет 2,7 случаев на 100 000 населения, у детей – 1 случай на 100 000 населения. Различные формы ювенильной склеродермии составляют 0,3% в общей структуре дерматологической заболеваемости. Известно, что число ограниченных форм ЮС превышает системную ЮС как минимум в 5 раз. Среди детей со склеродермией 18% составляют дети с системной формой заболевания, 74% – с ограниченной и 8% с перекрестными синдромами. Распространенность ЮС в Республике Беларусь составляет примерно 3,35 на 100 000 детей. Ювенильная склеродермия у детей чаще начинается в дошкольном и младшем школьном возрасте.

Несмотря на значительный прогресс в изучении этиологии и патогенеза СС и ОС, пока остается много спорных и нерешенных вопросов при развитии патологического процесса в целом и конкретных нозологических форм ЮС.

Определенное значение в развитии склеродермии имеет генетическая предрасположенность, о чем свидетельствуют наличие семейных случаев и значительная частота хромосомных аномалий у больных. Носительство некоторых HLA-антигенов (A9, B8, Bw35, DR1, DR3, DR5, DR11, DR52) ассоциировано не с заболеванием в целом, а с синтезом определенных антител. Доказано участие многих иммунокомпетентных клеток в локальном и общем патогенезе заболевания, установлена их взаимосвязь с фибробластами. У пациентов с СС выявлено наличие различных иммунных и аутоиммунных реакций, в том числе обнаружение специфических антинуклеарных аутоантител. В частности – антицентромерных антител и антитопоизомераза-1 антител, анти-Scl-70 и -86, РНК-антител, а также антинейтрофильных цитоплазматических, антиэндотелиальных, антинуклеолярных аутоантител к различным компонентам соединительной ткани.

В последнее время различные формы ОС связывают с боррелиозной инфекцией, что подтверждается обнаружением в биоптатах кожи спирохеты *Borrelia Burgdorferi afzelii* и *garinii* и наличием специфических антител к боррелиям в крови больных. Ряд публикаций свидетельствует об участии в развитии распространенных и системных форм склеродермии вирусов

герпетической группы и ретровирусов. Есть предположение, что эти вирусы за счет молекулярной мимикрии играют роль в провокации болезни. Согласно вирусно-генетической гипотезе, трансплацентарная передача латентных «семейных» вирусов от матери детям в семьях часто симулирует наследственную природу заболевания. Медленная вирусная инфекция вызывает лишь минимальные морфологические изменения по типу дистрофических ангиопатий или скрытых сосудистых дисплазий, проявляющихся малыми аномалиями развития.

Наряду с ранее обсуждавшейся ролью инфекции, в последнее время особое внимание привлекает триггерное действие ряда химических агентов (промышленных, бытовых, алиментарных) и некоторых лекарственных средств, способствующих развитию индуцированных форм склеродермии. В последние годы описан ряд индуцированных склеродермоподобных синдромов, развивающихся, например, после употребления в пищу некачественного оливкового масла и пищевых добавок с L-триптофаном, а также при приеме препаратов, влияющих на обмен серотонина и эндогенное повышение его уровня, особенно у пациентов на фоне повышенного содержания ростовых факторов и тиреотропина, при длительном контакте с кремниевой пылью, силиконом и поливинилхлоридом.

Таким образом, генетическая предрасположенность и внутриутробные инфекции обеспечивают особый преморбидный фон, а неблагоприятные факторы внешней среды выступают в роли факторов, провоцирующих начало болезни или её обострение.

Установлено, что в основе характерного для склеродермического процесса склерозирования ткани, степень которого варьирует в широких пределах – от слабо выраженного до генерализованного фиброза, лежат гиперфункция фибробластов с усилением биосинтеза коллагена и других компонентов соединительной ткани, повышенное фибрилло- и фиброобразование, изменения соединительнотканного матрикса.

Выявлены антигенные свойства коллагеновых белков и гликозаминогликанов при системном склерозе, что проявляется наличием антител и клеточных иммунных реакций на коллаген и другие компоненты соединительной ткани. Выявлена связь антител со специфическими детерминантами коллагена I типа (интерстициального) и IV типа (коллаген базальных мембран), клеточные реакции к ламинину (преимущественно гликопротеидный компонент базальных мембран), позволяющие предполагать участие иммунных факторов в генезе сосудистых и висцеральных проявлений склеродермии. С иммунными реакциями на коллаген I, II и III типа, IgG, нативную ДНК, РНК и кардиолипиды связаны начальные проявления склеродермии, такие как поражение кожи, суставов, синдром Рейно и вовлечение в патологический процесс жизненно важных органов – легких, сердца, почек.

Не менее значимым звеном патогенеза склеродермии считают морфофункциональное поражение микроциркуляторного русла с пролиферацией и деструкцией эндотелия, утолщением стенки и сужением просвета сосудов, агрегацией форменных элементов, стазом, деформацией и редукцией капиллярной сети. Полиморфизм клинических проявлений склеродермии во многом связан именно с распространенными изменениями сосудов микроциркуляторного русла. Именно сосудистая патология определяет прогноз заболевания. Структурные изменения капилляров выявляют при широкопольной капилляроскопии на самых ранних стадиях болезни. Выявлена корреляция между морфологическими и функциональными изменениями системы микроциркуляции. Как возможные механизмы развития склеродермии обсуждаются также – патология рецепции вазоактивных субстанций на уровне клеточных мембран, дисбаланс между синтезом простаглицина и тромбосана А₂, дефект гистаминергической вазодилатационной системы, избыточная продукция или недостаточная инактивация гуморальных факторов, катехоламинов, серотонина, гистамина, кининов и др.

Агрегация клеточных элементов крови наряду с увеличением вязкости плазмы существенно изменяет кровоток в микроциркуляторном русле. У больных с СС установлены повышение содержания растворимых комплексов фибрин-мономера в сочетании с гипофункцией тромбоцитов и повышением уровня фактора 4 тромбоцитов, усиление агрегационных свойств тромбоцитов, увеличение вязкости крови, повышение концентрации фибриногена, увеличение тромбопластиновой активности крови.

Повреждение эндотелия сопровождается выделением антигена VIII фактора Виллебранда, который воздействует на тромбоциты, участвует в коагуляционном каскаде и рассматривается рядом авторов в качестве маркера сосудистого поражения. Поражение сосудистой стенки приводит к нарушению процессов вазоконстрикции и вазодилатации, однако, факторы, непосредственно отвечающие за поражение сосудов при склеродермии, окончательно не установлены. Наиболее вероятным считается участие иммунных и неиммунных механизмов. Среди неиммунных - главными медиаторами являются свободные кислородные радикалы. Поскольку эндотелиальные клетки вырабатывают мало каталазы, обладающей антирадикальными свойствами, они особенно чувствительны к повреждению. Ряд исследований подтверждает повышенную свободнорадикальную активность при СС.

Выдвинута гипотеза, согласно которой ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), как и антиген фактора Виллебранда, является маркером поражения эндотелия при склеродермии. Показано, что низкая концентрация АПФ приводит к повышению уровня брадикинина, который в свою очередь влияет на пролиферацию лимфоцитов, хемотаксис нейтрофилов и моноцитов, высвобождение в кровь цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли).

Фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) играет значительную роль в регуляции иммунного ответа и активации сосудистого эндотелия, участвует в регуляции метаболизма соединительной ткани путем модуляции функции фибробластов. У больных СС наблюдается системное и локальное повышение содержания ФНО- α , что способствует активному течению болезни и прогрессирующему поражению тканей.

Таким образом, в сложной цепочке причинно-следственных отношений, лежащих в основе развития склеродермии, каждое из рассматриваемых звеньев этой цепи связано между собой и является либо причиной, вызывающей развитие заболевания, либо условием, способствующим реализации причинно-значимых факторов, что в итоге приводит к манифестации болезни.

Наличие множества теорий патогенеза склеродермии подчеркивает сложность, взаимосвязанность и многообразие всех его звеньев. Это подтверждает необходимость дальнейшего изучения проблемы ЮС и поиск методов и средств профилактики и лечения.

Иммунологические и метаболические аспекты ювенильной склеродермии

Основное значение в патогенезе склеродермии играют иммунологические, эндокринные и обменные нарушения. Однако эти изменения у разных больных выражены в различной степени. Противоречия данных литературы, вероятно, обусловлены тем, что характер и выраженность иммунологических, эндокринных и обменных нарушений в значительной степени зависят от формы и характера течения заболевания.

Под влиянием длительного воздействия эндогенных и экзогенных факторов изменяется направленность иммунных реакций, что характеризуется дисфункцией гуморального и клеточного звеньев иммунитета, снижением активности хемотаксиса нейтрофилов и моноцитов, признаками вторичной иммунной недостаточности. Вероятно, патогенные факторы являются провоцирующими или пусковыми и способны вызывать изменения антигенных свойств собственных тканей, стимулировать синтез аутоантител, которые впоследствии повреждают сосудистую стенку. Так же, как практически при всех аутоиммунных заболеваниях, антигены, ответственные за инициацию аутоиммунного ответа при склеродермии пока остаются до конца не уточненными.

Многие авторы указывают на снижение абсолютного и относительного количества Т-л в периферической крови, что связано с повышенным притоком их в пораженные склеродермическим процессом участки кожи.

Изменения субпопуляций Т-лимфоцитов у детей и подростков с ювенильной склеродермией достаточно вариабельны. Установлен дисбаланс CD4⁺ (хелперно-индукторная субпопуляция Т-лимфоцитов) и CD8⁺ (супрессорно-цитотоксическая субпопуляция Т-лимфоцитов) за счет снижения в основном CD8⁺, что приводит к увеличению соотношения CD4⁺/CD8⁺. Установлено, что активность различных субпопуляций хелперных лимфоцитов

существенно изменяется при склеродермии, хотя окончательно не установлено, является это причиной или следствием иммунопатологического процесса при данной патологии. Установлено, что при недостаточной активности Т-цитотоксических клеток при ЮС, значительно прогрессирует аутоиммунное воспаление. Как показали многочисленные клинико-иммунологические исследования, содержание в крови антигенсвязывающих лимфоцитов, реагирующих с тканевыми антигенами, находится в обратной зависимости с количеством Т-супрессоров: чем меньше Т-супрессоров - тем выше интенсивность аутоиммунного процесса.

Повышение содержания ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, растворимых рецепторов ИЛ-2 у больных ОС свидетельствует об активации клеточного иммунитета. Установлено, что медиаторы, такие как TGF-R (трансформирующий фактор роста R), PDGF (фактор роста произвольных тромбоцитов), CTGF (фактор роста соединительной ткани), TNF- α (фактор некроза опухоли α), интерлейкин-1 – являются потенциальными участниками патогенеза склеродермии и при высвобождении в ткани изменяют функцию фибробластов.

Для пациентов с СС характерно нарушение функции фагоцитоза, тенденция к снижению фагоцитарной активности лейкоцитов и снижение уровня комплемента в сыворотке крови.

Наряду с измененными показателями клеточного иммунитета у больных склеродермией отмечена дисфункция гуморального звена иммунитета. Установлено повышение количества В-лимфоцитов в периферической крови, гиперпродукция иммуноглобулинов и повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов.

По результатам наших исследований у детей как с системным склерозом, так и с ограниченной склеродермией выявлены (в сравнении со здоровыми) увеличение относительного количества Т- и В-лимфоцитов, перераспределение иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов за счет снижения количества CD⁸⁺-клеток на фоне нормального или повышенного количества CD⁴⁺-клеток, повышение индекса иммуносупрессии, гиперпродукция IgG и IgM. Наличие аналогичных сдвигов в иммунном статусе детей и подростков с системным склерозом и ограниченной склеродермией позволяет предполагать некоторую патогенетическую общность иммуновоспалительного процесса при этих заболеваниях.

Выделены различные виды лимфокинов, стимулирующих пролиферацию фибробластов, синтез коллагена и гликозаминогликанов. Обсуждается роль рецепторных лигандных систем, в частности трансформирующего фактора роста В, и других факторов, обладающих полипотентными свойствами. Представляют интерес обнаруженные на лимфоцитах больных СС антитела к ядерным антигенам эндотелия, что может явиться следствием имеющегося поражения микроциркуляторного русла. Обсуждается интегральная роль мононуклеаров дермы в патогенезе заболевания, кумуляцию которых в инфильтрате можно представить как ответ на тканевое повреждение,

обуславливающее взаимодействие иммунных клеток с фибробластами. На поверхности периферических клеток – мононуклеарах обнаружено увеличение протоонкогенной экспрессии.

Таким образом, у пациентов, страдающих склеродермией, отмечаются существенные нарушения со стороны иммунных показателей. Однако эти изменения у разных больных выражены по-разному. Противоречия данных литературы, вероятно, обусловлены тем, что характер и выраженность иммунологических сдвигов в значительной степени зависят от продолжительности течения заболевания в целом, а также от степени поражения сосудов индивидуально.

Известно, что гиперпродукция цитокинов ведет к развитию системной воспалительной реакции и может служить причиной развития ряда аутоиммунных заболеваний, в частности, системных заболеваний соединительной ткани. На уровне организма цитокины осуществляют связь между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами и служат для их вовлечения в организацию и регуляцию защитных реакций. В рамках иммунной системы цитокины осуществляют взаимосвязь между неспецифическими защитными реакциями и специфическим иммунитетом, действуя в обоих направлениях.

Цитокины в первую очередь регулируют развитие местных защитных реакций в тканях с участием различных типов клеток крови, эндотелия, соединительной ткани и эпителиев. Защита на местном уровне развивается путем формирования типичной воспалительной реакции с ее классическими проявлениями: развитием отека, покраснением, появлением болевого синдрома и нарушением функции. Воспаление развивается в ответ на повреждение и проникновение в ткани патогенов при участии провоспалительных цитокинов, к которым относятся интерлейкин-1, фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α), интерлейкин-6, хемокины и некоторые другие цитокины.

Перечисленные цитокины синтезируются в очаге воспаления главным образом макрофагальными клетками, активированными компонентами клеточной стенки патогенов, а также в ответ на повреждение тканей. Они вызывают активацию эндотелия, приводящую к увеличению проницаемости, повышению экспрессии адгезионных молекул и усилению прокоагулянтной активности. При этом происходит выброс низкомолекулярных медиаторов воспаления, таких, как гистамин, простагландины и др., ответственных за развитие воспалительной реакции в полном объеме. Хемокины усиливают направленную миграцию лейкоцитов в очаг воспаления и вместе с другими цитокинами увеличивают их функциональную активность: фагоцитоз и продукцию кислородных радикалов, направленную на элиминацию патогенна. Одновременно провоспалительные цитокины активируют метаболизм соединительной ткани, стимулируют пролиферацию фибробластов и клеток эпителия, что чрезвычайно важно для заживления повреждения и восстановления целостности ткани.

Хотя почти все цитокины участвуют в воспалительном процессе при системных аутоиммунных заболеваниях, некоторые из них, такие, как: интерлейкин-1b, ФНО- α , интерлейкин-6, и ИФН- γ - играют наиболее важную роль в патогенезе ревматоидного артрита (РА) и системной красной волчанки (СКВ). Содержание этих цитокинов при ЮС изучено недостаточно. В литературе существуют различные мнения о преобладании того или иного типа цитокинов - продуктов Т-хелперов 1 или 2-го типов (Th1 и Th2) при системных аутоиммунных заболеваниях. Отчасти это многообразие мнений и данных обусловлено тем, что разные исследователи изучали пациентов на различных этапах развития заболевания. Кроме того, большая часть исследований посвящена изучению выработки цитокинов непосредственно в месте поражения. Изучение уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови позволяет судить о совокупной активности лимфоидных клеток-продуцентов и моноцитов/макрофагов, а также клеток эндотелия и ряда других, чьи функции активизируются при аутоиммунном процессе. В свете вышесказанного определение уровня ФНО- α в крови у пациентов с ЮС важно как в плане углубленного изучения патогенеза этого заболевания, так и для определения степени активности аутоиммунного процесса, а, значит, и эффективности проводимого лечения.

Поражение мелких сосудов и нарушения микроциркуляции играют исключительно важнейшую роль в патогенезе склеродермии. Сосуды являются ареной развития патологического процесса с пролиферацией и деструкцией эндотелия, утолщением стенки и сужением просвета микрососудов, адгезией и агрегацией форменных элементов крови, стазом, деформацией и редукцией капиллярной сети. Однако генез склеродермической васкулопатии, механизмы повреждения сосудов микроциркуляторного русла изучены недостаточно и являются в настоящее время областью активных исследований. В последние годы появились убедительные данные о том, что практически все ревматические заболевания являются факторами риска развития быстро прогрессирующего атеросклероза, особенно у пациентов, длительно принимающих глюкокортикостероиды. Особое внимание уделяется изучению "иммуновоспалительного" компонента патогенеза атеросклероза. Атерогенный профиль липидных сдвигов, лежащий в основе развития и прогрессирования сосудистых нарушений, характерен для больных системной красной волчанкой и ревматоидным артритом, причем независимо от возраста пациентов. Установлены повышенные уровни триглицеридов, свободного холестерина, общих липидов и общих фосфолипидов, дислипидотеинемия у взрослых пациентов с СС и с СКВ. У детей со склеродермией подобные исследования не проводились. Несмотря на значительные успехи в изучении патогенеза склеродермии у взрослых, многие вопросы биохимических механизмов патологических нарушений остаются неизученными.

Классификация системного склероза (Н.Г. Гусева 1993, 1997)

Клинические формы
Диффузная Лимитированная <i>Overlap-синдром: СС-ЮРА, СС-ПМ/ДМ и др.</i> Ювенильная Висцеральная
Течение
Острое, быстро прогрессирующее Подострое, умеренно прогрессирующее Хроническое, медленно прогрессирующее
Стадии
I - начальная II-генерализованная III - поздняя (терминальная)

Диагностические признаки системного склероза

Основные	Дополнительные
Склеродермическое поражение кожи Синдром Рейно, дигитальные язвочки или рубчики Суставно-мышечный синдром (с контрактурами) Остеолиз Кальциноз Базальный пневмофиброз Крупноочаговый кардиосклероз Склеродермическое поражение пищеварительного тракта Острая склеродермическая нефропатия Наличие специфичных антинуклеарных (антиго-изомеразных анти-Scl-70 и антицентромерных) антител Капилляроскопические признаки СС по данным широкопольной капилляроскопии	Гиперпигментация кожи Телеангиэктазии Трофические нарушения Артралгии Миалгии Полимиозит Полисерозит (чаще адгезивный) Хроническая нефропатия Тригеминит, полиневрит Потеря массы тела (более 10 кг) Увеличение СОЭ (более 20 мм/ч) Гипергаммаглобулинемия (> 23%) Ревматоидный фактор (+) Антитела к ДНК или антинуклеарный фактор

Наличие любых трех основных признаков или сочетание одного из основных (если таковыми являются склеродермическое поражение кожи, остеолит ногтевых фаланг или характерные изменения пищеварительного тракта) с тремя и более дополнительными признаками считается достаточным для установления высоко достоверного диагноза системного склероза.

Классификация ограниченной склеродермии (С.И. Довжанский 1979)

Бляшечная форма с вариантами (разновидностями)
индуративно-атрофическая (Вильсона) поверхностная "сиреневая" (Гужеро) или <i>морфеа</i> (morphea) келлоидоподобная узловатая, глубокая буллёзная, эрозивно-язвенная генерализованная
Линейная форма (полосовидная)
саблевидная лентовидная зостериформная кольцевидная
Склероатрофический лишай (САЛ) Цумбуша (болезнь белых пятен, каплевидная склеродермия)
Идиопатическая атрофодермия Пазини-Пьерини

Классификация ювенильной системной склеродермии не разработана, поэтому используют классификацию, разработанную для взрослых пациентов.

Выделяют следующие клинические формы ювенильной системной склеродермии:

Пресклеродермия. Может быть диагностирована у ребёнка с синдромом Рейно при наличии специфических антител – Scl-70, антител к центромере (в последующем в большинстве случаев развивается ювенильная системная склеродермия).

Системная склеродермия с диффузным поражением кожи (диффузная форма) – быстро прогрессирующее распространённое поражение кожи проксимальных и дистальных отделов конечностей, лица, туловища и раннее поражение (в течение первого года) внутренних органов, выявление антител к топоизомеразе I (Scl-70).

Системная склеродермия с лимитированным поражением кожи (акросклеротическая форма) – длительный изолированный синдром Рейно, который предшествует ограниченному поражению кожи дистальных отделов предплечий и кистей, голеней и стоп, поздние висцеральные изменения, выявление антител к центромере. Особенность ювенильной системной склеродермии – атипичный кожный синдром в виде очагового или линейного (по гемитипу) поражения кожи, который не является классическим акросклеротическим вариантом.

Склеродермия без склеродермы – висцеральные формы, при которых в клинической картине преобладает поражение внутренних органов и синдром Рейно, а изменения кожи минимальны или отсутствуют.

Перекрёстные формы – сочетание признаков системной склеродермии и других системных заболеваний соединительной ткани или ювенильного ревматоидного артрита.

Итак, ювенильная системная склеродермия представляет собой хроническое заболевание из группы системных заболеваний соединительной ткани, развивающееся в возрасте до 16 лет и характеризующееся прогрессирующими фиброзно-склеротическими изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов и вазоспастическими реакциями по типу синдрома Рейно. Ювенильная склеродермия с дебютом заболевания до 16 лет при несомненной схожести с клинической картиной системного склероза у взрослых отличается рядом признаков:

- кожный синдром нередко представлен атипичными вариантами – преимущественно очаговое или линейное поражение кожи, гемиформы;
- наличие единичных случаев диффузной индурации кожи;
- более частое развитие гипер- и депигментации;
- стертый синдром Рейно, встречается реже;
- специфические для СС иммунологические маркёры (антитопоизомеразные Scl-70 и антицентромерные антитела) выявляются реже;
- суставной синдром характеризуется развитием контрактур, в том числе крупных суставов, и аномалиями развития конечностей (особенно при гемиформах);
- остеолит выявляется в 2 раза реже;
- относительно скудная висцеральная патология с преобладанием функциональных нарушений;
- преимущественно хроническое течение с прогностически благоприятным течением;
- возможность развития overlap-синдрома у заболевших в подростковом возрасте по типу СС-ювенильный ревматоидный артрит, СС-полимиозит.

Выделяют 3 варианта течения ювенильной системной склеродермии (острое, подострое и хроническое) и 3 степени активности заболевания: I – минимальная, II – умеренная и III – максимальная. В большинстве случаев ювенильной склеродермии заболевание имеет хронический характер течения. Определение степени активности системной склеродермии носит условный характер и основано на клинических данных – выраженности клинических симптомов, распространённости поражения и скорости прогрессирования заболевания.

В дебюте ювенильной системной склеродермии у детей можно продолжительно наблюдать изолированный синдром Рейно. Отмечают потерю массы тела, слабость, снижение толерантности к физической нагрузке.

Кожный синдром наблюдают практически у всех детей. Он играет ведущую роль в точной диагностике. Известно, что в детском возрасте чаще встречается очаговая форма поражения кожи – изолированная или с признаками системности, а типичная системная склеродермия – лимитированная или диффузная – реже.

В зависимости от распространённости и характера поражения выделяют несколько вариантов кожного синдрома при системной склеродермии у детей.

Системная склеродермия с диффузным поражением кожи – быстрое тотальное индуративное поражение кожного покрова. При поражении кожи туловища у детей может появиться ощущение «корсета» или «панциря», в некоторых случаях ограничивающее экскурсию грудной клетки.

При *акросклеротическом варианте системной склеродермии* в первую очередь поражаются дистальные отделы конечностей (кисти рук, реже стопы). Пальцы вследствие отёка и индукции становятся плотными и их трудно сжать в кулак (склеродактилия), формируются контрактуры, кисти приобретают вид «когтистой лапы». Характерен синдром Рейно с нарушением трофики концевых фаланг пальцев рук и ног, развитием дигитальных рубчиков и пренекрозов у 1/3 больных. Типичные склеродермические изменения кожи лица приводят к выпадению ресниц, бровей, возникают маскообразность лица, гипомимия; истончаются ушные раковины, нос («птичий нос»), губы, затруднено открывание рта.

Проксимальная форма системной склеродермии – поражение кожи туловища и проксимальных отделов конечностей выше пястных и плюсневых суставов.

Гемисклеродермия – поражение одной конечности и одностороннее поражение туловища и одноимённых конечностей, иногда с распространением области поражения на кожу шеи и половины лица. Глубокие трофические нарушения в области поражения – нередко причина уменьшения объёма конечности и нарушения её роста, приводящие к инвалидизации ребёнка.

Атипичная форма системной склеродермии – стёртое или очаговое поражение кожи.

Акросклеротическому варианту системной склеродермии свойственно образование мелких кальцинатов в мягких тканях, особенно часто в периартикулярных областях (на пальцах, в области локтевых и коленных суставов и др.), подвергающихся травматизации. Подкожный кальциноз, или синдром Тибьерже-Вейссенбаха обнаруживается у 8% больных диффузной СС.

Кальциноз (С) в сочетании с синдромом Рейно (R), нарушением моторики пищевода (Е), склеродактилией (S) и телеангиэктазиями (Т) свойствен особой форме системной склеродермии – CREST-синдрому.

По нашим наблюдениям, несмотря на системный характер заболевания в целом, у 46% детей с СС отмечалось очаговое поражение кожи; лимитированная форма заболевания (вовлечение в патологический процесс кожи только кистей и/или лица) имела у 42% детей с СС, а диффузная форма СС наблюдалась у 12% детей. В большинстве случаев ОС встречается бляшечная склеродермия, которая включает различные формы: овальные и полосовидные, очаговые и распространенные (от 6 и более отдельных бляшечных или полосовидных очагов, которые сливаются между собой и могут поражать значительную часть туловища и/или конечностей с различной

степенью поражения подлежащих тканей). Несколько реже наблюдается линейная склеродермия, при которой очаги располагаются на конечностях по ходу сосудисто-нервного пучка, могут распространяться вглубь подкожной клетчатки, затрагивать фасции, мышцы и кости, оставляя после себя укорочение сухожилий, нарушение роста пораженной конечности. При локализации линейных очагов на волосистой части головы с постепенным распространением на кожу лба, спинку носа и подбородок говорят о саблевидной склеродермии. При локализации очага на конечности склеродермический процесс нередко носил бляшечно-полосовидный и распространенный характер с нарушением функции конечности.

При морфологическом исследовании кожных биоптатов у детей и подростков с СС и ОС отмечаются однотипные гистопатологические изменения: в *стадии плотного отёка* – атрофия эпидермиса и придатков кожи (волосяных фолликулов, сальных и потовых желез), сглаженность сосочков и утолщение дермы с признаками мукоидного и фибриноидного набухания, умеренные экссудативно-пролиферативные клеточные реакции; в *стадии индурации (склероза)* – нарастают дистрофические и атрофические изменения в эпидермисе, склероз сетчатого слоя дермы, редукция сосудистого русла со склерозом и облитерацией просвета сосудов; в *стадии атрофии* – полная атрофия эпидермиса, сосочкового слоя дермы, выраженный склероз.

В повседневной клинической практике большое значение придается определению кожного счета. Для оценки выраженности кожных изменений (индурации) широко используется модифицированный счет Rodnan G. P. Метод принят и распространен в мире для характеристики пациентов с СС в практических и научных исследованиях, используется для оценки динамики и течения заболевания, для изучения клинической эффективности лекарств.

При пальпации определяется толщина кожной складки в 17 анатомических областях тела; выявляемая степень индурации градуирована по 0-3 балльной шкале, где: 0 – отсутствие изменений, 1 – незначительное уплотнение кожи (кожа легко собирается в складку), 2 – умеренное уплотнение кожи (кожа с трудом собирается в складку), 3 – выраженное уплотнение кожи («доскообразная»).

Сумма выявленных показателей составляет общий «кожный» счет. Диапазон счета может варьировать от 0 (когда нет уплотнения кожи) до 51 балла (максимальный балл во всех 17 областях). Схематично эти области включают правые и левые пальцы кистей, тыльная поверхность кистей, предплечья, плечи, бедра, голени, стопы, лицо, передняя поверхность грудной клетки, живот. В настоящее время данная методика является самой простой с точки зрения исполнения и динамической оценки кожного синдрома у пациентов с СС.

Конституциональные симптомы, такие как субфебрильная лихорадка, слабость, повышенная утомляемость, потеря веса наблюдались по нашим данным в дебюте системного склероза у 16,7% больных. Задержка физического

развития отмечена у 12,5% пациентов с СС. Лимфаденопатия была выражена незначительно – увеличенные лимфоузлы отдельных групп определялись у 16,7% пациентов с СС. Синдром Шегрена был обнаружен у 8,3% больных СС.

Известно, что синдром Рейно является одним из ранних признаков системного склероза. Синдром Рейно представляет собой феномен трёхфазного изменения цвета кожи пальцев рук, реже рук и ног (в отдельных случаях кончика носа, губ, кончика языка, ушных раковин), обусловленный симметричным пароксизмальным вазоспазмом. В первой фазе отмечается побледнение кожи, возникает чувство похолодания или онемения; во второй фазе развивается цианоз, а в третьей – покраснение пальцев с ощущением жара, «ползания мурашек», болезненности. При длительно сохраняющемся синдроме Рейно нарастает фиброз, отмечается уменьшение объёма концевых фаланг пальцев, возможно появление язв на их кончиках с последующим рубцеванием, а в отдельных случаях – развитие гангрены.

Среди наших пациентов с СС синдром Рейно отмечался у 58,3% детей. У пациентов с очаговым поражением кожи при СС наблюдалось преимущественно стертое течение синдрома Рейно: характерные приступы вазоспазма отсутствовали, но имелись повышенная зябкость кистей, чувствительность их к холоду, акроцианоз. При типичной лимитированной форме СС вазоспастические реакции были ярко выражены. Среди детей с ОС синдром Рейно выявлен у 7,3% пациентов. Телеангиэктазии отмечались у 25% детей с СС и у 9,7% пациентов с ОС.

Опорно-двигательный аппарат страдает у 50-70% больных ювенильной системной склеродермией, в большинстве случаев характерно симметричное полиартикулярное поражение. Дети жалуются на боли в суставах, ощущение «хруста», нарастающее ограничение движений в мелких суставах кистей (иногда стоп), а также лучезапястных, локтевых, голеностопных и коленных суставах. Нередко развиваются нарушения походки, трудности в самообслуживании, при письме. Первоначально отмечают умеренные экссудативные изменения суставов. Наиболее характерен псевдоартрит – изменение конфигурации суставов и формирование контрактур вследствие фиброзно-склеротического процесса в периартикулярных тканях. Вследствие трофических нарушений возможно развитие остеолита ногтевых фаланг пальцев с их укорочением и деформацией. Развивается склеродактилия – уплотнение кожи и подлежащих тканей пальцев, истончение и укорочение концевых фаланг рук, реже ног. Проявляется примерно у 37% пациентов с ювенильной системной склеродермией. В случае локализации склеродермического очага на лице и голове по типу «удар саблей» формируются выраженные костные деформации лицевого черепа с западением и истончением кости, гемиатрофия зубочелюстного аппарата с развитием грубых функциональных и косметических дефектов.

По нашим наблюдениям наиболее частым проявлением суставного синдрома были полиартралгии у 50% больных СС и у 19,5% детей с ОС.

Артриты с умеренно выраженной воспалительной реакцией выявлены у 33,3% человек с СС. Поражение периартикулярных тканей с формированием контрактур отмечено у 16,7% пациентов с СС. Поражения костной ткани рентгенологически (дистальный остеопороз, сужение суставных щелей, сглаженность фаланг, деформации и подвывихи межфаланговых суставов) диагностированы в 20,8% случаев СС. Характерные для системного склероза поражения костного аппарата в виде остеолиза не отмечены ни в одном наблюдении, а отложения кальция в мягких тканях (кальциноз) выявлены у 8,3% детей с СС.

В начальном периоде отмечают умеренные миалгии в среднем у 30% больных. В некоторых случаях развивается полимиозит (преимущественно проксимальных мышц) с умеренным снижением мышечной силы, болезненностью при пальпации, повышением КФК, изменениями на электромиографии. Иногда развивается атрофия мышц. При морфологическом исследовании биоптатов мышц выявляются дистрофия и склероз мышечных волокон, истончение рабдомиоцитов, лимфоплазмочитарная инфильтрация в стенках сосудов.

По данным наших исследований поражение мышц по типу полимиозита отмечено у 33,3% детей с системным склерозом. При патоморфологическом исследовании биоптатов мышц выявлены дистрофия и склероз мышечных волокон, истончение рабдомиоцитов, лимфоплазмочитарная инфильтрация в стенках сосудов. У 41,7% человек с СС отмечены миалгии.

У большинства детей склеродермический процесс сопровождается патологией различных органов и систем организма, при этом клиническая картина висцеритов, как правило, слабо выражена или отсутствует, а диагностируются эти нарушения при инструментальном обследовании.

Основа лёгочной патологии – интерстициальное поражение лёгких (диффузный альвеолярный, интерстициальный и перибронхиальный фиброз), развивается у 28-40% больных ювенильной системной склеродермией. Утолщение стенок альвеол, снижение их эластичности, разрыв альвеолярных перегородок приводит к образованию кистоподобных полостей и очагов буллёзной эмфиземы. Фиброз сначала развивается в базальных отделах, затем становится диффузным, формируется «сотовое лёгкое». Особенность пневмофиброза – поражение сосудов с развитием лёгочной гипертензии (вторичная лёгочная гипертензия), однако формирование лёгочной гипертензии возможно и при отсутствии пневмосклероза (первичная лёгочная гипертензия). У детей лёгочную гипертензию встречают редко, лишь у 7% больных, и считают неблагоприятным прогностическим признаком.

Сухой кашель, одышка при физической нагрузке свидетельствуют о поражении лёгких. Клинические проявления лёгочного процесса у детей часто отсутствуют, изменения обнаруживают лишь при инструментальном обследовании. По нашим данным, при рентгенологическом исследовании бронхолегочной системы у 60% детей с ОС и у 70% детей с СС выявлены

следующие изменения: симметричное усиление и деформация легочного рисунка с мелкоячеистым строением в базальных отделах, двусторонние сетчатые или линейно-нодулярные тени, наиболее выраженные в базальных участках лёгких, иногда общий «мутный» фон, множественные поперечные сечения сосудов в прикорневых зонах, расцениваемые как легочной васкулит. Большое значение для оценки состояния лёгких имеет компьютерная томография с высоким разрешением, которая позволяет обнаружить начальные изменения в лёгких, симптом «матового стекла».

Функция внешнего дыхания нарушается раньше появления рентгенологических признаков. Снижаются жизненная ёмкость лёгких и диффузионная способность, в поздней стадии – нарушения по рестриктивному типу.

Поражение сердца встречается у детей не часто, на начальных стадиях заболевания у 8% больных, возрастая при увеличении длительности болезни. Изменения связаны с фиброзированием миокарда, эндокарда и перикарда.

Почки при системной склеродермии поражаются у детей редко. Хроническую склеродермическую нефропатию выявляют у 5% больных. Она характеризуется следовой протеинурией или минимальным мочевым синдромом. Иногда отмечают нефритоподобные изменения, сопровождающиеся нарушением функций почек и повышением артериального давления.

Истинная «склеродермическая почка» (склеродермический почечный криз) встречается у менее 1% больных. Клинически проявляется быстрым нарастанием протеинурии, злокачественной артериальной гипертензии и быстро прогрессирующей почечной недостаточностью как результат поражения интерлобулярных и малых кортикальных артериол с развитием ишемических некрозов.

В диагностическом и прогностическом отношении одним из наиболее важных является характер поражений органов пищеварения при системном склерозе. По результатам большинства исследований установлено, что нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта имеют место у 90% взрослых пациентов с СС. А у пациентов с ОС эта проблема практически не изучалась. Однако этот вопрос имеет важное значение как с позиций выяснения самой возможности вовлечения в склеродермический процесс желудочно-кишечного тракта при ОС, так и для изучения специфичности и дифференцирования выявленных изменений с признаками поражения органов пищеварения у больных СС.

По данным литературы, в 56-80 % случаев заболевания СС у детей имеет место поражение желудочно-кишечного тракта. Однако до настоящего времени не сложилось единого представления о сроках возникновения, частоте, характере и распространенности изменений, выявляемых в органах пищеварения, нет общей точки зрения и по поводу самой сущности патологического процесса в желудочно-кишечном тракте при склеродермии.

Вместе с тем морфологическое и гистологическое изучение, проводившееся в основном при тяжелых формах прогрессирующего системного склероза на секционном материале, позволяет считать, что в основе поражений желудочно-кишечного тракта лежат изменения, подобные тем, которые обнаруживаются и в других органах у больных СС.

В патологический процесс могут вовлекаться все отделы пищеварительного тракта, но чаще поражаются пищевод и тонкий кишечник в силу анатомических особенностей этих органов. Изменения затрагивают в основном мышечный слой, где фиброзно-измененная соединительная ткань разрастается между мышечными пучками с последующей дегенерацией и атрофией гладких мышц, иногда с полным замещением их фиброзной тканью.

Поражение желудочно-кишечного тракта наблюдается у 40-80% детей с ювенильной склеродермией, проявляется затруднением проглатывания пищи, диспепсическими расстройствами, потерей массы тела.

Наиболее часто на ранних стадиях болезни в процесс вовлекается пищевод. Наблюдают нарушения прохождения пищи по пищеводу, что может сопровождаться болью, отрыжкой, необходимостью запивать еду большим количеством жидкости. При эзофагогастродуоденоскопии диагностируют гастроэзофагеальный рефлюкс и признаки эзофагита иногда с образованием эрозий и язв. При поражении желудка и кишечника нарушается переваривание и всасывание пищи. Больные отмечают боли в животе, тошноту, рвоту, метеоризм, диарею или запоры.

Изменения в желудке при СС встречаются реже поражений пищевода. Они заключаются в развитии гладкомышечной атрофии или подслизистого фиброза, что проявляется нарушением опорожнения желудка, частой рвотой, ощущением полноты после приема пищи. Психо-эмоциональные расстройства также могут привести к появлению (усилению) интенсивности и большей частоты возникновения диспепсических расстройств у больных СС и ОС. Возможно, это объясняется определенной связью между изменениями психо-эмоционального состояния пациентов и реакцией их секреторного и моторного аппарата желудка на стрессовые воздействия.

У больных СС нередко в патологический процесс вовлекается печень, что обусловлено разрастанием соединительной ткани в строме, сосудах и капсуле печени и развитием дистрофических процессов в паренхиме. При этом отмечаются гиперпротеинемия, гипергаммаглобулинемия, гипоальбуминемия.

Состояние поджелудочной железы при склеродермии мало изучено у взрослых и практически не изучалось у детей и подростков. Следует отметить, что длительно существующий дуоденостаз, а нередко – длительная поддерживающая кортикостероидная терапия способствуют поражению поджелудочной железы у больных СС, что может развиваться также и самостоятельно в результате поражения сосудистой системы по типу облитерирующего эндартериолита и дезорганизации соединительной ткани с

преобладанием фиброзно-склеротических изменений, характерных для системного склероза.

До 2007 года для диагностики ювенильной системной склеродермии не существовало отдельных диагностических критериев. Для постановки диагноза использовали критерии Американского общества ревматологов (American College of Rheumatology – ACR), а позднее – по критериям LeRoy. Ни один из этих критериев не был подтвержден в проспективных исследованиях для применения у детей. В 2007 г. были предложены новые диагностические критерии ювенильной системной склеродермии. Их одобрили Европейское общество детских ревматологов (Pediatric Rheumatology European Society – PReS), ACR и Европейская лига по проблемам ревматизма (European League Against Rheumatism – EULAR).

Для установления диагноза необходимо наличие одного большого и, по крайней мере, двух малых критериев.

«Большой» критерий:

склероз/индурация кожи.

«Малые» критерии:

Кожные:

склеродактилия (симметричное утолщение, уплотнение и индурация кожи пальцев).

Сосудистые:

синдром Рейно.

изменения капилляров ногтевого ложа по данным капилляроскопии;

дигитальные язвы.

Гастроинтестинальные:

дисфагия;

гастроэзофагеальный рефлюкс.

Почечные:

почечный криз;

появление артериальной гипертензии.

Кардиальные:

аритмия;

сердечная недостаточность.

Лёгочные:

лёгочный фиброз (по данным КТ и рентгенографии);

нарушение диффузии лёгких;

лёгочная гипертензия.

Скелетно-мышечные:

сгибательные сухожильные контрактуры;

артрит;

миозит.

Неврологические:

нейропатия;
синдром карпального канала.

Серологические:

антинуклеарный фактор (АНФ);
специфические антитела (Scl-70, антицентромерные, РМ-Scl).

Лабораторные исследования при ювенильной склеродермии имеют относительное диагностическое значение, но помогают оценить степень активности, функциональное состояние некоторых внутренних органов. Содержание сывороточного иммуноглобулина G повышено у 30% детей, С-реактивного белка – у 13% пациентов с ювенильной системной склеродермией; ревматоидный фактор выявляют у 20% детей с ювенильной системной склеродермией, АНФ – у 80% пациентов, что свидетельствует об активности заболевания и нередко определяет выбор более агрессивной терапии.

Специфические для прогрессирующего системного склероза антитела – Scl-70 (антитопоизомеразные) выявляют примерно у 20-30% детей с ювенильной системной склеродермией, чаще при диффузной форме заболевания, антицентромерные антитела – примерно у 7% детей при лимитированной форме ювенильной системной склеродермии.

Широкопольная капилляроскопия ногтевого ложа выявляет характерные для системной склеродермии признаки – дилатацию капилляров, их редукцию с образованием аваскулярных полей, появление кустовидных капилляров. Проблемой проведения капилляроскопии у детей являются изменения капилляров, которые протекают иначе в сравнении со взрослыми.

Лечение детей с ювенильной склеродермией

Склеродермию можно отнести к группе поистине «сиротских» болезней, поскольку все попытки создания лекарственных препаратов для её лечения не увенчались успехом. В начале 2006 г. под эгидой EULAR была создана исследовательская группа по системному склерозу (EUSTAR), одной из задач которой стало создание современных рекомендаций по лечению этого заболевания. Финальная версия рекомендаций опубликована в майском номере журнала «Annals of Rheumatic Diseases» в 2009 году. До настоящего времени не проводилось каких-либо контрольных исследований в отношении лечения пациентов с ювенильной системной склеродермией, поэтому все методы лечения основываются на результатах, полученных у взрослых. Однако многие лекарственные средства, которые используются у взрослых пациентов, не применяли у детей, и соответственно, дозировка и реакция на лечение неизвестны.

Терапию ювенильной склеродермии следует назначать индивидуально, учитывать при этом клиническую форму и течение заболевания, характер и степень ишемических и висцеральных поражений.

Основная цель лечения – замедлить прогрессирование болезни, достичь стабилизации процесса, а затем и регресса клинической картины. В настоящее

время подтверждены своевременность, патогенетическая обоснованность, комплексность, дифференцированность, длительность и этапность лечения, позволяющие получить эффект у большинства больных склеродермией, сохранить частичную трудоспособность. Лечение склеродермии должно быть направлено на решение следующих задач: ликвидацию системного и локального иммунного воспаления, нормализацию микроциркуляции и других сосудистых расстройств, подавление процессов фиброобразования и избыточного отложения коллагена, восстановление нарушенных функций организма. Исходя из этого основными целями терапевтического воздействия служат воздействие на иммунную систему, сосудистый эндотелий и фибробласты.

С учетом патогенеза заболевания основными лекарственными средствами и методами лечения являются:

1. Препараты, обладающие преимущественно антифиброзным действием (D-пеницилламин, диуцифон, мадекассол, колхицин, лидаза, унитиол и др.).
2. Препараты, воздействующие на микроциркуляцию (вазодилататоры, дезагреганты, ангиопротекторы и др.).
3. Противовоспалительные и иммунодепрессивные средства (глюкокортикостероиды, цитостатики и др.).
4. Экстракорпоральные методы лечения (плазмаферез, гемосорбция и др.).
5. Локальная терапия.
6. Бальнео- и физиотерапия, ЛФК, массаж и др.
7. Лечение патологии со стороны внутренних органов и систем: ЖКТ, сердечно-сосудистая система, почки, гепатобилиарные нарушения и др.
8. Психотерапевтическая коррекция и помощь психолога.
9. При необходимости консультация и обследование у смежных специалистов: невролога, эндокринолога, дерматолога и др.

Антифиброзная терапия. Среди антифиброзных средств до настоящего времени препаратом выбора является *D-пеницилламин (купренил)* – продукт гидролиза бензилпенициллина. Купренил обладает хелатирующими свойствами, образует комплексные соединения с двухвалентными металлами, прежде всего с медью и цинком, связывает и ускоряет их выведение из организма. Связывая и удаляя из организма медь, купренил воздействует на фибробласты и гладкомышечные клетки на внутриклеточном уровне. Он подавляет синтез коллагена и предотвращает его выход из фибробласта, ингибируя поперечное связывание коллагеновых волокон, предупреждает избыточное образование фибриллярного коллагена III типа, содержащего много гидроксипролина и дисульфидных связей, и замедляет созревание коллагена. Кроме того, купренил, удаляя ионы меди, активирует коллагеназу и усиливает распад коллагена, а также связывает свободные радикалы. Все это ведет к нормализации ускоренного синтеза коллагена, свойственного склеродермии и остановке процесса фиброобразования.

Купренил оказывает влияние на различные звенья иммунной системы (подавляет Т-хелперную функцию лимфоцитов, тормозит хемотаксис нейтро-

филов и выделение ферментов из их лизосом, усиливает функцию макрофагов), тормозит синтез макроглобулинов, оказывает антипролиферативное действие на фибробласты, является антагонистом пиридоксина (витамина В₆).

Детям препарат назначается в дозе 3-6-10 мг/кг массы тела ребенка в сутки. Эффективная доза препарата составляет 250-500 мг/сутки. D-пеницилламин следует принимать только натошак. Ранее практиковавшийся прием высоких доз препарата (750-1000 мг/сутки) не позволяет существенно повысить эффективность терапии, но значительно чаще вызывает осложнения, из-за которых приходится прерывать лечение. Антифиброзный эффект наблюдается только в случае длительного применения D-пеницилламина. При длительном применении (от 2 до 6 лет) он вызывает отчетливое уменьшение индурации, пигментации кожи, уменьшение или исчезновение артралгий и миалгий, увеличение объема движений в суставах, уменьшение проявлений синдрома Рейно и висцеральной патологии, улучшение трофики. Эффективность данного лекарственного средства отмечается при назначении его в течение первых 5 лет от дебюта заболевания в случае длительного лечения в отсутствие побочных реакций. Следует помнить, что эффект D-пеницилламина развивается медленно (в течение 6-12 месяцев).

При развитии побочных эффектов (аллергическая сыпь, снижение аппетита, диспепсические нарушения, протеинурия, гиперчувствительность, лейкопения, тромбоцитопения, аутоиммунные реакции, алоpecia, гепатит, холестаз и др.) необходимо снижение дозы или отмена препарата. Основанием для отмены пеницилламина является протеинурия выше 2 г/сутки. В связи с высокой частотой побочных эффектов (до 25%), которые часто имеют дозозависимый характер, в процессе лечения необходимо тщательно наблюдать за больными, контролировать клеточный состав крови и наличие белка в моче каждые 2 недели в первые 6 месяцев лечения, а в дальнейшем - 1 раз в месяц.

Менее выраженное антифиброзное, но хорошее сосудистое действие оказывает препарат *мадекассол*, который может применяться как при системном склерозе, так и при ограниченной склеродермии. Мадекассол – экстракт растения *Centella asiatica*, произрастающего в Южной Африке и на Мадагаскаре; содержит азиатиковую и мадекассоновую кислоты, ингибирует биосинтез коллагена и других компонентов соединительной ткани, стабилизирует лизосомальные мембраны, улучшает сосудисто-трофические процессы, ускоряет процессы заживления язв. Препарат может назначаться в таблетках в дозе 15-30 мг в сутки, в виде мази на кожные очаги или в виде инъекций. Побочных эффектов не описано. Применение мадекассала в течение 3-6 месяцев внутрь и в виде мази на область язв (в течение 1 месяца) приводит к хорошему антифиброзному эффекту в комплексной терапии склеродермии. С учетом хорошей переносимости мадекассала возможно увеличение его дозы, длительности лечения, применение в виде комбинированной терапии. Наиболее эффективен мадекассол у больных с изъязвлениями и другими сосудисто-трофическими нарушениями.

Слабым антифиброзирующим эффектом обладает также препарат *пиаскледин*, который содержит неомыляющиеся соединения, которые экстрагируются из авокадо и сои в отношении 1:2 и способны ингибировать интерлейкин-1, индуцированную интерлейктоном-1 продукцию стромелизина, интерлейкин-6, интерлейкин-8, простагландины и коллагеназы, а также стимулировать синтез коллагена хондроцитами хряща.

Согласно экспериментальным и клиническим данным, препарат пиримидинового ряда *диуцифон* оказывает иммунокорригирующее, противовоспалительное, антипролиферативное, анаболическое действия, стимулирует функцию коры надпочечников (главным образом 11-кортикостероидов), повышает функцию Т-лимфоцитов, антителообразующих клеток, улучшает микроциркуляцию, показатели гемодинамики, позволяет уменьшить дозу или в отдельных случаях отменить стероидные препараты у больных системным склерозом. Диуцифон назначается в дозе 200 мг 3 раза в день после приема пищи 5-дневными курсами с однодневным перерывом между циклами. При I и II степени активности системного склероза рекомендовано назначение диуцифона до 6 циклов с повторным приемом через 2-3 месяца, при III степени - не менее 3-4 месяцев непрерывного приема.

В группу антифиброзных препаратов включен также препарат *задитен (кетотифен)*, обладающий способностью блокировать дегрануляцию тучных клеток, которые активно участвуют в процессе фиброобразования. Экспериментальные и пока немногочисленные клинические данные подтверждают целесообразность длительного применения кетотифена при склеродермической группе болезней.

В качестве антифиброзного препарата можно также использовать препарат *унитиол* в дозе 1 мл 1 % раствора на 10 кг массы тела ребенка. Благодаря наличию сульфгидрильных групп унитиол препятствует созреванию коллагена и фиброобразованию.

Ферментативные препараты *лидаза, ронидаза, лонгидаза*, воздействующие на систему гиалуроновая кислота - гиалуронидаза, также дают хороший антифиброзный эффект. Лидаза широко используется при лечении больных системным склерозом и ограниченной склеродермией. Она назначается по 64 УЕ (разводится в 1 мл 0,5 % раствора новокаина) внутримышечно курсами по 15-20 инъекций, обычно 2-3 раза в год, или в виде электрофореза на область кожных очагов. Лонгидаза обладает пролонгированным действием и сохраняет ферментативную активность в течение 20 суток. Вводится подкожно (вблизи места поражения или под рубцово-измененные ткани) или внутримышечно курсом от 5 до 15 введений (в зависимости от тяжести заболевания) по 32-64 УЕ с интервалом между введениями от 3 до 10 дней. При необходимости рекомендуется повторный курс через 2-3 месяца.

Вазоактивная (сосудистая) терапия проводится с целью компенсации микроциркуляторного дефицита и уменьшения негативного воздействия повторных эпизодов вазоспазма (синдрома Рейно), способствующих реперфузии-

онному поражению тканей, и включает применение вазодилататоров и антиагрегантов. Фармакотерапия феномена Рейно нередко затруднена из-за развития устойчивости при длительном применении препаратов и побочных эффектов. Её рекомендуют в первую очередь при тяжелых проявлениях синдрома Рейно, снижающих качество жизни, а также при высоком риске тяжелых сосудистых осложнений.

Достаточно традиционным, основанным на классических представлениях о "гиперактивности симпатической нервной системы" считалось применение симпатолитиков, обладающих свойствами вазодилататоров. К ним относятся *альфа-адреноблокаторы* (фентоламин) и препараты никотиновой кислоты (теоникол). Однако, широкого распространения эти препараты не получили из-за их временного эффекта и выраженных побочных реакций в виде головных болей и головокружения.

Наиболее эффективными сосудорасширяющими средствами являются *блокаторы потенциал-зависимых медленных кальциевых каналов* (кальциевые блокаторы), обладающие отчетливым антиишемическим действием в отношении не только периферической, но и висцеральной патологии (легкие, сердце, почки). По химической структуре они подразделяются на четыре основные группы: *фенилалкиламины* (верапамил, галлопамил), *дигидропиридины* (нифедипин, амлодипин, никардипин, исрадипин, лацидипин, нимодипин, нитрендипин, риодипин, фелодипин и др.), *бензотиазепины* (дилтиазем) и *производные пиперазина* (циннаризин, флунаризин).

Среди всех групп блокаторов кальциевых каналов производные дигидропиридина проявляют наибольшую селективность в отношении гладкомышечных клеток сосудов и соответственно вазодилатационный эффект. Препаратами выбора является *нифедипин*, эффективная суточная доза которого составляет 5-10 мг в три или четыре приема, и препараты пролонгированного действия – *нифедипин-ретард* (40-80 мг/сутки), назначение которых предпочтительнее.

Нифедипин значительно уменьшает частоту и интенсивность, а в некоторых случаях и длительность эпизодов вазоспазма. Эффективность нифедипина различается у отдельных больных и при вторичном синдроме Рейно выражена в меньшей степени по сравнению с пациентами с первичным синдромом Рейно. Примерно у 20-35 % больных при лечении нифедипином развиваются характерные для большинства производных дигидропиридина побочные эффекты, среди которых наиболее часто встречаются рефлекторная тахикардия, головная боль, головокружение, гиперемия лица и отеки голеней (претибиальная микседема), запоры. Развитие побочных эффектов связано с системной артериальной гипотензией и отрицательным хронотропным действием препарата.

В последнее время все шире используются ретардные формы нифедипина, которые создают относительно постоянную концентрацию препарата в крови и тем самым уменьшают колебания артериального давления и связанные с этим побочные воздействия.

При непереносимости нифедипина возможно назначение других производных дигидропиридина. *Амлодипин* оказывает пролонгированный эффект и назначается однократно в дозе 2,5-5 мг/сутки. Амлодипин значительно снижает частоту и выраженность вазоспастических атак, а также нивелирует изменения пальцевого кровотока, связанные с постишемической реактивной гиперемией. Наиболее частым побочным действием амлодипина является отек в области лодыжек, который появляется достаточно часто, приблизительно у половины больных.

Верапамил не обладает выраженным сосудорасширяющим действием. При длительном применении блокаторов кальциевых каналов необходимо учитывать возможность развития рефрактерности.

При наличии противопоказаний или непереносимости блокаторов кальциевых каналов применяют вазоактивные препараты других групп.

Патогенетически обоснованным является назначение *блокаторов α_2 -адренорецепторов* (дигидроэрготамин, доксазозин, ницерголин, празозин, теразозин). Хорошие результаты наблюдаются при лечении стандартизированным экстрактом гинкго билоба (танакан).

Относительно новой группой препаратов, применяемых для лечения ассоциированного с системным склерозом синдрома Рейно, являются *блокаторы рецепторов I типа ангиотензина II* (лозартан 25 мг/сутки).

В особо тяжелых случаях (например, легочная гипертензия, почечный криз, гангрена) используют *вазапростан (альпростадил)* в дозе 20-40 мкг (0,1-0,4 мкг/кг/мин) внутривенно капельно в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 1,5-3 часов, на курс от 10 до 30 инфузий.

По международной классификации JNN, альпростадил является эндогенным эйкозаноидом с выраженной биологической активностью и фармакологическим эффектом, относится к хорошо известной группе простагландинов - естественных медиаторов, осуществляющих регуляцию синтеза и модификацию эффекта других гормонов и медиаторов. Вазаппростан содержит синтетический простагландин E_1 и обладает сосудорасширяющими свойствами, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови (снижение агрегации тромбоцитов, увеличение антикоагулянтной и фибринолитической активности). В клинических исследованиях было установлено, что простагландин E_1 повышает транскапиллярный градиент давления и скорость движения эритроцитов. Вазаппростан может быть препаратом выбора при наличии выраженных сосудистых поражений у больных системным склерозом и системными васкулитами, сопровождающимися ишемией, язвенно-некротическими изменениями и начальной гангреной конечности.

В последние годы в странах Европы для лечения синдрома Рейно при системном склерозе с успехом применяют внутривенные инфузии *илопроста (аналога простациклина)* в дозе 50 мг/сутки (0,5-2 нг/кг/мин), которые приводят к значительному снижению частоты и интенсивности эпизодов Рейно,

ускорению заживления дигитальных язв. Побочные эффекты – приливы, диарея, головные боли, гипотония, сыпь.

Силденафил – ингибитор фосфодиэстеразы, способствует заживлению дигитальных язв у больных СС, у которых не наблюдалось эффекта при применении блокаторов кальциевых каналов.

Бозентан – неселективный антагонист рецепторов эндотелина-1, применяется для лечения легочной гипертензии; в дозе 125 мг/сутки в 2 раза снижает вероятность появления новых дигитальных язв.

Эффективность лечения сосудистых проявлений склеродермии повышается при включении в терапию антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота, дипиридамола (курантил), пентоксифиллин (трентал), тиклопидин) и при необходимости антикоагулянтов (аценокумарол, варфарин, гепарин натрия, надропарин кальция, эноксапарин натрия, далтепарин натрия, этил бискумацетат).

Комбинация вазодилататоров и антиагрегантов дает возможность назначить минимальную эффективную дозу каждого из этих препаратов и тем самым уменьшить частоту побочных эффектов. С этой целью наиболее широко применяется *пентоксифиллин (трентал)* в суточной дозе 300-600 мг, лучше внутривенно капельно, курс лечения 15-20 инъекций, желателен 2-3 курса в год. В промежутках между ними дезагреганты назначаются перорально, обычно в умеренных дозах в зависимости от переносимости в течение 2-3 месяцев. Пентоксифиллин улучшает реологические свойства крови за счет уменьшения агрегации тромбоцитов и эритроцитов, а также оказывает сосудорасширяющее действие, блокируя фосфодиэстеразу. Побочные эффекты - диспепсия, тошнота, рвота.

В случаях множественных и торпидных к обычному лечению язвенных поражений показан краткий курс (10-15 дней) антикоагулянтной терапии предпочтительно низкомолекулярным гепарином.

Имеются данные о применении *кетансерина* – селективного блокатора 5-НТ₂ рецепторов серотонина, обладающего антиспастическим и дезагрегационным действием; увеличивающего деформируемость эритроцитов, улучшающего кровоток. При первичном и вторичном синдроме Рейно кетансерин эффективен в дозе 60-120 мг в сутки, а при артериальной гипертензии в более низких дозах (40-80 мг/сутки).

Важным звеном в лечении склеродермии являются средства, укрепляющие сосудистую стенку (рутиноиды) – эскузан, венорутон, троксевазин, кверцетин, доксиум, детралекс, гинкор-форте, винпоцетин.

Противовоспалительная (иммуносупрессивная) терапия.

Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВЛС) подавляют преимущественно экссудативную фазу воспаления и сопровождающий ее болевой синдром за счет торможения перекисного окисления липидов и ингибции синтеза простагландинов. Они способны оказывать эффекты снижения активности системы комплемента и агрегации тромбоцитов,

являются слабыми антикоагулянтами из-за их антагонизма по отношению к витамину К. НПВЛС тормозят синтез неколлагеновых белков (гликопротеинов) и продукцию АТФ, чем ограничивают энергетическое обеспечение воспаления и усиливают созревание коллагена, что благоприятно влияет на репаративные процессы в поврежденных тканях. НПВЛС в стандартных возрастных дозах (диклофенак 2-3 мг/кг/сутки, ибупрофен 35-40 мг/кг/сутки, мелоксикам у детей старше 15 лет 0,15-0,2 мг/кг/сутки, нимесулид 3-5 мг/кг/сутки, пироксикам 0,3-0,6 мг/кг/сутки) показаны для лечения мышечно-суставных проявлений склеродермии на длительный период (1,5-2 года) в качестве базисного препарата.

Глюкокортикоиды (метилпреднизолон, преднизолон) тормозят синтез гликозаминогликанов, коллагена и эластина, продукцию коллагеназы, усиливают синтез ингибиторов протеаз, вызывают исчезновение в эпидермисе клеток Лангерганса, а в дерме - тучных клеток, оказывают антипролиферативное действие. Они назначаются при явных клинических и лабораторных признаках воспалительной и иммунологической активности (миозит, альвеолит, серозит, рефрактерный артрит, теносиновит) и в ранней (отечной) стадии СС до развития фиброзно-склеротических изменений, но не влияют на прогрессирование фиброза. Средняя суточная доза преднизолона (10-15 мг) назначается до достижения терапевтического эффекта с последующим постепенным снижением дозы и полной отменой препарата. Прием более высоких доз увеличивает риск развития нормотензивного почечного криза. Применение глюкокортикоидов в раннюю фазу заболевания в комплексной терапии – позволяет стабилизировать процесс и приостановить его дальнейшее прогрессирование с ограничением площади очагов и глубины их поражения, а также купировать проявления артрита, миозита, серозита и др. В позднем периоде болезни при наличии выраженной атрофии и фиброза глюкокортикоиды не эффективны.

В отличие от других ревматических заболеваний эффективность иммуносупрессии при системном склерозе остается предметом дискуссий. Цитотоксические средства назначают при прогрессировании болезни, отчетливых иммунных нарушениях, отсутствии эффекта или плохой переносимости общепринятой терапии.

В литературе имеются данные об эффективности *метотрексата* при пероральном и подкожном введении у пациентов с СС, что проявляется улучшением кожного счета и функции легких. Применение метотрексата в дозе 5-10 мг/неделю можно считать обоснованным при сочетании системного склероза с ревматоидным артритом или полимиозитом, т. е. в тех случаях, когда эффективность метотрексата доказана.

Установлено, что *циклофосфамид* приостанавливает прогрессирование поражения легких при склеродермии и применяется в комбинации с глюкокортикоидами. Внутривенное введение считается предпочтительным, так как наблюдается меньшая частота побочных эффектов (в том числе геморрагического цистита) по сравнению с пероральным приемом. Об

эффективности терапии свидетельствует стабилизация форсированной жизненной ёмкости легких, так как улучшение функции внешнего дыхания на стадии ретикулярных изменений маловероятно.

Циклоспорин А в дозе 2-3 мг/кг/сутки оказывает положительное влияние на динамику кожных изменений при СС, не влияя на состояние внутренних органов. Потенциальная нефротоксичность препарата ограничивает широкое применение в клинической практике, поскольку требует проведения тщательного мониторинга за состоянием почечных функций и уровнем АД.

В настоящее время не рекомендуют использовать хлорамбуцил и азатиоприн, эффективность которых при лечении СС не доказана.

Аминохинолиновые препараты (делагил, плаквенил) тормозят освобождение интерлейкина-1, обладают слабым антипролиферативным действием, подавляют клеточные реакции и реакцию антиген-антитело, пролиферацию фибробластов, снижают метаболизм нуклеиновых кислот, стабилизируют клеточные и субклеточные мембраны, подавляют освобождение лизосомных ферментов, чем ограничивают очаг повреждения, но на экссудативные проявления почти не действуют. Аминохинолины включают в комплексную терапию склеродермии при поражении опорно-двигательного аппарата. Эффект от лечения этими препаратами наступает не ранее, чем через 3 месяца.

Следует подчеркнуть, что цитостатики, плазмаферез и глюкокортикоиды противопоказаны больным с выраженной патологией почек, так как они могут способствовать обострению и прогрессированию заболевания.

Установлено, что относительно новый иммуносупрессивный препарат *тимодепрессин* способствует нормализации важных показателей иммунной системы, подавляет синтез провоспалительных цитокинов при ограниченной склеродермии. Тимодеперессин – синтетический дипептид, состоящий из Д-аминокислотных остатков глютаминовой кислоты и триптофана. Специфические свойства тимодепрессина позволяют избирательно подавлять функциональную активность иммунокомпетентных клеток, тормозить развитие аутоиммунных процессов, не затрагивая клетки других органов и тканей, и не вызывая побочных эффектов. Препарат может вводиться системно (внутримышечно, подкожно) и интраназально. Пероральное применение препарата нецелесообразно, так как из-за пептидной природы тимодепрессин полностью разрушается в ЖКТ.

Детям в возрасте от 2 до 10 лет препарат тимодепрессин вводят посредством небулайзера в дозе 0,5 мл 0,25% раствора в 1,5 мл 0,9% раствора хлорида натрия на одну ингаляцию, детям 11-17 лет - 1,0 мл 0,25% раствора в 1,5 мл 0,9% раствора хлорида натрия ежедневно в течение 5 дней, затем 2 дня перерыв, и вновь пятидневный цикл.

Симптоматическая терапия.

При поражении пищевода рекомендуют частое дробное питание. Для купирования дисфагии короткими курсами назначают *прокинетики*: домперидон

(детям старше 5 лет по 2,5 мг/10 кг массы тела 2-3 раза в сутки за 15 минут до еды, при необходимости - перед сном), ондансетрон (латран) (детям старше 2 лет по 4 мг внутрь 2 раза в день), метоклопрамид 10 мг 3-4 раза в сутки; при рефлюкс-эзофагите - ингибиторы протонной помпы (омепразол 20 мг/сутки), лансопразол 30 мг/сутки, рабепразол и др.). Длительное применение метоклопрамида недопустимо, так как оно сопряжено с развитием неврологических нарушений (паркинсонизм), вызванных воздействием на дофаминергические структуры головного мозга. Широко применявшийся прокинетики цизаприд (агонист серотониновых 5-HT₄-рецепторов) запрещен для применения из-за кардиотоксических эффектов (аритмия). При развитии грыжи пищеводного отдела диафрагмы показано оперативное лечение.

При поражении тонкого кишечника применяют антибактериальные препараты: эритромицин (синэрит, эрифлюид), ципрофлоксацин (квинтор, сифлокс, ципровин, ципромед), амоксициллин (раноксил, флемоксил солютаб, хиконцил), ванкомицин, метронидазол (трихопол). Антибиотики необходимо чередовать для предупреждения развития устойчивости микрофлоры. Длительность приема антибиотиков зависит от выраженности диареи и стеатореи (обычно 7-10 дней в месяц). В раннюю стадию назначают прокинетики, при развитии псевдообструкции рекомендуется *синтетический аналог соматостатина: октреотид* (100 мг 3 раза в день подкожно).

При интерстициальном легочном фиброзе назначают низкие дозы преднизолона (до 15 мг/сутки) и циклофосфамида. Эффективность купренила (пеницилламина) при интерстициальном фиброзе легких на доказана.

Хороший эффект наблюдается в большинстве случаев при внутривенной пульс-терапии циклофосфаном в дозе 1 г/м²/мес в сочетании с преднизолоном в дозе 10-20 мг в день. О действенности терапии свидетельствует стабилизация форсированной жизненной емкости легких, так как улучшение функции внешнего дыхания на стадии ретикулярных изменений в легких маловероятно. Пульс-терапия циклофосфаном продолжается в указанной дозе по меньшей мере в течение 6 месяцев (при отсутствии побочных эффектов). При положительной динамике легочных функциональных тестов и рентгенологических изменений интервал между пульс-терапией циклофосфаном увеличивается до 2 месяцев, а при сохранении положительной динамики - 3 месяца. Пульс-терапию циклофосфаном необходимо проводить по меньшей мере в течение 2 лет. Применение этих препаратов не только замедляет прогрессирование фиброза легких, но и положительно влияет на проявления легочной гипертензии [90].

Лечение легочной гипертензии следует начинать как можно раньше. Традиционно применяют *вазодилататоры* (блокаторы кальциевых каналов) и *непрямые антикоагулянты* (аценокумарол, варфарин) в терапевтических дозах. Блокаторы кальциевых каналов (нифедипин) показаны только при зафиксированном с помощью катетеризации правых отделов сердца уменьшении давления в легочной артерии после приема разовой дозы препарата. Целенаправленные исследования показали, что нифедипин снижает давление в легочной арте-

рии лишь у 25 % больных СС, осложненным легочной гипертензией. Большие успехи достигнуты в лечении легочной гипертензии после применения эпопростенола (простациклин) и неселективного блокатора рецепторов эндотелина-1 типа А и В бозентана.

Лечение сердечной недостаточности проводят по общепринятым схемам. Следует обратить внимание на недопустимость чрезмерного диуреза, ведущего к уменьшению эффективного объема плазмы и провокации почечного криза.

При склеродермическом почечном кризе препаратами выбора являются ингибиторы АПФ: каптоприл (капотен) в дозе 12,5-25 мг 3 раза в сутки, эналаприл (берлиприл, инворил, рениприл, энаренал, энванс) в дозе 5-20 мг/сутки, которые следует назначать как можно раньше (желательно в течение первых 3 дней) с момента появления первых признаков поражения почек. Менее эффективны блокаторы кальциевых каналов. В случае прогрессирования почечной недостаточности необходим гемодиализ.

Плазмаферез, глюкокортикоиды и цитотоксические препараты противопоказаны, так как могут способствовать обострению процесса.

При образовании кальцификатов назначают *дилтиазем* внутрь по 120-300 мг/сутки. Кроме того, применяют препараты, улучшающие обмен соединительной ткани, стимулирующие эпителизацию и регенерацию тканей: витамины (В₆, В₂, В₅, В₁₅, аевит), микроэлементы (цинк, магний), каратолин, масло шиповника и облепихи. Витамин В₆ способствует нормализации обмена соединительной ткани, снижению межмолекулярных связей в коллагене.

Солкосерил (экстракт крови крупного рогатого скота, освобожденный от белка), введенный внутримышечно по 2 мл в день курсом 20-25 инъекций, улучшает микроциркуляцию и активизирует трофические процессы в очаге.

Вобэнзим оказывает положительный эффект в отношении как сосудистой патологии, так и общего состояния больных, особенно при длительном использовании (не менее 2-6 месяцев).

Хондропротекторы, или сульфатированные гликозаминогликаны (остеохондрин, структум, терафлекс и др.) – препараты, содержащие элементы внеклеточного матрикса (экстракты хряща и костного мозга), комплексы гликозаминогликанов и пептидов; N-ацетилгликозамин; оксацепрол. Эти препараты уменьшают гибель хондроцитов, стимулируют синтез ими протеогликанов, коллагена, гиалуроновой кислоты. Показана их эффективность не только при остеоартрозе, но и при глубоких формах склеродермии вне стадии активности. Помимо подавления ферментов, разрушающих суставной хрящ при артрозах, они, по-видимому, обладают и антифиброзными свойствами при глубокой форме ювенильной склеродермии. Детям дозы подбирают индивидуально. Побочные эффекты: гастралгии, запор, отек век.

Экстракорпоральная терапия чаще применяется при остром течении, поражении почек и, как правило, комбинируется с активной фармакотерапией. В последние годы стали шире использовать методы хирургической коррекции и

пластики (в области лица) и, наоборот, снизилось число ампутаций в связи с более эффективной сосудистой терапией.

Местная терапия. Медикаментозное лечение обычно сочетают с локальной терапией и физиотерапевтическими воздействиями.

Наружно применяются аппликации 33-50 % раствора диметилсульфоксида (ДМСО) с добавлением сосудорасширяющих, противовоспалительных средств на 30-40 минут на пораженные участки кожи, на курс 20-30 процедур, повторные курсы через 1-1,5 месяца. Компрессионные повязки или аппликации ДМСО применяют на дерматосклеротические бляшки до их заметного разрешения. Препарат проникает глубоко в ткани, оказывает выраженное противовоспалительное действие, сдерживает гиперпродукцию коллагена. На небольших участках тела используют мази (хондроксид, гепадим, гепариновая, гепатромбин, актовегин, солкосерил, троксевазин, вулнузан, гидрокортизоновая, индометациновая, контрактубекс, мадекассол, куриозин, траумель С и др.), кремы (долгит-крем - новая лекарственная форма бруфена 5%) и гели (ревмон-гель - действующее вещество этофенамат). Применяют одно из этих средств 2 раза в день, втирая в очаг поражения. Можно через каждую неделю чередовать эти препараты, продолжительность локальных аппликаций составляет 1-1,5 месяца.

Методом локальной терапии склеродермии и синдрома Рейно является применение сульфатированных гликозаминогликанов, полученных из рога крупного рогатого скота. Препараты содержат суммарную фракцию гликозаминогликанов или кератансульфат в дозе 100 или 200 мкг/мл.

При язвенных поражениях кожи у больных склеродермией целесообразно применять **куриозин** в виде раствора, содержащего 20,5 мг *гиалуроната цинка* из расчета 1 капли на 1 см². Поверхность очага поражения предварительно обрабатывают физиологическим раствором.

Для введения препаратов используют фонофорез – метод сочетанного воздействия УЗИ и наносимых на поверхность кожи (через электроды) растворов, эмульсий, мазей. Таким способом при склеродермии применяют мази с гидрокортизоном и НПВП. Повысить эффективность электро- и фонофореза при глубоких формах склеродермии удастся путем предварительного усиления ионной проницаемости кожи с помощью переменного магнитного поля (ПеМП).

При лечении склеродермического парадонтита рекомендуют применение электрофореза унитиола и ультрафонофореза аекола на область десен.

Благоприятное влияние на разрешение склеродермических очагов оказывает **электрофорез с 0,5% раствором сульфата цинка**. Процедуры проводят через день по 7-20 минут, на курс 10-12 сеансов.

Эффективным немедикаментозным методом в комплексном лечении склеродермии является **лазеротерапия**, использующая низкоинтенсивное лазерное излучение ближнего инфракрасного диапазона. Время сеанса 6-15 минут, курс лечения включает 10-14 процедур, проводимых ежедневно.

Больным с ЮС широко назначают ЛФК, массаж.

Хорошие результаты при лечении склеродермии получены при включении в комплексную терапию *гипербарической оксигенации* (ГБО), в результате которой происходит насыщение крови и тканей кислородом, нормализация тканевого метаболизма, улучшение микроциркуляции, усиление коллатерального кровообращения, активизация выработки эндогенных кортикостероидов, иммунокорригирующее влияние. При этом показаниями для ГБО являются трофические язвы, синдром Рейно, неэффективность обычной терапии и наличие легочной гипертензии. Курс лечения у детей состоит из 10-12 сеансов. Величина лечебного давления кислорода определяется состоянием сердечно-сосудистой системы, которая чаще поражается у детей при этом заболевании. Следует учитывать, что ГБО противопоказана при остром течении СС.

Важное реабилитационно-оздоровительное значение имеет **санаторно-курортное лечение**, которое 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 - родоновые 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. Хорошее действие на больных оказывают климатические курорты Крыма, Кавказа. В санаториях проводятся курсы бальнео- и грязелечения. Обычно они сочетаются с назначенной больному ранее лекарственной терапией.

Прогноз ЮС. Несмотря на свойственную ювенильной склеродермии тенденцию к прогрессированию процесса, прогноз в отношении жизни остается благоприятным. У детей чаще, чем у взрослых, развиваются ограниченные формы склеродермии и намного реже и позже - системные. Основными факторами, определяющими прогноз ювенильной склеродермии, являются возраст в дебюте заболевания, характер течения болезни, степень поражения кожи и локализация поражения, вовлечение в процесс внутренних органов, своевременность и адекватность терапии. Наступление летального исхода возможно в связи с развитием и прогрессированием функциональной недостаточности пораженных внутренних органов. Причиной неблагоприятного исхода СС у детей могут быть сердечная недостаточность, обусловленная нарушением ритма, формированием порока сердца и др., почечная недостаточность и злокачественная артериальная гипертензия, легочная гипертензия и др.

При раннем установлении диагноза и адекватном лечении можно добиться стабилизации процесса и даже уменьшения выраженности имеющихся проявлений заболевания. Для успешного лечения необходимо, чтобы больной понимал суть своего заболевания и принимал активное участие в лечении. Больному объясняют, что хотя заболевание неизлечимо, лечение позволит улучшить

его состояние и замедлить прогрессирование заболевания. При отсутствии лечения нередко происходит формирование выраженных косметических дефектов, наступает инвалидизация больных в связи с нарушением функции опорно-двигательного аппарата и развитием висцеральных поражений.

Диспансеризация. Учитывая прогрессирующее в большинстве случаев течение болезни, важно обратить внимание пациента на необходимость постоянного врачебного наблюдения и регулярного обследования для раннего выявления признаков прогрессирования болезни и возможной коррекции терапии.

Ведение больных ювенильной склеродермией в амбулаторно-поликлинических условиях должен осуществлять детский ревматолог, детский кардиоревматолог или врач-педиатр, прошедший цикл тематического усовершенствования по детской ревматологии, с учетом рекомендаций специализированного ревматологического отделения. Госпитализация показана всем детям с впервые установленным диагнозом, для его подтверждения и выработки тактики лечения. В дальнейшем детям с системными вариантами ювенильной склеродермии госпитализация целесообразна не менее 2-3 раз в год для проведения полного обследования и при необходимости коррекции терапии. Обязательна госпитализация в случае обострения системных проявлений склеродермии.

Все больные склеродермией подлежат диспансерному наблюдению с целью оценки текущей активности болезни, для своевременного выявления органной патологии и при показаниях коррекции терапии. Врачебный осмотр осуществляется каждые 3-6 месяцев в зависимости от течения болезни, наличия и выраженности висцеральных поражений. При лечении базисными противовоспалительными препаратами 1 раз в 2 недели проводятся клинический (содержание эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) и биохимический (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы, СРБ, ревмофактор) анализы крови и мочи. ЭКГ проводят 1 раз в 3-6 месяцев. УЗИ органов брюшной полости, сердца, почек, рентгенографию органов грудной клетки - по показаниям. Рекомендуется исследование функции внешнего дыхания не реже 1 раза в год. ФЭГДС с биопсией слизистой оболочки желудка с последующим тестированием на *H. pylori* и морфологическим исследованием - 1 раз в 6 месяцев у больных, получающих лечение нестероидными противовоспалительными средствами и глюкокортикоидами. При повторных визитах к врачу необходимо проводить активный расспрос больного с целью оценки динамики синдрома Рейно, усиления проявлений пищеводного рефлюкса, одышки, аритмии сердца и др. При осмотре пациента следует обращать внимание на распространенность и выраженность уплотнения кожи, базальной крепитации легких, на повышение артериального давления, наличия дигитальных язв и отеков. У больных, принимающих варфарин, следует контролировать протромбиновый индекс и международное нормализованное отношение, а при лечении циклофосфаном - исследовать общие анализы крови и мочи 1 раз в 1-3 месяца.

Базисные препараты целесообразно менять 1 раз в 2-3 года. Своевременно следует назначать и контролировать курсы лечения сосудистыми препаратами в сочетании с дезагрегантами. В плановом порядке 1 раз в год проводятся стационарное (углубленное) обследование и лечение в условиях ревматологического отделения.

Для планового проведения физиобальнеолечения, массажа, ЛФК можно рекомендовать дневной стационар.

Больным с системными вариантами склеродермии следует решить вопрос о возможности организации школьного обучения на дому. Во время посещения школы запрещают занятия физкультурой в общей группе. Необходимы занятия ЛФК.

Регулярные занятия лечебной физкультурой оказывают общеукрепляющее воздействие, помогают сохранить подвижность суставов и эластичность кожи, заметно улучшают кровоток. Общие упражнения, такие как плавание, езда на велосипеде, пешие прогулки позволяют улучшить общее самочувствие и работоспособность. Специальные упражнения благотворно влияют на суставы и кожу. Их следует выполнять дважды в день. Заниматься гимнастикой можно самостоятельно, с помощью методиста по лечебной физкультуре или кого-то из членов семьи. Ребенку следует назначить трудотерапию.

Для предотвращения нарастания сосудистых расстройств больным рекомендуют исключение всех возможных факторов, приводящих к вазоспазму, избегать переохлаждения и контактов с холодной водой, включая холодное питьё; местного воздействия вибрации и по возможности стрессовых ситуаций, а также приема лекарств, вызывающих вазоспастические реакции или повышение вязкости крови. Для уменьшения частоты и интенсивности приступов вазоспазма рекомендуется ношение теплой одежды, в том числе сохраняющего тепло нижнего белья, головных уборов, шерстяных носков и варежек (вместо перчаток); несколько тонких слоёв одежды лучше защищают от холода, чем один толстый. Больным рекомендуют носить свободную обувь, которая не сдавливает кровеносные сосуды и позволяет надевать теплые носки. Теплый климат в целом более благоприятен для больных склеродермией. Необходимо принимать местные ванны с постепенно возрастающим градиентом температуры, избегать контакта с сильно действующими моющими средствами и другими химикатами, которые раздражают кожу, использовать специальное мыло и кремы для предохранения кожи. Больным советуют прекратить курение, отказаться от употребления кофе и кофеинсодержащих напитков. Необходимо сократить время пребывания на солнце.

Не существует диеты, которая излечивает склеродермию, но больные должны употреблять сбалансированную пищу для поддержания нормального веса тела. Если больному трудно глотать, ему рекомендуют есть медленно и тщательно пережевывать пищу, запивать её водой или другой жидкостью. Необходимо употреблять пищу с достаточным содержанием клетчатки (овощи, фрукты), чтобы улучшить работу кишечника при запорах. Пищу лучше прини-

мать не три раза, как обычно, а понемногу, но шесть раз в день. Это способствует лучшему её перевариванию.

Заболевание приносит детям, и особенно подросткам, не только физические страдания, но и психологический дискомфорт, поскольку результатом патологического процесса могут быть достаточно устойчивые дефекты внешнего облика, отражающиеся на сознании растущего человека. Дети, больные склеродермией, страдают не только от наличия косметических дефектов на коже, но и от ограничений в повседневной активности. Дети с СС, протекающим с быстропрогрессирующими функциональными нарушениями прежде всего опорно-двигательного аппарата, должны быть переведены на инвалидность. Это всегда своеобразная психологическая травма, и больным необходима помощь психолога, психотерапевта. Ребенку и подростку следует знать все о своем заболевании, поскольку с помощью врача, доверяя ему, они должны научиться жить со своей болезнью, а в будущем правильно определить свое трудоустройство.

Первичная профилактика заключается в диспансерном наблюдении за детьми, угрожаемыми по склеродермии (неясные суставные жалобы, витилиго-подобные изменения кожи, синдром Рейно), и устранении факторов риска: охлаждения, инсоляции, вакцинации, полипрагмазии, употребления непереносимых лекарственных препаратов и пищевых продуктов.

Цель вторичной профилактики состоит в предотвращении обострений триггерными факторами (ОРИ, иммунизация, нейроэндокринные сдвиги пубертатного периода, инсоляция, охлаждение и др.).

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Алекберова, З.С. Дислипидемии и аутоиммунные заболевания / З.С. Алекберова, В.А. Насонова // Вестн. Рос. АМН. – 1998. – № 12. – С.43-45.
- 2 Алекперов Р.Т. Влияние вазопростана на микроциркуляцию у больных системной склеродермией / Р.Т. Алекперов, Э.С. Мач, Н.Г. Гусева // Терапевтический архив. – 2000. – №10. – С.60-64.
- 3 Алекперов, Р.Т. Ассоциации уровня С-реактивного белка с клиническими проявлениями при системной склеродермии / Р.Т. Алекперов, А.А. Баранов, Н.Е. Абайтова // Терапевт. арх. – 2006. – №6. – С.30-35.
- 4 Алекперов, Р.Т. Лечение системной склеродермии / Р.Т. Алекперов // Рус. мед. журн. – 2002. – Т.10, №22. – С.1035-1041.
- 5 Алекперов, Р.Т. Системная склеродермия / Р.Т. Алекперов // Лечащий врач. – 2004. – №7. – С.30-34.
- 6 Алекперов, Р.Т. Фактор некроза опухоли альфа при системной склеродермии / Р.Т. Алекперов, А.В. Тимченко, Е.Л. Насонов // Клинич. медицина. – 2003. – №12. – С.4-7.
- 7 Алексеев, Д.Л. Ювенильная склеродермия: клинические проявления, новые подходы к локальной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.39 / Д.Л. Алексеев, Ин-т ревматологии РАМН. – М., 2002. – 16 с.
- 8 Антинейтрофильные цитоплазматические антитела у больных с диффузными болезнями соединительной ткани / И. Дадонене [и др.] // Терапевт. арх. – 2002. – №5. – С. 38-43.
- 9 Антинуклеарные антитела при системных заболеваниях соединительной ткани / С.М. Иванова [и др.] // Мед. иммунол. – 2003. – Т.5, №3-4. – С.254.
- 10 Антиэндотелиальные антитела при системной склеродермии и болезни Рейно / К.В. Саложин [и др.] // Терапевт. арх. – 1995. – №5. – С.54-57.
- 11 Аруин, Л.Н. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л.Н. Аруин, Л.Л. Капуллер, В.А. Исаков. – М.: Триада. – X, 1998. – 496 с.
- 12 Атомно-абсорбционный анализ в санитарно-гигиенических исследованиях: методическое пособие / Л.А. Ермаченко [и др.]; под ред. Л.Г. Подуновой. – М.: Чувашия, 1997. – 114 с.
- 13 Аутоантитела к вазоактивным пептидам и ангиотензинпревращающему ферменту у больных с системными заболеваниями соединительной ткани / М.Л. Станислав [и др.] // Терапевт. арх. – 2001. – №5. – С.20-25.
- 14 Ахмеджанов, Э.Р. Психологические тесты / Э.Р. Ахмеджанов. – М.: Светотон. – 1995. – 320 с.
- 15 Ахмедов, Х.С. Нарушения иммунного гомеостаза у больных системной склеродермией / Х.С. Ахмедов, Р.А. Карабоева // Иммунология. – 2001. – №3. – С.53.
- 16 Бабкин, А.В. Клинико-иммунологическая характеристика поздних кожных проявлений иксодового клещевого боррелиоза в Северо-Западном регионе России: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11 / А.В. Бабкин; СПб ВМА. – Санкт-Петербург, 1998. – 18 с.
- 17 Бахметьев, А.А. Анализ особенностей сопутствующей патологии у больных склеродермией / А.А. Бахметьев // Вестник последипломого медицинского образования: Научно-практический и информационный журнал. – М.: Российская медицинская академия последипломого образования, 2005. – №3/4. – С.34.
- 18 Беляева, Л.М. Сердечно-сосудистые заболевания у детей и подростков / Л.М. Беляева, Е.К. Хрусталева. – 2-е изд., перераб. и доп. – Минск: "Вышэйшая школа", 2003. – С.151-169.

- 19 Беляева, Л.М. Современные представления о причинах развития и диагностике системного склероза и очаговой склеродермии у детей и подростков / Л.М. Беляева, И.Д. Чижевская // Медицинская панорама. – 2003. – № 1 (26). – С. 15 – 18.
- 20 Беляева, Л.М. Функциональное состояние органов желудочно-кишечного тракта у детей и подростков с различными формами склеродермии / Л.М. Беляева, И.Д. Чижевская // Медицинские новости. – 2003. – № 9. – С. 62 – 63.
- 21 Беляева, Л.М. Системный склероз и ограниченная склеродермия: диагностика, клинические проявления / Л.М. Беляева, И.Д. Чижевская // Медицинские новости. – 2007. – № 5. – С.73-76.
- 22 Богданова, О.В. Клинические особенности течения и совершенствование путей лечения ювенильной склеродермии у детей и подростков: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / О.В. Богданова; Самарский гос. мед. ун-т. – Самара, 2005. – 26 с.
- 23 Болотная, Л.А. Новое в патогенезе и терапии ограниченной склеродермии / Л.А. Болотная, Ф.Б. Шахова, И.М. Сербина // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2004. – С.31-34.
- 24 Волков, А.В. Особенности клинических проявлений и течения системной склеродермии в зависимости от пола и возраста начала болезни / А.В. Волков, М.Н. Старовойтова, Н.Г. Гусева // Терапевт. арх. – 2004. – Т.76, №5. – С.7-11.
- 25 Гварджаладзе, Т.В. Особенности клинического течения системной склеродермии и узелкового периартериита у детей в зависимости от их иммуногенетических показателей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Т.В. Гварджаладзе; Тбил. гос. мед. ин-т. – Тбилиси, 1992. – 21 с.
- 26 Главинская, Т.А. Склеродермия: клиника, диагностика, лечение / Т.А. Главинская // Мед. помощь. – 1994. – Т.3. – С.22-25.
- 27 Гребенюк, В.Н. Ограниченная склеродермия у детей / В.Н. Гребенюк // Рус. мед. журн. – 1998. – Т.6, №6. – С.57-63.
- 28 Гуйда П.П. Склеродермия: подходы к ранней диагностике и обоснование дифференцированных подходов к терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.31 / П.П. Гуйда; Укр. НИИ кардиологии им. Н.Д. Стражеско. – Киев, 1996. – 44 с.
- 29 Гусева Н.Г. Современная стратегия патогенетической терапии при системной склеродермии // Терапевтический архив. – 1997. – №5. С.79-81.
- 30 Гусева, Н.Г. Системная склеродермия и склеродермическая группа болезней / Н.Г. Гусева // Рус. мед. журн. – 2000. – Т.8, №9. – С.383-387.
- 31 Данилова, Л.И. Болезни щитовидной железы и ассоциированные с ними заболевания / Л.И. Данилова. – Минск – Нагасаки, 2005. – С.189-192.
- 32 Детская кардиология и ревматология: Практическое руководство / Под общ. ред. Л.М.Беляевой. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2011. – 584 с.
- 33 Дмитриенко, О.И. Состояние реологических свойств крови и гемостаза у больных бляшечной склеродермией и их коррекция: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.00.11 / О.И. Дмитриенко; Центр науч.-исслед. кож.-венерол. ин-т МЗ РФ. – М., 1993. – 16 с.
- 34 Довжанский, С.И. Гемостаз у больных системными заболеваниями кожи / С.И. Довжанский, М.В. Герасимова, Е.В. Румянцева // Вестник дерматологии и венерологии. – 1990. – №10. – С.37-39.
- 35 Ермак, А.А. Системная склеродермия / А.А. Ермак // Мир медицины. – 2003. – №10. – С.8.
- 36 Зайчик, А.Ш. Основы патохимии: учебник для мед. ВУЗов / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – М., 2000. – 688 с.
- 37 Изучение клеточного иммунного ответа на коллаген I типа у больных системной склеродермией / В.А. Владимирцев [и др.] // Вопросы ревматологии. – 1992. – №1. – С.33-38.

38 Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова. - М.: ГОЭТАР-Медиа, 2005. - С.168-185.

39 Кожарская, Л.Г. Иммунопатологические изменения у детей со склеродермией и их коррекция / Л.Г. Кожарская, Г.М. Батян / Здоровье матери и ребенка в современных экологических условиях: Материалы пленума науч. мед. об-ва детских врачей Беларуси. - 1995. - С.42-43.

40 Козлова, Л.К. Функциональная оценка состояния сердца по данным эхокардиографии и состояния липидного обмена у больных системной склеродермией и системной красной волчанкой / Л.К. Козлова // Терапевт. арх. - 2001. - Т.73, №5. - С.33-36.

41 Колокольцев, В.В. Клинико-диагностическое значение исследования аутоантител к нативным коллагенам человека при красной волчанке, склеродермии и ревматоидном артрите: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11 / В.В. Колокольцев; Центр. науч.-исслед. кож.-венерол. ин-т. - М., 1993. - 18 с.

42 Колядко, М.Г. Определение липидов на поликлиническом уровне / М.Г. Колядко // Мед. новости. - 2004. №11. - С.56-61.

43 Корнев, Б. Поражение легких при системных заболеваниях соединительной ткани / Б. Корнев, Е. Попова, Е. Коган // Врач. - 2000. - №9. - С.22-25.

44 Коробейникова, Э.А. Клинические аспекты ограниченной склеродермии у детей / Э.А. Коробейникова, Л.М. Мартынова, А.В. Анисимова // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2004. - №3. - С.25-29.

45 Кряжева, С.С. Бляшечная склеродермия, развившаяся после инъекций пенициллина / С.С. Кряжева, И.В. Хамаганова, З.В. Макушина // Вестн. дерматол. - 1992. - №1. - С.43-45.

46 Кудрин, В.И. Ограниченная склеродермия у детей. Нарушения метаболизма коллагена и их терапевтическая коррекция: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11 / В.И. Кудрин; Центр науч.-исслед. кож.-венерол. ин-т МЗ СССР. - М., 1990. - 14 с.

47 Куриозин в комплексной терапии язвенных поражений кожи у больных системной склеродермией и системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом (предварительные результаты) / Э.С. Мач [и др.] // Русский медицинский журнал. - 2000. - Т.8, №9. - С.396-397.

48 Кучма, Г.Б. Многофакторный анализ как метод определения воздействия антропогенной нагрузки на течение синдрома Рейно у больных системной склеродермией и системной красной волчанкой / Г.Б. Кучма, В.В. Багирова, Н.П. Сетко // Терапевт. Арх. - 2001. - Т. 73, №5. - С.37-39.

49 Левина, С.Г. Ювенильная склеродермия / С.Г. Левина // Педиатрия. - 1999. - №4. - С.79-83.

50 Левина, С.Г. Ювенильная склеродермия (ЮСД) / С.Г. Левина, Н.Н. Уварова // Детская ревматология: руководство для врачей / Под ред. А.А. Баранова, Л.К. Баженовой. - М.: Медицина, 2002. - С.138-178.

51 Лыскина, Г.А. Проблемы системных заболеваний соединительной ткани у детей / Г.А. Лыскина // Педиатрия. - 2004. - №2. - С.46-52.

52 Мелкумова К.Л. Клинико-патогенетическое значение антител к антигенам центромер и склеродерме-70 при различных вариантах системной склеродермии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.39 / К.Л. Мелкумова; Ин-т ревматологии АМН СССР. - М., 1990. - 24 с.

53 Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: МКБ-10: в 3-х т. / Мн.: "ИнтерДайджест", 2000. - Т.1. Ч.1. - С.611-665.

54 Митьковская, Н.П. Методы экстракорпоральной коррекции гомеостаза и интенсивная медикаментозная терапия системных заболеваний соединительной ткани / Изд. 2-у, доп. и перераб. / Монография / Н.П. Митьковская. - Мн.: БГМУ, 2004. - С.13-26.

- 55 Митьковская, Н.П. Эндокринный статус больных системными заболеваниями соединительной ткани в процессе комбинированной интенсивной терапии / Н.П. Митьковская // Белорусский медицинский журнал. – 2004. – №2. – С.65-68.
- 56 Молодкина, О.А. Функциональное состояние микроциркуляторного русла при системных васкулитах и системных заболеваниях соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.39 / О.А. Молодкина; Ярославская гос. мед. академия Росздрава. – Ярославль, 2005. – 24с.
- 57 Мордовцев В.Н. Опыт применения куриозина для лечения эрозивно-язвенных поражений кожи / В.Н. Мордовцев, В.В. Мордовцева, Л.В. Алчангян // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т.8, №9. – С.255-256.
- 58 Мусаев, С.Н. Состояние органов пищеварения при диффузных болезнях соединительной ткани (системная красная волчанка, системная склеродермия, дерматомиозит) у детей: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.09 / С.Н. Мусаев; Моск. мед. акад. им. И.М. Сеченова. – М., 1991. – 48 с.
- 59 Насонов, Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии / Е.Л. Насонов // Вестник РАМН. – 2003. – №7. – С.6-10.
- 60 Насонов Е.Л. Метотрексат: Перспективы применения в ревматологии. – М.: Филоматис, 2005. – С.162-163.
- 61 Определение естественных иммуноглобулинов к ангиотензинпревращающему ферменту и вазоактивным пептидам в сыворотках крови больных системными заболеваниями соединительной ткани / М.А. Мягкова [и др.] // Вестник Московского университета. Химия. – 2000. – Т.41, №6. – С.419.
- 62 Орынбасарова, К.К. Свободнорадикальные процессы при системной красной волчанке и системной склеродермии у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / К.К. Орынбасарова; Моск. мед. акад. им. И.М. Сеченова. – М., 1991. – 20 с.
- 63 Очелик, Д. Влияние лития на содержание меди и цинка в тканях / Д. Очелик, С. Топлан, М.С. Акыоглу // Микроэлементы в медицине. – 2003. – №4 (2). – С.24-27.
- 64 Панасюк, А.Ф. Патогенетическое значение нарушений метаболизма фибробластов при системной склеродермии: автореф. дис. ... докт. биол. наук: 14.00.16 / А.Ф. Панасюк; Ун-т дружбы народов им. Патриса Лумумбы. – М.: Изд-во Ун-та дружбы народов, 1989. – 30 с.
- 65 Педиатрия. Курс лекций / Л.М.Беляева. – М.: Мед. лит., 2011. – 568 с.
- 66 Подчерняева, Н.С. Системная склеродермия / Н.С. Подчерняева // Кардиология и ревматология детского возраста / Е.И. Алексеева [и др.]; под ред. Г.А. Самсыгиной и проф. М.Ю. Щербаковой. – М.: ИД Медпрактика. – М., 2004. – С.721-735.
- 67 Польшакова, Т.В. Изменения сосудистой реактивности и их коррекция с помощью восстановительной физико-бальнеопелоидотерапии детей, больных системной склеродермией и ревматоидным артритом: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.34 / Т.В. Польшакова; Укр. НИИ мед. реабилитации и курортологии. – Киев, 1993. – 21 с.
- 68 Потапнев М.П. Цитокиновая сеть нейтрофилов при воспалении / М.П. Потапнев // Иммунологи. – 1995. – №4. – С.34-40.
- 69 Применение тимопрессина при ограниченной склеродермии у детей / Н.Г. Короткий [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2006. – №4. – С.81 – 83.
- 70 Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Рук. для практикующих врачей / Под общ. ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. – М.: Литтерра, 2003. – С.181-188.
- 71 Романова, Н.В. Фенотип лимфоцитов при различных формах склеродермии / Н.В. Романова // Иммунология. – 2004. – Т.25, №2. – С.111-112.
- 72 Савченко, М.А. Исследование показателей липидного обмена у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией в зависимости от характера течения

патологического процесса: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.39 / М.А. Савченко; Белорус. НИИ кардиологии. – Мн., 1997. – 24 с.

73 Салихов И.Г., Бодрова Р.А., Зиганшина Л.Е. Патогенетическая терапия системной склеродермии // Казанский медицинский журнал. – 2001. – Т.82, №5. – С.406-409.

74 Самсонов, В.А. Аутоантитела к коллагенам 5 типов у больных ограниченной склеродермией / В.А. Самсонов, С.А. Гарегинян, О.Ю. Полевая // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1990. – №12. – С.4-7.

75 Сорока, Н.Ф. Выявление антинейтрофильных цитоплазматических антител при смешанном заболевании соединительной ткани, первичном синдроме Шегрена и системной склеродермии / Н.Ф. Сорока, С.А. Дубень, А.В. Полянская // Медицина на рубеже веков: материалы юбил. науч. конф. посвящ. 40-летию ЦНИЛ БГМУ: в 2 ч. – Минск, 2003. – Ч.1. – С.186-190.

76 Сосновский, А.Т. Дерматологический справочник / А.Т. Сосновский, Н.З. Яговдик – Мн.: «Вышэйшая школа». – 1992. – С.345-357.

77 Состояние специфического гуморального иммунитета у больных диффузными болезнями соединительной ткани / А.В. Поддубиков [и др.] // Мед иммунология. – 2002. – Т.4, №2. – С.211.

78 Сосудистая патология при системной склеродермии / Р.Т. Алекперов [и др.] // Вестник РАМН. – 2003. – №7. – С.34-38.

79 Сперанский, А.И. Интерлейкины (4 и 10) и TNF-α при системных заболеваниях соединительной ткани / А.И. Сперанский, Т.А. Рязанцева, С.М. Иванова // Мед. иммунология. – 2003. – Т.5, №3-4. – С.271.

80 Старовойтова, М.Н. Ювенильная системная склеродермия: клинические особенности, эволюция болезни: (ретро- и проспективное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02 / М.Н. Старовойтова; АМН России. Ин-т ревматологии. – М, 1997. – 26 с.

81 Суворов, А.П. Ограниченная склеродермия: методич. рекомендации / А.П. Суворов, А.И. Завьялов, И.Г. Грашкина. – Саратов, 1990. – 25 с.

82 Уварова, Н.Н. Клиническая картина и течение системной склеродермии у детей: автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.00.09; 14.00.39 / Н.Н. Уварова: I Моск. мед. ин-т им. И.М. Сеченова. – М., 1989. – 47 с.

83 Хитрая, Е.Г. Клиническая значимость биомикроскопических методов исследования при системной склеродермии и близких заболеваниях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.39 / Е.Г. Хитрая; АМН СССР. Ин-т ревматологии. – М, 1991. – 26 с.

84 Чернова, С.И. Иммунодиагностика и оценка эффективности терапии системной склеродермии на основе иммобилизованных гранулированных антигенов соединительной ткани с магнитными свойствами: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.39 / С.И. Чернова; Волгогр. мед. ин-т, филиал ин-та ревматологии РАМН. – Волгоград, 1993. – 27 с.

85 Чижевская, И.Д. Характеристика иммунологических показателей у детей и подростков, страдающих различными формами склеродермии / И.Д. Чижевская, Л.М. Беляева // Медицинские новости. – № 4. – 2005. – С. 91 – 93.

86 Чижевская, И.Д. Клинические проявления системного склероза и ограниченной склеродермии у детей и подростков / И.Д. Чижевская, Л.М. Беляева // Здравоохранение. – № 7. – 2005. – С. 2 – 3.

87 Чижевская, И.Д. Клинико-диагностические признаки и характер течения системного склероза и ограниченной склеродермии у детей и подростков / И.Д. Чижевская, Л.М. Беляева // Медицинская панорама. – № 1 (58). – 2006. – С. 37 – 40.

88 Чижевская, И.Д. Состояние верхних отделов желудочно-кишечного тракта и показатели липидного спектра у детей и подростков с системным склерозом и ограниченной

склеродермией / И.Д. Чижевская, Л.М. Беляева, Т.М. Юрага // Медицинские новости. – № 2. – 2006. – С. 141 – 144.

89 Шастин, Н.Н. Системная склеродермия / Н.Н. Шастин // Внутренние болезни: Лекции для студентов и врачей / Ф.В. Курдыбайло [и др.]; под общ. ред. Б.И. Шулутко. – СПб, 1992. – С.530-542.

90 Шишкина, Г.И. Особенности патогенеза и лечения очаговой склеродермии / Г.И. Шишкина // Вестн. последипломного мед. образования. – 2005. – №1. – С.29.

91 Щербаков, А.Б. Роль симпатической реактивности в развитии синдрома Рейно / А.Б. Щербаков, Н.Г. Гусева, Э.С. Мач // Терапевт. арх. – 1993. – №3. – С.22-25.

92 Яговдик, Н.З. Случай «семейной склеродермии» / Н.З. Яговдик, М.В. Качук // Вестник дерматологии и венерологии. – 1992. – №2. – С.64-66.

93 Angiogenesis and chemokines in rheumatoid arthritis and other systemic inflammatory rheumatic diseases / E. Bodolay [et al.] // J. Cell. Mol. Med. – 2002. – Vol.6, №3. – P.357-376.

94 Alarcon, G. S. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis / G. S. Alarcon // Infect. Dis. Clin. North. Am. – 2006. – Vol.20, №4. – P.849-875.

95 A novel protein highly expressed in testis is overexpressed in systemic sclerosis fibroblasts and targeted by autoantibodies / H. Yasuoka [et al.] // J. Immunol. – 2003. – Vol. 171, №12. – P. 6883-6890.

96 Antinuclear antibodies in children with localized scleroderma / A.M. Rosenberg [et al.] // J Rheumatol. – 1995. – Vol.22. – P.2337-2343.

97 Anti-fibrillarin antibodies in systemic sclerosis / V.J. Tormey [et al.] // Rheumatology. – 2001. – Vol.40. – P.1157-1162.

98 A nuclear target for interleukin-1 α : Interaction with the growth suppressor necdin modulates proliferation and collagen expression / Bo Hu [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol.100, №17. – P.10008-10013.

99 Artlett, C.M. Immunology of systemic sclerosis / C.M. Artlett // Front. Biosci. – 2005. – Vol.1, № 10. – P.1707-1719.

100 Assessment of gastrointestinal involvement / P.J. Clements [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2003. – Vol. 21, №3, Suppl 29. – P. 15-18.

101 Black, C.M. Scleroderma and fasciitis in children / C.M. Black // Curr. Opin. Rheumatol. – 1995. – Vol.7 №5. – P.442-448.

102 Black, C.M. The aetiopathogenesis of Systemic sclerosis: thick skin - thin hypotheses / C.M. Black // J. Royal Coll. Physic London. – 1995. – Vol.29, №2. – P.119-130.

103 Blann, A.D. Mechanisms of endothelial cell damage in systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon / A.D. Blann, K. Illingworth, M.I. Jayson // J. Rheumatol. – 1993. – Vol.20, №8. – P.1325-1330.

104 Blann, A.D. Von Willebrand factor: increased levels are related to poor prognosis in systemic sclerosis and not to tissue autoantibodies / A.D. Blann, T.P. Sheeran, P. Emery // Br. J. Biomed. Sci. – 1997. – Vol. 54, №1. – P.5-9.

105 Blockmans, D. Predictive value of nailfold capillaroscopy in the diagnosis of connective tissue diseases / D. Blockmans, G. Beyens, R. Vernaeghe // Clin. Rheumat. – 1996. – Vol.15, №2. – P.148-153.

106 Blood coagulation, fibrinolysis and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis / M.M. Cerinic [et al.] // Semin. Arthr. Rheum. – 2003. – Vol.32, №5. – P.285-295.

107 Cabane, J. Classification criteria of scleroderma / J. Cabane // Presse Med. – 2006. – Vol.35, №12, Pt 2. – P.1916-1922.

108 Case of systemic sclerosis presenting with alveolar hemorrhage and positive anti-neutrophil cytoplasmic myeloperoxidase antibody (MPO-ANCA) without pathological renal involvement / T. Yamada [et al.] // Ryumachi. – 2003. – Vol.43, №4. – P.690-695.

- 109 Circulatory system in children with localized scleroderma / W. Rokicki [et al.] // *Pediatr. Cardiol.* – 1997. – Vol. 18. – P.213-217.
- 110 Chevallard, M. Scleroderma / M. Chevallard, S. Zeni, B. Colombo // *G. Clin. Med.* – 1990. – Vol. 71, №4. – P.243-252.
- 111 Childhood functional gastrointestinal disorders / A. Rasguin-Weber [et al.] // *Gut.* – 1999. – Vol.45. – Suppl.2. – P.1160-1168.
- 112 Childhood onset systemic sclerosis: classification, clinical and serologic features, and survival in comparison with adult onset disease / K. Scalapino [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2006. – Vol.33, №5. – P.1004-1013.
- 113 Clinical significance of anti topoisomerase I antibody levels determined by ELISA in systemic sclerosis / S. Sato [et al.] // *Rheumatology.* – 2001. – Vol.40. – P.1135-1140.
- 114 Comparative esophageal and anorectal motility in scleroderma / J. Hamel-Roy [et al.] // *Gastroenterology.* – 1985. – Vol.88, №1. – P.1-7.
- 115 Correlation among capillaroscopic abnormalities, digital flow and immunologic findings in patients with isolated Reynaud's phenomenon. Can laser Doppler flowmetry help identify a secondary Raynaud phenomenon? / F. Binaghi [et al.] // *Int. Angiol.* – 1992. – Vol.11, №3. – P. 186-194.
- 116 Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis / P.Q.Hu [et al.] // *Ibid.* – 2003. – Vol.48. – P.1363-1373.
- 117 Cutaneous microcirculation in systemic sclerosis. Morpho-functional research using capillaroscopy and laser-Doppler / G. Dragagna [et al.] // *Minerva Cardioangiol.* – 1993. – Vol. 41, №11. – P. 493-499.
- 118 Cytokine production and serum levels in systemic sclerosis / T.V. Kantor [et al.] // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1992. – Vol.65, №3. – P.278-285.
- 119 Dinarello C.A., Moldawer L.L. Proinflammatory and antiinflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. A primer for clinicians.- Amgen Inc., 2000.-P.282.
- 120 Distler, O. Angiogenic and angiostatic factors in systemic sclerosis / O. Distler, A. Rosso, R. Giacomelli // *Arthritis Res.* – 2002. – Vol.4, №6. – P.11.
- 121 Duchini, A. Gastrointestinal hemorrhage in patients with systemic sclerosis and CREST syndrome / A. Duchini, S.L. Sessoms // *Am. J. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 93. – P.1453-1456.
- 122 Dyswall, A. Cardiac involvement in scleroderma (review) / A. Dyswall, W.P. Follansbee // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* – 1996. Vol. 22. – P.841-861.
- 123 Enzenauer, R.J. Anticardiolipin antibodies in scleroderma / R.J. Enzenauer, D.H. Collier, L.R. Lopez // *J. Clin. Rheumatol.* – 2006. – Vol.12, №6. – P.324-326.
- 124 Emery, H. Pediatric scleroderma / H. Emery // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 1998. – Vol.17, №1. – P.41-47.
- 125 Epidemiological analysis of prognosis of 496 Japanese patients with progressive systemic sclerosis (SSc). Scleroderma Research Committee Japan / K. Nishioka [et al.] // *J. Dermatol.* – 1996. – Vol.23. №10. – P.677-682.
- 126 Esophageal function in systemic sclerosis: a prospective evaluation of motility and acid reflux in 36 patients / J.C. Yarze [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 1993. – Vol.88, №6. – P.870-876.
- 127 Esophageal involvement in scleroderma: gastroesophageal reflux, the common problem / S.K. Ntoumazios [et al.] // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol.36, №3. – P.173-181.
- 128 Feghali, C.A. Mechanisms of pathogenesis in scleroderma / C.A. Feghali, K.L. Bost, D.W. Boulware // *J. Rheumatol.* – 1992. – Vol.19, №8. – P.1207-1211.
- 129 Fibroblast and endothelial apoptosis in systemic sclerosis / J.B. Jun [et al.] // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2003. – Vol.15, №6. – P.756-760.
- 130 Fine specificity mapping of autoantigens targeted by anticentromere autoantibodies / Y. Akbarali [et al.] // *J. Autoimmun.* – 2006. – Vol.27, №4. – P.272-280.

- 131 Fiori, G. Overlap syndromes / G. Fiori, A. Pignone, M.M. Cerinic // *Rheumatism*. – 2002. – Vol.49, №2. – P.12-15.
- 132 Griem, P. Allergic and autoimmune reactions to xenobiotics: how do they arise? / P. Griem, M. Wulferink, B. Sachs // *Immunol. Today*. – 1998. – Vol.19, №3. – P.133-141.
- 133 Haustein, U.F. Systemic sclerosis - scleroderma / U.F. Haustein // *Dermatol. Online J*. – 2002. – Vol.8, №1. – P.3.
- 134 Hepatocyte growth factor both prevents and ameliorates the symptoms of dermal sclerosis in a mouse model of scleroderma / M.H. Wu [et al.] // *Gene Ther*. – 2004. – Vol.11, №2 – P.170-180.
- 135 Ichimiya, Y. Symptomatic psychosis due to collagen diseases (systemic lupus erythematosus, scleroderma) / Y. Ichimiya // *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu*. – 2003. – Vol. 40. – P. 360-363.
- 136 Immunologic changes in liner scleroderma in children / I. Fontan [et al.] // *Ann Dermatol Venereol*. – 1998. – Vol.115. – P.135-142.
- 137 Immunologic markers of systemic scleroderma in children / M. Blaszczyk [et al.] // *Pediatr. Dermatol*. – 1991. – Vol. 8, №1. – P.13-20.
- 138 Increased concentrations of the circulating angiogenesis inhibitor endostatin in patients with systemic sclerosis / M. Hebbbar [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 2000. – Vol.43. – P.889-893.
- 139 Increased production of interleukin 6 and interleukin 8 in scleroderma fibroblasts / T. Kadono [et al.] // *J.Rheumatol*. – 1998. – Vol.25, №2. – P.296-301.
- 140 Induction of apoptosis and fibrillin 1 expression in human dermal endothelial cells by scleroderma sera containing anti-endothelial cell antibodies / S.S. Ahmed [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 2006. – Vol.54, №7. – P.2250-2262.
- 141 Interleukin-1a single-nucleotide polymorphism associated with systemic sclerosis / B. Hutyrova [et al.] // *J Rheumatol*. – 2004. – Vol. 31, №1. – P. 81-84.
- 142 Jimenez, S.A. Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis / S.A. Jimenez, C.T. Derk // *Ann. Intern. Med*. – 2004. – Vol.140, №1. – P.37-50.
- 143 Juvenile systemic sclerosis: a follow-up study of eight patients / S. Szamosi [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci*. – 2005. – №1051. – P.229-234.
- 144 Kahaleh, M.B. Autoimmunity and vascular involvement in systemic sclerosis / M.B. Kahaleh, E.C. Le Roy // *Autoimmunity*. – 1999. – Vol.31, №3. – P.195-214.
- 145 Kalluri, R. Fibrosis and angiogenesis / R. Kalluri, V.P. Sukhatme // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. – 2000. – Vol.9. – P.413-418.
- 146 Kjeldsen-Kragh, J. The influence of psychological factors on the immune system and immunological diseases / J. Kjeldsen-Kragh // *Tidsskr. Nor. Laegeforen*. – 1996. – Vol.116, №26. – P.3102-3107.
- 147 Korn, J.H. Immunologic aspects of scleroderma / J.H. Korn // *Curr. Opin. Rheumatol*. – 1991. – №3. – P.947-952.
- 148 Laxer, R.M. General and local scleroderma in children and dermatomyositi associated syndromes / R.M. Laxer, B.M. Feldman // *Curr Opin Rheumatol*. – 1997. – Vol.9, №5. – P.458-464.
- 149 Lehman, T.J. Systemic and localized scleroderma in children / T.J. Lehman // *Curr. Opin. Rheumatol*. – 1996. – Vol.8, №6. – P.576-579.
- 150 Le Roy, E.C. Systemic sclerosis. A vascular perspective / E.C. Le Roy // *Rheum. Dis. Clin. North. Am*. – 1996. – Vol.22. – P.675-694.
- 151 Le Roy, E.C. The pathogenesis of scleroderma (systemic sclerosis, SSc) / E.C. Le Roy, M. Trojanovska, E.A. Smith // *Clin. Exp. Rheumatol*. – 1991. – Vol.9. – P. 173-177.
- 152 Linear scleroderma in children / L.E. Eubanks [et al.] // *Int. J Dermatol*. – 1996. – Vol.35, №5. – P.330-336.

- 153 Magnant, J. Systemic sclerosis: epidemiology and environmental factors / J. Magnant, E. Diot // *Press Med.* – 2006. – Vol.35, №12, Pt 2. – P.1894-1901.
- 154 Magro, C.M. Cytomegalovirus-associated cutaneous vasculopathy and scleroderma sans inclusion body change / C.M. Magro, A.N. Crowson, C. Ferri // *Hum. Pathol.* – 2007. – Vol.38, №1. – P.42-49.
- 155 Marie, I. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis / I. Marie // *Presse Med.* – 2006. – Vol.35, №12, Pt 2.. – P.1952-1965.
- 156 Mayes, M.D. Scleroderma epidemiology / M.D. Mayes // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 2003. – Vol.29, №2. – P.239-254.
- 157 Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma / J.L. Nelson [et al.] // *Lancet.* – 1998. – Vol.351. – P.559-562.
- 158 Murray, K.J. Scleroderma in children and adolescents / K.J. Murray, R.M. Laxer // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 2002. – Vol.28, №3. – P.603-624.
- 159 Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis / M. Cutolo [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2000. – Vol.27. – P.155-160.
- 160 Nammous, A.H. Skin manifestations of Lyme borreliosis / A.H. Nammous, D. Zubacki, I. Dobrzycki // *Przegl. Lek.* – 2006. – Vol.63, №4. – P.227-230.
- 161 No evidence for *Borrelia burgdorferi* – specific DNA in lesions of localized scleroderma / R. Wienenecke [et al.] // *J. In Vest. Derm.* – 1995. – Vol.104. – P. 23-26.
- 162 Normotensive renal failure in systemic sclerosis / D.J. Helfrich [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1989. – Vol.32. – P.1128-1134.
- 163 Pope, J.E. Scleroderma overlap syndromes / J.E. Pope // *Curr Opin Rheumatol.* – 2002. – Vol.14, №6. – P.704-710.
- 164 Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma) / R.D. Altman [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1991. – Vol.34, №4. – P.403-413.
- 165 Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population / M.D. Mayes [et al.] // *Arthritis and Rheumatism.* – 2003. – Vol. 48, №8. – p.2246-2255.
- 166 Rabinovitch A. Immunoregulation by cytokines in autoimmune diabetes // *Adv Exp Med Biol.* – 2003. – V.520. – P.159-193.
- 167 Recurrent abdominal pain in systemic sclerosis: not always intestinal pseudoobstruction / M. Jimenez-Saenz [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2003. – Vol.17, №5. – P.605-607.
- 168 Reduced angiotensin converting enzyme plasma activity in scleroderma. A marker of endothelial injury? / M.M. Cerinic [et al.] // *J Rheumatol.* – 1990. – Vol.17, №3. – P.328-330.
- 169 Rosenkranz, M.E. Systemic and localized scleroderma in children: current and future treatment options / M.E. Rosenkranz // *Paediatr. Drugs.* – 2006. – Vol.8, №2. – P.85-97.
- 170 Samuelson, U.K. Development and evaluation of a patient education program for persons with systemic sclerosis (scleroderma) / U.K. Samuelson, E.M. Ahlmen // *Arthritis Care Res.* – 2000. – Vol.13, 33. – P.141-148.
- 171 Scleroderma in children: a retrospective study of 70 cases / C. Bodemer [et al.] // *Ann. Dermatol. Venereol.* – 1999. – Vol.126. – P.691-694.
- 172 Scleroderma patients with combined pulmonary hypertension and interstitial lung disease / B. Chang [et al.] // *J Rheumatol.* – 2003. – Vol.30, №11. – P.2398-2405.
- 173 Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis / E.C. Le Roy [et al.] // *J. Rheum.* – 1988. – Vol. 15. – P.202-205.
- 174 Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma / R.J. Prescott [et al.] // *J. Pathol.* – 1992. – Vol.166. – P.255-263.
- 175 Serum concentrations of vascular endothelial growth factor in collagen diseases / K. Kikuchi [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 1998. – Vol. 139. – P.1049-1051.

- 176 Serum levels of soluble TNF alpha receptor type I and the severity of systemic sclerosis / S. Majewski [et al.] // *Acta Dermato-Venereol.* – 1999. – Vol.79, №3. – P.207-210.
- 177 Sollberg, S. The fibroblast in systemic sclerosis / S. Sollberg, C. Mauch, B. Eches // *Clin Dermatol.* – 1994. – Vol.13, №3. – P.379-385.
- 178 Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis / S.S. Baroni [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol.354, №25. – P.2667-2676.
- 179 Systemic sclerosis. A clinical overview / S. Generini [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1999. – Vol. 455. – P.73-83.
- 180 Systemic sclerosis in childhood: clinical and immunologic features of 153 patients in an international database / G. Martini [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol.54, №12. – P.3971-3978.
- 181 Systemic sclerosis in children: a national retrospective survey in Japan / Y. Fujita [et al.] // *Acta. Paediatr. Jpn.* – 1997. – Vol.39. – P.263-267.
- 182 Systemic sclerosis: pathophysiology of a multifaceted disease / A. Servettaz [et al.] // *Press Med.* – 2006. – Vol.35, №12, Pt 2. – P.1903-1915.
- 183 Systemic sclerosis terminating as systemic necrotizing vacuities / O. Ishikawa [et al.] // *Brit J Dermatol.* – 1993. – Vol.129. – P.736-738.
- 184 Szymanska, E. Systemic sclerosis - clinical course and treatment possibilities / E. Szymanska, M. Maj, L. Rudnicka // *Przegl. Lek.* – 2005. – Vol.62, № 12. – P.1538-1541.
- 185 Tan, F.K. Autoantibodies against PDGF receptor in scleroderma / F.K. Tan // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol.354, №25. – P.2709-2711.
- 186 The circulatory system in children with cutaneous forms of scleroderma / W. Rokicki [et al.] // *Pediatr. Pol.* – 1995. – Vol.70. – P.479-485.
- 187 The role of anti-endothelial cell antibody-mediated microvascular injury in the evolution of pulmonary fibrosis in the setting of collagen vascular disease / C.M. Magro [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2007. – Vol.127, №2. – P.237-247.
- 188 Thyroid status in patients with systemic sclerosis / G. Lippi [et al.] // *J. Clin. Rheumatol.* – 2006. – Vol.12, №6. – P.322-324.
- 189 Vasculitis in patients with systemic sclerosis and digital ischemia requiring amputation / A.L. Herrick [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 1994. – Vol. 53. – P.323-326.
- 190 Vierra, E. Morphea and localized scleroderma in children / E. Vierra, B.B. Cunningham // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 1999. – Vol.18, №3. – P.210-225.
- 191 Wang, Y. Association between enhanced type I collagen expression and epigenetic repression of the FLI1 gene in scleroderma fibroblasts / Y. Wang, P.S. Fan, M.B. Kahaleh // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol.54, №7. – P.2271-2279.
- 192 Yamamoto, T. Chemokines and chemokine receptors in scleroderma / T. Yamamoto // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2006. – Vol.140, №4. – P.345-356.

Учебное издание

Беляева Людмила Михайловна
Чижевская Ирина Дмитриевна

ЮВЕНИЛЬНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Л.М. Беляева

Подписано в печать 23. 12. 2014. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 3,06 Уч.- изд. л. 2,40. Тираж 100 экз. Заказ 74.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.