

Н.Г. Гусева

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

## СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ – МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА

**Контакты:** Наталья Гавриловна Гусева [irrgus@yandex.ru](mailto:irrgus@yandex.ru)

**Contact:** Natalya Gavrilovna Guseva [irrgus@yandex.ru](mailto:irrgus@yandex.ru)

Проблема системной склеродермии (ССД) – классического заболевания из группы системных болезней соединительной ткани – является одной из актуальных не только в ревматологии, но и в ряде других областей медицины и биологии. В последние годы отмечается большой прогресс в изучении сложного патогенеза заболевания: молекулярно-клеточных механизмов фиброобразования, дисфункции эндотелия, ангиогенеза, парадигмы их взаимоотношений с аутоиммунопатологией, как и проблемы клинической гетерогенности ССД и близких заболеваний склеродермической группы. Широко осуществляется международное сотрудничество, включая программы EUSTAR (Европейская группа по исследованию ССД) Европейской антиревматической Лиги (EULAR).

Активное участие в реализации этих программ принимает Институт ревматологии РАМН – один из крупнейших ревматологических центров, где со дня его основания (1958) детально изучаются ССД и близкие состояния. Следует подчеркнуть, что именно в 50-е годы прошлого столетия ССД стала изучаться в стране и в мире с ревматологических и терапевтических позиций.

Целенаправленное изучение малоизвестной общей и висцеральной патологии – сосудистой, суставно-костно-мышечной, поражения легких, сердца, пищеварительного тракта и почек – выявило большой полиморфизм клинической картины ССД и кардинально изменило представление о болезни [1, 2].

В результате многолетних наблюдений в Институте ревматологии изучена эволюция ССД и выделено три основных варианта течения: острое, подострое, хроническое, – различающиеся быстротой прогрессирования патологического процесса, характером клинико-морфологических проявлений и прогнозом. Отмечена гетерогенность заболевания. Проводятся приоритетные исследования малоизученных клинических форм и субтипов ССД – ювенильная, перекрестная формы, особенности ССД у мужчин, при дебюте заболевания в пожилом возрасте и др.

В 70-е годы XX в. предложена отечественная классификация ССД, которая, в отличие от зарубежных, была ориентирована не только на кожную локализацию процесса, но и на заболевание в целом и включала клинические манифестации, характер течения, стадии, частично – клинические формы и активность процесса. Впоследствии она была модифицирована. Данная классификация содержит выделенные ранее 3 варианта течения, 5 клинических форм (диффузная, лимитированная, перекрестная, висцеральная и ювенильная ССД) и 3 стадии заболевания [3].

Изучение ССД оказалось важным как в клиническом, так и в теоретическом плане, поскольку затрагивает

ряд общебиологических проблем (фиброобразование, ангиогенез, микрохимизм и др.), что требует мультидисциплинарных исследований и позволяет рассматривать ССД как «модельную болезнь».

### Системная склеродермия – «модельная болезнь»

1. Уникальная модель природного генерализованного фиброза
2. Модель прогрессирующего каскада микроциркуляторных нарушений и облитерирующей ангиопатии: периферической (синдром Рейно, некрозы) и висцеральной (легкие, сердце, почки)
3. Модель легочной гипертензии
4. Модель гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ)
5. Модель overlap-синдромов в ревматологии
6. Модель гипотезы микрохимизма в ревматологии
7. Склеродермическая группа болезней и экогенетика

**Системная склеродермия – уникальная природная модель генерализованного фиброза.** Начиная с 60–70-х годов XX в. системная склеродермия привлекает внимание ученых-теоретиков и клиницистов как уникальная природная модель генерализованного фиброза. Как и во всем мире, в Институте ревматологии (в том числе в сотрудничестве с учеными из Финляндии и США) проводятся комплексные исследования молекулярно-клеточных механизмов коллагено- и фиброобразования. Выявлены фенотипические особенности фибробластов, дефектность мембран и рецепции, а в последующем – участие процессов апоптоза, мутантных генов фибриллина и иммунокомпетентных клеток в формировании фиброза.

Следует подчеркнуть, что и в настоящее время среди многоликой «армии» ревматических болезней ССД сохраняет авангардные позиции по своему значению в изучении патологии соединительной ткани. Фибробласт, будучи ключевой эффекторной клеткой фиброобразования, остается в поле зрения исследователей, но в последнее время особое внимание обращено на экстрацеллюлярную медиаторную систему, профиброзные цитокины: интерлейкины (ИЛ) 4, 13, 17 и 6, факторы роста: трансформирующий фактор роста  $\beta$  – ТФР  $\beta$ , тромбоцитарный фактор роста – ТрФР и др.), каждый из которых может рассматриваться как возможная мишень новой таргетной терапии, обладающей антифиброзным эффектом [4, 5].

Активно изучается роль гипоксии, реактивных кислородных радикалов и других механизмов персистенции и прогрессирования фиброза.

Современные исследования показали, что профиброзные факторы могут продуцировать разные клетки: им-

мунные, макрофаги, фибробласты, эндотелиальные клетки и др. При активации мезенхимальные прогениторные клетки (включая стволовые костномозговые клетки), как и уже дифференцированные эпителиальные, эндотелиальные и ангиогенные клетки, могут дифференцироваться в фибробласты, участвуя тем самым в развитии фиброза. Изучение молекулярно-клеточных механизмов фиброобразования важно для уточнения патогенеза заболевания, и особенно — с позиций новых возможностей таргетной терапии, поколебавшей традиционные представления о необратимости фиброза.

**Системная склеродермия как модель прогрессирующей генерализованной васкулопатии, микроциркуляторного каскада и облитерирующей микроангиопатии.** Склеродермическая васкулопатия — характерное и раннее проявление заболевания, лежащее в основе механизма развития ССД. Отмечается уникальное сочетание функциональной и органической, генерализованной и локальной, периферической и висцеральной сосудистой патологии. Наиболее характерные клинические проявления — синдром Рейно и дигитальные некрозы, гангрена; потенциально фатальные — легочная гипертензия, склеродермическая почка, злокачественная аритмия и внезапная смерть. С патоморфологических позиций выделяют деструктивную (деструкция и потеря капилляров, ишемия тканей) и пролиферативную васкулопатию (прогрессирующее сужение и облитерация микрососудов).

В Институте ревматологии с 60–70-х годов XX в. проводятся многолетние комплексные исследования особенностей клинической картины, микроциркуляторного каскада, патофизиологии, генеза и эволюции синдрома Рейно и сосудистой патологии. Сосудистая патология при ССД (как молекулярно-клеточные механизмы ее развития, так и основные клинические проявления и осложнения) легла в основу изучения ряда проблем: первичного и вторичного феномена Рейно, «висцерального» синдрома Рейно в русле кардиальной, легочной и почечной патологии, легочной артериальной гипертензии и др., — имеющих общеклиническое значение [3, 6, 7].

Важным вкладом в изучение морфологических особенностей микроваскулярной патологии при ССД и других ревматических заболеваниях (РЗ) явилось введение широкопольной капилляроскопии (КС), что позволило выявить и охарактеризовать ранние проявления синдрома Рейно, динамику и специфику изменений капилляров. В результате многолетних исследований, проводившихся в Институте ревматологии и вообще в мире, разработаны полуколичественная шкала и балльная оценка синдрома Рейно и КС с выделением «ранней», «активной» и «поздней» стадий патологии, которые используются для ранней диагностики ССД, дифференциальной диагностики синдрома и болезни Рейно, оценки активности, тяжести, эволюции и прогноза заболевания, что повысило их диагностическую значимость [8]. Данные КС введены в классификационные критерии ССД и используются, как и синдром Рейно, в предложениях М. Matucci-Cerenic и соавт. по ранней и «очень ранней» диагностике ССД [9].

К особенностям современного этапа клеточно-молекулярных исследований патоморфогенеза сосудистой патологии следует отнести интенсивное изучение сложной системы сосудистых медиаторов как потенциальной мишени таргетной терапии. Блестящим примером таких

исследований явились работы по эндотелину 1 (ЭТ 1) — ключевому сосудистому медиатору процессов пролиферации, воспаления и вазоконстрикции, который также может участвовать в процессах фиброза (индуцирует экспрессию SSc-фенотипа). Антагонисты рецепторов ЭТ 1, в частности препарат бозентан (Траклир), продемонстрировали четкий положительный эффект при ССД, особенно при лечении легочной гипертензии (ЛГ) и дигитальных язв [10, 11].

Еще одной группой препаратов, имеющих широкое применение в кардиологии и терапии, а теперь и в ревматологии, являются статины. Привлекает внимание плейотропный эффект статинов, которые, помимо хорошо известного гиполипидемического действия, обладают противовоспалительными, иммуномодулирующими и ангиопротективными свойствами, что обусловило их использование в комплексном лечении ССД, СКВ, РА и подчеркивает целесообразность мультидисциплинарных исследований [12].

Большой практический и теоретический интерес представляют исследования сосудистых прогениторных клеток и их терапевтического эффекта в стимуляции неоангиогенеза, ремоделирования сосудов и реваскуляризации ишемизированных тканей при ССД [13], что в известной степени может быть трансполировано на другие области клинической медицины.

**Модель легочной гипертензии.** Как известно, поражение легких в последние десятилетия вышло на первое место среди причин смерти больных ССД, и ЛГ определяет около 30% летальности.

На модели ССД, при которой ЛГ имеет наихудший прогноз, изучаются механизмы развития, вопросы ранней диагностики и инновационной терапии ЛГ, являющейся важнейшей проблемой кардиологии. В основе ЛГ лежит эндотелиальная дисфункция сосудов с преобладанием вазоконстрикции, миграция гладкомышечных клеток к интимае, процессы пролиферации и облитерации, особенно микроциркуляторного русла, что характерно для ССД в целом.

Достижением последних лет явилась разработка неинвазивной скрининговой диагностики ЛГ при ССД, включающей ЭхоКГ, ЭКГ и определение биомаркеров (NT-pro BNP из группы натрийуретических пептидов). Введение ранней скрининговой диагностики и, следовательно, возможности ранней таргетной терапии ЛГ ознаменовали новую эру в лечении ЛГ и ССД. Как уже указывалось, примером новой эффективной таргетной терапии легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с ССД, является применение бозентана (Траклира) — антагониста рецепторов ЭТ 1, приводящее к стабилизации или улучшению функциональной способности легких, увеличению выживаемости. Имеются уже относительно длительные наблюдения больных ССД с ЛГ, леченных бозентаном [14], где 1-летняя выживаемость составляет 81%, а 2-летняя — 71% (в контрольной группе — 68 и 47% соответственно).

Необходимы дальнейшие мультицентровые кооперативные исследования ревматологами, кардиологами и пульмонологами механизмов развития ЛГ, ранней диагностики и оптимизации лечения, включая новую таргетную терапию.

**Модель гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).** Из клинических проблем, при которых ССД также

может рассматриваться как «модельная болезнь», следует выделить склеродермическое поражение пищевода – модель ГЭРБ.

Поражение желудочно-кишечного тракта и, в частности, пищевода – частое, а у отдельных больных – раннее проявление ССД, которое наблюдается при разных клинических формах заболевания. Наиболее характерно развитие склеродермического рефлюкс-эзофагита, который как модель ГЭРБ изучается в ревматологии и гастроэнтерологии и проявляется дисфагией, изжогой, нарушением моторики (вплоть до аперистальтики), регургитацией, забросом кислого содержимого желудка в пищевод; осложняется развитием язв, стриктур в нижнем отделе пищевода, метаплазии Баррета [3, 15]. Введение сравнительно новой группы препаратов – ингибиторов протонной помпы (ИПП) – оказалось эффективным в отношении склеродермического эзофагита, как и ГЭБР. ИПП включены в рекомендации EUSTAR (склеродермическая группа EULAR) и Американской гастроэнтерологической ассоциации для терапии и предупреждения рефлюкс-эзофагита, язв и стриктур пищевода, которые ранее требовали оперативного лечения.

Некоторые осложнения склеродермического пищевода – метаплазия Баррета, аденокарцинома, как и развитие неоплазмы легких (чаще – бронхоальвеолярный рак), – привлекают внимание к особенностям онкопатологии у больных с длительно существующей ССД. Другие закономерности выявляются при паранеопластической склеродермии, что также подчеркивает наличие общих или сходных черт в развитии онко- и ревмопатологии, целесообразность мультидисциплинарных теоретических и практических исследований.

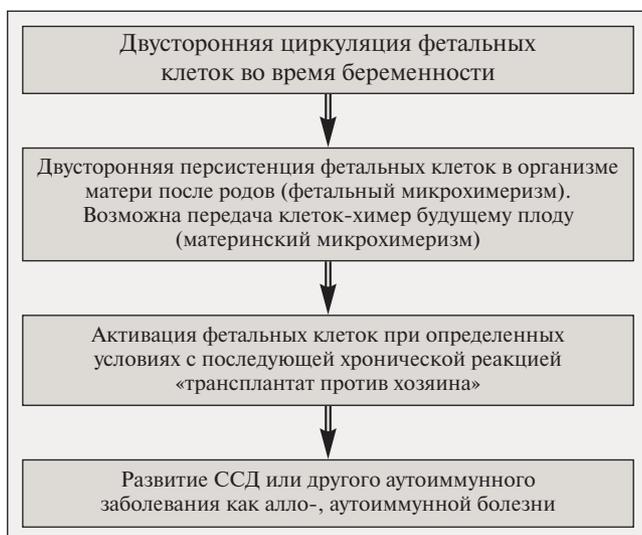
**Модель overlap-синдромов в ревматологии.** Перекрестная форма ССД является наиболее частой среди overlap-синдромов в ревматологии и рассматривается как модель их изучения в теоретическом и практическом плане.

Перекрестные синдромы (overlap syndromes) представляют собой одну из интересных и интригующих проблем ревматологии, составляют часть широкого спектра аутоиммунных ревматических болезней, отражают их клиническую и иммуногенетическую гетероген-

ность [16]. Перекрестные формы системных заболеваний соединительной ткани характеризуются наличием диагностических критериев двух и более заболеваний соединительной ткани у одного больного. Наиболее частыми являются сочетания ССД и полимиозита (ССД-ПМ), ССД и ревматоидного артрита (ССД-РА), ревматоидного артрита и системной красной волчанки (РА-СКВ), СКВ-ПМ, РА-ПМ [17]. Следует подчеркнуть, что, хотя перекрестные формы (сочетание двух и более РЗ) известны давно, они остаются до настоящего времени малоизученными. В отечественной ревматологии большой вклад в изучение проблемы внесли работы Института ревматологии. Еще в 70-х годах XX в. на основании собственных наблюдений и в рамках международного сотрудничества с Францией (проф. F. Delbarge и др.) выделены и изучены перекрестные синдромы между РА и СКВ, ССД и другими заболеваниями соединительной ткани. Из 200 наблюдавшихся больных ССД у 32 (16%) было сочетание с РА, полимиозитом/дерматомиозитом (ПМ/ДМ), СКВ. Проведенные в последние годы в Институте ревматологии 8-летние исследования 100 больных перекрестной формой ССД (пССД) позволили детально изучить особенности клинической картины и эволюции основных клинических форм (ССД-ПМ/ДМ, ССД-РА). Выделены неблагоприятные прогностические факторы пССД: начало заболевания после 40 лет, быстро прогрессирующее течение с признаками ПМ в первый год заболевания, когда лишь своевременная и активная терапия может улучшить прогноз [18]. При иммуногенетическом исследовании выявлена ассоциация с HLA-DRB1\*03 при ССД-ПМ и с HLA-DRB1\*01 при ССД-РА [19].

Термин «перекрестные синдромы» иногда используется для обобщения любых сочетаний РЗ и синдромов, но согласно современным представлениям ревматологии следует различать три основные группы: I – перекрестные (overlap) формы системных заболеваний соединительной ткани; II – смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ, синдром/болезнь Шарпа); III – недифференцированные заболевания [20].

**Теория микрохимеризма на модели ССД.** Уже на пороге XXI в., в значительной степени на модели ССД, родилась гипотеза «микрохимеризма» об участии фетальных клеток в генезе аутоиммунных болезней [21]. Гипотеза рассматривает патогенез ССД с позиции трансплантационной биологии (см. рисунок). Использование современных методов пренатальной диагностики выявило двунаправленное движение клеток в системе мать—плод и, что особенно поразительно, возможность персистенции фетальных прародительских клеток в циркуляции матери в течение многих лет (десятилетий) после рождения ребенка. Предполагается, что фетальные клетки, клетки-химеры, содержащие гены как матери, так и отца, проходят через плаценту во время беременности и остаются нераспознанными, а в последующем, при определенных условиях, могут активироваться и инициировать атаку материнских тканей подобно реакции «трансплантат против хозяина» при аллогенной трансплантации костного мозга. К таким условиям могут быть отнесены неблагоприятные эндо- и экзогенные факторы, вирусы, радиация, химические агенты и др., что рассматривается нами в рамках мультифакторного генеза ССД. В последующих работах подтверждаются данные о



*Микрохимеризм при аутоиммунных болезнях*

наличии фетального микрохимеризма при РЗ. Отдельные авторы анализируют и сопоставляют этот феномен с клинической картиной (активность, субтипы) заболеваний [22, 23].

Теория микрохимеризма дополняет существующие взгляды на многокомпонентный этиопатогенез аутоиммунных заболеваний, включая триггерную роль факторов внешней среды, столь очевидную на модели склеродермической группы болезней.

#### **Склеродермическая группа болезней и экогенетика.**

Склеродермическая группа болезней, особенно индуцированная склеродермия, является своеобразной моделью изучения связи экологических, внешнесредовых (химических, медикаментозных и др.) и генетических факторов в развитии фиброза и сосудистой патологии, свойственных ССД и РЗ в целом.

К склеродермической группе болезней относят, помимо системной и ограниченной склеродермии, диффузный фасциит, склереду Бушке, мультифокальный фиброз, различные варианты индуцированной склеродермии и псевдосклеродермических состояний [24]. Рост заболеваний этой группы отражает неблагоприятный экологический фон, роль химических (промышленных, бытовых, алиментарных, медикаментозных), инфекционных и других факторов окружающей среды в развитии аутоиммунных и фиброзных нарушений.

Особое внимание вызывает индуцированная склеродермия, включенная в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) как системный склероз, вызванный лекарственными средствами и химическими соединениями (М34.2). В настоящее время выявлено большое количество химических веществ и лекарств, вызывающих фиброз, сосудистую патологию и склеродермоподобные состояния: силиций, хлорвинил, органические растворители, эпоксидные смолы, различные нефтепродукты, блеомицин, пентазоцин, триптофан и его производные, входящие в пищевые добавки (БАДы), силиконовые препараты и др. [25, 26]. Их триггерное, адьювантное, токсическое и профиброзное действие может проявляться отдельной симптоматикой, но при наличии генетической предрасположенности приводит к развитию ССД и близких состояний [27].

В последние годы мы наблюдали парадоксальную ситуацию возникновения тяжелой индуцированной склеродермоподобной болезни у здоровых людей, активно занимающихся спортом. Причиной оказалось неконтролируемое использование триптофан-содержащих БАДов, солярия, инъекций для увеличения мышечной массы и других «оздоровительных» процедур. У одного из больных наблюдалась эволюция склеродермоподобного синдрома в ССД. Клинически наряду с множественностью триггерных факторов (БАДы, инъекции, избыточное использование солярия и др.) и признаками ССД (синдром Рейно, склеродактилия) отмечались особая тяжесть и необычный характер патологии, включавшей генерализованный диффузный фиброз конечностей и туловища, множественные некрозы, массивные кальцинаты, обездвиженность и инвалидизация (I группа). Наличие массивного артифициального кальциноза плечевых мышц было связано с введением стинола (препарат для увеличения мышечной массы), что может вызывать не только местный, но и общий токсический и адьювантный эффект. При генетическом обследовании больного (молекулярное HLA-

типирование) выявлен гаплотип HLA-DRB1\*05 (\*11), нередко ассоциирующийся (по данным литературы и нашим собственным наблюдениям) с ССД.

Таким образом, как экспериментальные, так и клинические данные, включая отдельные наблюдения, иллюстрируют связь внешнесредовых (триптофан, хлорвинил и др.) и генетических факторов в развитии ССД.

Известны и другие триптофан-ассоциированные заболевания склеродермической группы, как-то: эозинофильная миалгия, диффузный фасциит, мультифокальный фиброз, — что требует большой осторожности, контроля и, возможно, генетического обследования при приеме БАДов и лекарств, содержащих триптофан, его производные и другие виды химических соединений, которые обладают профиброзным эффектом. Аналогичный подход должен быть при экспозиции перечисленных веществ в быту и особенно на производстве, когда необходимы контроль и модернизация технологического процесса со снижением или исключением воздействия соответствующих химических агентов.

Индукцированная склеродермия иллюстрирует вклад «экогенетики» в формирование патологического процесса с избыточным фиброобразованием и сосудистых нарушений, возможность разработки этиотропных подходов в лечении РЗ, значение проблем экологии в ревматологии.

Представлены основные, но далеко не все аспекты склеродермии как «модельной болезни», изучение которых важно с позиций общей биологии, ревматологии и других областей медицины, что позволяет считать ССД мультидисциплинарной проблемой.

Настоящий период изучения ССД характеризуется разработкой ранней диагностики и инновационной таргетной терапии, что может быть отнесено к ревматологии в целом.

Проведенные нами начиная с 2000 г. исследования показали, что ранняя ССД является периодом активного формирования клинического симптомокомплекса, дифференцированного по клинической форме и варианту течения; характеризуется высокой иммунологической активностью и активными фибропластическими процессами; позволяет прогнозировать неблагоприятное течение ССД, проводить адекватную дифференцированную терапию [28].

Изучение ранней ССД имеет первостепенное значение с позиций диагностики, а также для уточнения ведущих механизмов развития патологии, разработки инновационных методов лечения.

Исследование триггерных и генетических факторов, клеточных и молекулярных механизмов патологии, идентификация медиаторов фиброза и васкулопатии как потенциальных мишеней современной (настоящей и будущей) терапии представляет огромный интерес и принципиальную важность для системной склеродермии и ревматологии в целом.

Именно на ранней стадии ССД логична постановка вопроса о возможности предупредить развитие фиброза и осложнений, тяжелой ангиопатии и висцеропатии, определяющих фатальный исход заболевания.

Следует отметить, что выживаемость и качество жизни больных ССД улучшились в последние десятилетия, чему способствовали как более ранняя диагностика, так и своевременная патогенетическая терапия, включа-

ющая иммуносупрессанты, кортикостероиды, сосудистую и антифиброзную терапию. Введение в клиническую практику ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента привело к семикратному снижению летальности от склеродермического почечного криза [29]. Сохраняя ранее выделенные нами принципы ранней патогенетически обоснованной дифференцированной терапии, подчеркнем необходимость индивидуализации (персонализации) и комплексного характера лечения (редко — монотерапия) с учетом сложного патогенеза и гетерогенности ССД.

В настоящее время активно осуществляется разработка биологических методов индукции иммунологической толерантности и новых технологий терапии аутоиммунных болезней на модели ССД. Обнадёживают, но не всегда однозначны результаты новой антицитокиновой, генно-инженерной, анти-А- и анти-В-клеточной терапии, как и проводимая преимущественно за рубежом аутологичная трансплантация костного мозга при активной быстро прогрессирующей ССД. Несомненный успех сосудистой таргетной терапии (в частности, бозен-

таном) при лечении больных ССД с ЛГ и дигитальными ишемическими нарушениями [30]. Следует выделить также иматинаб (селективный ингибитор тирозинкиназы), как первый препарат, оказывающий воздействие на молекулярные механизмы фиброобразования, что доказано на экспериментальных моделях и в пока немногочисленных клинических исследованиях [31]. Прерогативой Института ревматологии является изучение и использование прогениторных сосудистых клеток при длительно незаживающих склеродермических язвах и некрозах — для стимуляции ангиогенеза, ремоделирования сосудов и реваскуляризации ишемизированных тканей [13].

Проблема ССД, как и склеродермической группы болезней, по-прежнему, а в последние годы — все более, привлекает внимание ученых разных стран. Для современного этапа характерна активизация международных исследований по ССД, предусматривающих мультицентровый и междисциплинарный подход к изучению проблемы, ее клинических и теоретических аспектов, важных для ревматологии и других областей биомедицины.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия. М.: Медицина, 1975;269 с.
2. Rodnan G.P. Progressive systemic sclerosis (Scleroderma). In: Immunological diseases, 3rd ed. Boston, 1978;66:1109–41.
3. Гусева Н.Г. Системная склеродермия. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;447–66.
4. Varga J., Abraham B. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 2007;117:557–67.
5. Tindall A., Matucci-Cerenic M., Muller-Lander U. Future targets in the management of systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009;48:49–53.
6. Kahaleh B. Vascular disease in scleroderma: mechanisms of vascular injury. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34:57–71.
7. Trojanowska M. Cellular and molecular aspects of vascular dysfunction in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2010 (on-line).
8. Cutolo M., Matucci-Cerenic M. Naifold capillaroscopy and classification criteria for systemic sclerosis. *Clin Exp Rheum* 2007;25(5):663–5.
9. Matucci-Cerenic M., Allanore Y., Czirjak L. et al. The challenge of early systemic sclerosis for the EULAR Scleroderma Trial and research group (EUSTAR) community. It is time to cut the Gordian knot and develop a prevention or rescue strategy. *Ann Rheum Dis* 2009;68(9):1377–80.
10. Haohulla E., Coghlan J.G. A new era in the management of pulmonary arterial hypertension related to scleroderma: endothelin receptor antagonism. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1009–14.
11. Korn J., Mayes M., Matucci-Cerenic M. et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, or oral endothelin receptor antagonist. *Arthr Rheum* 2004;50:3985–93.
12. Алекперов Р.Т., Корзенева Е.Г., Александрова Е.Н. и др. Плейотропные эффекты статинов при системной склеродермии. *Тер арх* 2011 (в печати).
13. Nevskaya T., Ananieva L., Bykovskaya S. et al. Autologous progenitor cell implantation as novel therapeutic intervention for ischaemic digits in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009;48(1):61–4.
14. Denton Ch. Assessing long-term outcomes in PAH-SSc. In: Evolving treatment strategies for PAH-SSc optimising management of an aggressive disease. *Ist Systemic Sclerosis World Congress*, 2010, Italy.
15. Sü tö G., Czirjak L. Oesophageal involvement in scleroderma. *Clin Exp Rheum* 2009;27(3, Suppl. 54):2–4.
16. Venables P. Overlap syndromes. In: *Rheumatology*. Eds M. Hochberg, A. Silman et al. NY: Mosby, 2003;II:1573–80.
17. Старовойтова М.Н., Десинова О.В., Гусева Н.Г. Перекрестные формы системной склеродермии. *Науч-практич ревматол* 2007;1:52–8.
18. Десинова О.В. Перекрестная форма системной склеродермии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
19. Guseva I., Desinova O., Starovoytova M. et al. HLA-DRB1 polymorphism in systemic sclerosis overlap-syndromes in russian population. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl. 3):113.
20. Гусева Н.Г. Смешанное заболевание соединительной ткани и перекрестные формы системных заболеваний соединительной ткани. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа 2008;517–27.
21. Nelson J., Furst D., Maloney S. et al. Microchimerism and HLA compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *Lancet* 1998;351:559–62.
22. Mosca M., Curcio M., Lapi S. et al. Correlations of Y-chromosome microchimerism with disease activity in patients with SLE: analysis of preliminary data. *Ann Rheum Dis* 2003;62(10):651–4.
23. Rak J., Pagni P., Tiev T. et al. Male microchimerism and HLA-compatibility in French women with scleroderma: a difficult profile in limited and diffuse subset. *Rheumatology* 2009;48(4):363–6.
24. Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. М.: Медицина, 1993;268 с.
25. Hausten U., Anderegg U. Silica-induced scleroderma: clinical and experimental aspects. *J Rheumatol* 1998;25:1917–26.
26. Steen V.D. Occupational scleroderma. *Curr Opin Rheum* 1999;11:490–4.
27. Black C.M., Pereira S., McWhiter A. et al. Genetic susceptibility to scleroderma-like syndrome in symptomatic and asymptomatic workers exposed to vinyl chloride. *J Rheumatol* 1986;13:1059–62.
28. Невская Т.А. Клинико-морфологические и иммунологические аспекты ранней системной склеродермии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
29. Steen V.D., Medser T.A. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Int Med* 2000;133(8):600–3.
30. Launay O., Sitbon O., Le Paves J. et al. Long-term outcomes of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoids or sildenafil. *Rheumatology* 2010;49(3):490–500.
31. Distler J., Distler O. Imatinib as a novel therapeutic approach for fibrotic disorders. *Rheumatology* 2009;48(1):2–4.

Поступила 4.10.10