

Лечение системной склеродермии

Р.Т. Алекперов

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

Контакты: Резван Таирович Алекперов ralekperov@list.ru

Contact: Rezvan Tairovich Alekperov ralekperov@list.ru

Системная склеродермия (ССД) — хроническое аутоиммунное заболевание соединительной ткани с гетерогенной клинической картиной [1]. Распространенность ССД в США составляет около 240 случаев на 1 млн населения; а среди больных преобладают женщины (соотношение женщин и мужчин — 5:1) [2]. Характерные клинические проявления заболевания отражают основные составляющие патогенеза ССД: аутоиммунные нарушения и воспаление, активация/повреждение сосудистого эндотелия и фиброз кожи и внутренних органов [3]. При ССД эндотелиальная активация сопровождается воспалительными изменениями и фиброзом, ведущим к прогрессирующей обструктивной васкулопатии и, в итоге, к выраженной дисфункции и повреждению внутренних органов [4, 5]. Патогенез болезни определяет основные принципы лечения, но выбор терапии зависит также от клинической формы, течения и стадии болезни.

Классификация

В основе классификации ССД лежат распространенность поражения кожи и ассоциированные типы висцеральной патологии (табл. 1) [6].

Обычно уже в течение первого года болезни можно определить тип поражения кожи. Диффузное поражение кожи, как правило, сопровождается прогрессирующим течением с ранним и выраженным вовлечением в процесс внутренних органов (обычно в течение первых 5 лет болезни) и конституциональными проявлениями. Для лимитированной формы ССД, наоборот, характерно медленное прогрессирование с поздним развитием висцеральных поражений. В некоторых случаях, при очевидных признаках специфических для ССД поражений, уплотнение кожи отсутствует — так называемая склеродермия без склеродермы. Отдельно выделяют перекрестные формы — случаи, когда наряду с проявлениями ССД отмечаются признаки других системных ревматических заболеваний, таких как системная красная волчанка, дерматомиозит/полимиозит или ревматоидный артрит (РА).

Лечение любого заболевания направлено на повышение выживаемости больных и улучшение качества жизни. Сегодня выживаемость при ССД остается самой низкой среди всех системных заболеваний соединительной ткани, а средняя длительность жизни составляет всего 11 лет после начала болезни [2]. Это обстоятельство делает необходимыми совершенствование традиционного лечения и разработку новых его методов. Исходя из патогенеза ССД, основными целями терапевтического воздействия являются сосудистый эндотелий (вазоактивная терапия), иммунная система (иммуносупрессия) и фибробласты (антифиброзная терапия). Характер и успех лечения во многом определяются клинической формой, течением болезни и выраженностью висцеральных поражений. В представленном обзоре приводится характеристика методов лечения и препаратов, эффек-

тивность которых доказана в контролируемых исследованиях или подтверждена серией клинических наблюдений.

Вазоактивная терапия

Нарушения регуляции сосудистого тонуса приводят к развитию таких осложнений, как дигитальные ишемические язвы, легочная артериальная гипертензия (АГ), гломерулярная дисфункция, острая склеродермическая почка, ишемия и фиброз миокарда, дисфункция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В целях компенсации микроциркуляторного дефицита и уменьшения негативного воздействия повторных атак синдрома Рейно (СР), способствующих реперфузионному поражению тканей, обязательным компонентом лечения ССД являются вазодилататоры и антиагреганты.

Среди вазодилататоров препаратом выбора остаются блокаторы потенциал-зависимых медленных кальциевых каналов (кальциевые блокаторы), в первую очередь производные дигидропиридина. Эффективность кальциевых блокаторов в лечении СР, ассоциированного с ССД, продемонстрирована в нескольких рандомизированных клинических исследованиях [7]. Нифедипин является наиболее изученным при ССД производным дигидропиридина. В этих исследованиях было показано, что применение нифедипина в дозе 30–60 мг/сут значительно снижает частоту и выраженность эпизодов вазоспазма, а в некоторых случаях и его продолжительность [8]. Показано, что нифедипин в небольших дозах сублингвально за 15–30 мин эффективно предупреждает вазоспазм, индуцированный холодным воздействием. Только в одной работе оценивали влияние нифедипина на заживление дигитальных язв, количество которых значительно уменьшилось после 16 нед лечения [9]. По сравнению с плацебо в ответ на охлаждение сублингвальный прием нифедипина достоверно повышал кожный кровоток в пальцах и мышечный кровоток в предплечье [10]. Этот эффект, однако, не был подтвержден при длительном применении препарата. Частое развитие побочных эффектов (от 20 до 35%) существенно ограничивает применение нифедипина. Использование ретардных форм препарата позволяет несколько снизить частоту и выраженность побочных эффектов. Однако в опубликованном метаанализе эффект кальциевых блокаторов в отношении снижения выраженности и частоты ишемических атак оценен в лучшем случае как умеренный; необходимо проведение крупных контролируемых исследований [7]. Важной является необходимость использования высоких доз (360 мг дилтиазема или 60 мг нифедипина в день), которые, однако, не всегда хорошо переносятся. При этом у некоторых больных на фоне такой терапии отмечается улучшение, что дает основание для ее применения.

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании амлодипин (производное дигидропиридина) достоверно снижал частоту и выраженность вазоспастических атак, а

Таблица 1. Классификация системной склеродермии

Клиническая форма	Характерные признаки
1. «Пресклеродерма»	СР; капилляроскопические изменения; специфические аутоантитела (анти-топо 1, антицентромерные)
2. Диффузная форма	Развитие кожных изменений в течение 1 года после появления СР. Вовлечение кожи конечностей и туловища. Наличие симптома трения сухожилий. Раннее развитие ИЗЛ, олигоурического поражения почек, диффузного поражения ЖКТ и вовлечение миокарда. Расширение и редукция капилляров ногтевого ложа. Антитела к топоизомеразе 1 (Scl 70)
3. Лимитированная форма	СР в течение многих лет предшествует другим симптомам болезни. Вовлечение кожи ограничивается дистальными отделами конечностей (дистальной локтевых и коленных суставов) и лицом. Позднее развитие легочной гипертензии с ИЗЛ или без него, кальцинаты и поражение ЖКТ. Высокая частота антицентромерных антител. Расширение капилляров ногтевого ложа обычно без редукции
4. Склеродермия без склеродермии (Scleroderma sine scleroderma)	СР есть/нет. Нет уплотнения кожи. Начало болезни с легочного фиброза, склеродермического почечного криза, поражения сердца и ЖКТ. Могут быть антинуклеарные антитела
5. Перекрестные формы ССД (overlap-syndromes)	Наряду с ССД имеются признаки других системных заболеваний: ДМ/ПМ, СКВ, РА

Примечание. ДМ/ПМ — дерматомиозит/полимиозит, СКВ — системная красная волчанка.

также существенно нивелировал изменение пальцевого кровотока, связанное с постишемической реактивной гиперемией [11]. Недостатком препарата является развитие отека лодыжек приблизительно у 50% больных. Еще одним производным дигидропиридина, эффективно снижающим частоту и выраженность вазоспастических эпизодов, является исрадицин [12]. Исрадицин уменьшает уровень циркулирующего эндотелина 1, что объясняется улучшением тканевой перфузии. Собственный опыт применения исрадицина у больных ССД позволяет нам указать на хорошую переносимость и равноценную эффективность препарата при сравнении с нифедипином.

Для лечения склеродермической ангиопатии применяли также ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов 1-го типа ангиотензина II (АТ₁). В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), включавшем 86 больных с первичным и вторичным СР, было показано улучшение при лечении каптоприлом [13]. Ингибиторы АПФ значительно улучшили исход почечного криза, тогда как данные о профилактическом действии этих препаратов в отношении почечного криза противоречивы из-за снижения почечного кровотока под их влиянием. Интерес к ингибиторам АПФ появился после того, как была показана эффективность лозартана у больных с первичным СР. В сравнительном исследовании лозартан уменьшал частоту ишемических атак в большей степени, чем нифедипин, однако эти различия не были достоверными [14].

Пациентам с недостаточным ответом на традиционные вазодилататоры назначали аналоги простагландинов. Многие авторы описывают клиническое применение илопроста — стабильного аналога простагличина (простагландин I₂). Установлена его переменная активность при СР, ассоциированном с ССД. Илопрост является мощным вазодилататором и ингибитором агрегации тромбоцитов. В 1998 г. в Ко-

храновском обзоре сообщалось об эффективности внутривенного введения илопроста при СР, вторичном по отношению к ССД. Отмечено снижение частоты и выраженности атак, а также ускорение заживления дигитальных язв [15]. В крупном РКИ было установлено, что инфузии илопроста короткими курсами уменьшают частоту и выраженность атак СР при ССД, однако не выявлено различий в заживлении дигитальных язв в группах больных [16]. Снижение частоты и выраженности атак СР при лечении илопростом выявлено также в двух других исследованиях [17, 18]. В небольшом исследовании [19], также включавшем больных ССД, назначение илопроста не влияло на выраженность или частоту СР, но ассоциировалось с улучшением заживления язв. Снижение частоты, выраженности и длительности атак СР наблюдалось при применении как высоких, так и низких доз илопроста [20]. Во время инфузий илопроста отмечалась высокая частота побочных реакций, включая головную боль, покраснение лица, тошноту, боль в челюсти, диарею, рвоту, реакцию в месте инъекции и миалгию, уменьшение которых возможно при лечении прерывистыми курсами [19, 21]. Другим представителем простагландинов с вазодилатирующим действием является алпростадил (простагландин E₁). В небольшом открытом исследовании ежедневная инфузия алпростадилла в течение 6 дней ассоциировалась со снижением частоты и выраженности атак СР у больных ССД [22]. Однако в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, включавшем больных с первичным или вторичным СР, ассоциированным с ССД, алпростадил оказался не более эффективным, чем плацебо [23].

В НИИР РАМН для лечения выраженного СР и язвенно-некротических поражений у больных ССД с успехом применяется вазопростан. В проспективном исследовании эффективности внутривенных инфузий препарата у 52 больных ССД показаны более выраженное снижение интенсив-

ности СР и ускорение заживления дигитальных язв по сравнению с нифедипином. Алпростадил оказывает вазодилатационное действие и, кроме того, подавляет агрегационный потенциал тромбоцитов. Терапевтический эффект сохраняется в течение 4–9 мес. Алпростадил противопоказан больным с клинически манифестной или латентной сердечно-сосудистой патологией.

В нескольких исследованиях как альтернатива простагландинам у пациентов с выраженным СР, у которых не отмечалось положительного ответа на другие виды лечения, оценивали эффект антагонистов рецепторов эндотелина. Рецепторы эндотелина типа А (ЕТА), выявленные главным образом в гладкомышечных клетках сосудов, опосредуют вазоконстрикцию и клеточную пролиферацию. Рецепторы эндотелина типа В определяются в основном на эндотелиальных клетках и вызывают вазодилатацию посредством оксида азота. Первый представитель этой группы препаратов — бозентан — действует как неселективный антагонист рецепторов эндотелина 1. В Великобритании и Ирландии бозентан одобрен для профилактики дигитальных язв при ССД или язв другого генеза. Эти рекомендации основаны на результатах двух исследований. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 122 больных ССД, изучали роль бозентана в предупреждении дигитальных язв. У больных, принимавших бозентан, отмечалось снижение частоты новых дигитальных язв в среднем на 48% по сравнению с плацебо, но язвы появлялись у одинакового процента больных в каждой группе, и бозентан, как казалось, не препятствовал и не тормозил образование первой дигитальной язвы. Не выявлено различий между группами больных в заживлении существующих язв [24]. В другом похожем исследовании, включавшем 188 больных ССД, сравнивали способность бозентана и плацебо предупреждать и заживлять дигитальные язвы. Общее число новых язв в течение 24 нед наблюдения достоверно различалось и составило 1,9 в группе бозентана и 2,7 в группе плацебо [25]. В одном исследовании отмечено улучшение поток-зависимой вазодилатации при лечении бозентаном больных ССД, но при этом не оценивали частоту или выраженность СР или дигитальных язв [26].

Описано заживление дигитальных язв после лечения бозентаном у больных ССД, у которых лечение блокаторами кальциевых каналов и силденафилом было неэффективным. Заживление язв отмечалось у 65% больных через 8–26 нед (в среднем 25 нед) лечения [27]. В то же время в одном из описаний серии случаев не наблюдалось улучшения течения СР, микроциркуляторного кровотока, систолического АД в пальцевой артерии [28]. Побочные эффекты бозентана включают серьезное поражение печени и тератогенное действие. В США бозентан разрешен FDA только для лечения легочной артериальной гипертензии (АГ) и доступен только через ограниченную сеть дистрибуторов.

Относительно недавно для лечения поражений сосудов при ССД стали применять ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ 5). Эти препараты повышают содержание циклического гуанозин монофосфата (цГМФ) и оказывают отличное от простациклина и антагонистов рецепторов эндотелина действие на сосудистый тонус [29]. В рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивали физиологические эффекты силденафила и альфа-токоферола у 15 больных с СР. Под влиянием силденафила наблюдалось повышение ба-

зального кожного кровотока в предплечье и плазменного уровня цГМФ. Альфа-токоферол не влиял на эти показатели [30]. В пилотном исследовании изучали клинические и гемодинамические эффекты варденафила у 40 больных с первичным и вторичным СР. Лазер-доплер-флоуметрия выявила у этих больных повышение пальцевого кровотока на 70%. Наблюдалось клиническое улучшение в виде уменьшения длительности, частоты и выраженности атак СР [31].

В двойном слепом исследовании изучали эффект силденафила в лечении СР, резистентного к другим вазодилаторам [32]. Это исследование включало 16 больных с вторичным СР, критериями включения были частые болезненные атаки СР и резистентность к терапии как минимум двумя вазодилаторами. До включения в исследования кальциевые блокаторы получали 94% больных, нитроглицерин — 39%, пентоксифиллин — 28%, ингибиторы АПФ — 22%, внутривенно простагландины — 17% и бозентан — 6%. Все вазодилаторы были отменены при включении в исследование. Под влиянием силденафила отмечались увеличение средней скорости капиллярного кровотока, а также значительное уменьшение частоты и длительности атак СР. У всех больных с хроническими дигитальными язвами произошло их заживление, у 2 пациентов язвы снова появились после отмены силденафила. Эффективность другого ингибитора ФДЭ 5 — тадалафила — изучали в двойном слепом РКИ, включавшем 25 больных с вторичным СР. Отмечены уменьшение частоты и длительности атак СР, а также заживление всех имевшихся и меньшая частота появления новых дигитальных язв по сравнению с плацебо [33].

Как показали длительные наблюдения большого числа больных, комбинация вазоактивных препаратов и антиагрегантов приводит к взаимному усилению их действия. Такое сочетание дает возможность применения минимально эффективной дозы каждого из этих препаратов и тем самым позволяет уменьшить частоту и выраженность побочных эффектов. Наиболее удобным и безопасным для длительного применения препаратом антиагрегантного действия является пентоксифиллин в адекватной суточной дозе 600–1200 мг. Исследование эффективности дипиридамола в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании не выявило его отличий от плацебо [34].

Антифиброзная терапия

Повышение растворимости коллагена дермы после лечения Д-пеницилламином, первоначально выявленное при болезни Вильсона и РА, явилось основанием для применения препарата как антифиброзного средства при ССД [35]. Проведенные вскоре после внедрения Д-пеницилламина в клиническую практику открытые исследования показали хорошие результаты и подтвердили целесообразность включения препарата в комплексную медикаментозную терапию ССД. В одном из первых ретроспективных исследований V.D. Steen и соавт. [36] установили, что у больных ранней диффузной ССД, которые принимали Д-пеницилламин в суточной дозе 500–1500 мг, выраженность и распространенность уплотнения кожи уменьшились в достоверно большей степени, чем у больных, которые не получали препарат. S.A. Jimenez и S.H. Sigal [37] в 15-летнем проспективном исследовании наблюдали 69 больных быстро прогрессирующей ССД с длительностью болезни <18 мес, которые получали Д-пеницилламин в суточной дозе ≥750 мг в течение 6 мес и более. В результате лечения у 97% больных прекратилось про-

грессирование болезни, отмечались дальнейшее смягчение, повышение эластичности кожи, восстановление потоотделения и волосяного покрова. У этих больных площадь фиброзно измененной кожи уменьшилась с $64,6 \pm 23,1$ до $15,7 \pm 13,2\%$ поверхности тела. Кроме того, у больных, принимавших Д-пеницилламин >6 мес, не отмечено поражения почек и прогрессирования интерстициального фиброза легких. В этом исследовании только 9 (13%) больных не завершили 6 мес лечения из-за развития побочных эффектов препарата. В 36-месячном проспективном исследовании М.А. Sattar и соавт. [38] наблюдали уменьшение степени и распространенности уплотнения кожи у всех больных диффузной ССД, которые принимали Д-пеницилламин в относительно небольших дозах. Авторы пришли к заключению, что длительное лечение Д-пеницилламином в малых дозах не только эффективно, но и не вызывает побочных эффектов.

Помимо воздействия на кожу, внимание исследователей привлекает влияние Д-пеницилламина на динамику висцеральных поражений при ССД. L.S. De Clerck и соавт. [39] в многолетнем исследовании анализировали изменения функции легких у больных ССД в 2 группах: у принимавших и у не принимавших Д-пеницилламин. По результатам исследования последнее значение диффузионной способности легких уменьшилось более чем на 10% только у 18% пациентов, принимавших Д-пеницилламин, и у 50% больных в группе сравнения. В аналогичном исследовании V.D. Steen и соавт. [40] наблюдали повышение диффузионной способности легких с 76 до 87% в группе больных, принимавших Д-пеницилламин, тогда как в контрольной группе изменение этого показателя было незначительным — с 73 до 76%. S. Jacobsen и соавт. [41] показали, что прогрессирующее снижение диффузионной способности легких у больных ССД ассоциируется с отсутствием предшествующего лечения Д-пеницилламином. В исследовании, посвященном выявлению предикторов острой склеродермической почки (ОСП), было установлено, что терапия Д-пеницилламином предотвращает развитие почечного криза [42].

Значительный резонанс вызвали результаты двойного слепого контролируемого исследования высокой и низкой дозы Д-пеницилламина у больных ранней диффузной ССД [43]. В конце 2-годичного исследования не выявлено различий между 2 группами больных в распространенности или выраженности уплотнения кожи, частоте почечного криза и смертности. Эти результаты вызвали возражение многих исследователей. В частности, в другом исследовании больные ССД, которые соответствовали тем же критериям отбора и наблюдались в течение такого же времени, имели значительно лучший исход [44]. К концу 2-го года средний кожный счет у больных, которые получали Д-пеницилламин, улучшился почти на 50% (по сравнению с 25% в контроле). В настоящее время показанием к применению Д-пеницилламина является ранняя стадия (первые 2–5 лет) диффузной формы ССД.

Прием Д-пеницилламина может сопровождаться развитием побочных эффектов, включая гематологические нарушения и различные аутоиммунные состояния, такие как пузырчатка, нефротический синдром, миастения. Эти побочные эффекты хорошо известны и не требуют специального обсуждения. Напомним, что побочные эффекты Д-пеницилламина развиваются преимущественно в первые полгода лечения и именно в этот период требуется тщательный

мониторинг клеточного состава крови и протеинурии. В последние годы появились сообщения о развитии ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами поражения почек и легких, индуцированного Д-пеницилламином. Возможность подобного осложнения следует подозревать в случаях прогрессирующей нормотензивной почечной недостаточности или гемофтиза у больных, принимающих Д-пеницилламин. Побочные эффекты в большинстве случаев обратимы, и угроза их развития не может быть причиной отказа от лечения Д-пеницилламином у больных ранней диффузной ССД.

Терапия, избирательно блокирующая фиброзообразование, считается наиболее многообещающим подходом к лечению ССД. В последние годы описано несколько потенциальных молекулярных мишеней, включая трансформирующий фактор роста β (ТФР β), фактор роста соединительной ткани, тромбоцитарный фактор роста, деацетилазы гистонов, Rho-ассоциированные киназы, воздействие на которые может оказать антифиброзное действие [45]. ТФР β является плейотропным цитокином, играющим важную роль в клеточной пролиферации и дифференциации, иммунном ответе, ангиогенезе и заживлении тканей [46, 47]. Отмечается повышенный интерес к исследованию препаратов, блокирующих ТФР β , которые применяются для лечения неаутоиммунных заболеваний. Однако первые попытки блокады ТФР β с помощью гуманизированных моноклональных антител (Cat192) у больных ССД с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) оказались безуспешными [48]. Кроме того, у больных часто отмечались побочные эффекты.

Экспериментальные исследования на мышинной модели ССД показали, что развитие фиброза могут предотвратить ингибиторы тирозинкиназы [49]. Появились первые сообщения о применении иматиниба мезилата в виде монотерапии или в комбинации с циклофосфаном у больных ССД [50–52]. Однако делать какие-либо заключения преждевременно.

Иммуносупрессивная терапия

В отличие от других ревматических заболеваний эффективность иммуносупрессии при ССД остается предметом дискуссий. Иммуносупрессия не может считаться таргетной терапией при ССД вследствие неселективности и отсутствия убедительных доказательств ее эффективности. В то же время иммуносупрессивные препараты часто применяются при лечении ССД [53, 54]. F.N.J. van den Hoogen и соавт. [55] оценивали эффективность метотрексата в плацебоконтролируемом исследовании. После 48 нед терапии в группе метотрексата по сравнению с исходными результатами наблюдалось улучшение по ВАШ и силы сжатия кистей. Другие параметры, характеризующие состояние внутренних органов, оставались без изменений. Сделано заключение, что у больных активной ССД низкая доза метотрексата более эффективна, чем плацебо. В то же время в группе метотрексата 1 больная выбыла из исследования на 10-й неделе из-за почечного криза с исходом в хроническую почечную недостаточность, а в период между 24-й и 48-й неделями 2 больных умерли на фоне приема 25 мг метотрексата: одна из-за прогрессирующего фиброза легких, другая — внезапно, вероятно, вследствие инфаркта миокарда. В другом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании авторы не нашли четких доказательств эффективности метотрексата у больных ранней диффузной

Таблица 2. Лечение висцеральных поражений при ССД

Орган	Вид поражения	Вид лечения	Препараты
Легкие	Фиброзирующий альвеолит	Иммуносупрессия	Циклофосфан Микофенолата мофетил ГК
	Легочная гипертензия	Противовоспалительное Блокада рецепторов эндотелина 1 Простагландин I ₂ Ингибиторы ФДЭ 5	Бозентан Эпопростенол Силденафил
Сердце	Аритмия	Антиаритмические препараты	Амиодарон Верапамил Карведилол ГК
	Экссудативный перикардит	Противовоспалительное	НПВП
	Сердечная недостаточность	Кардиопротекция	Триметазидин Фосфокреатин
Почки	Склеродермическая нефропатия	Ингибиторы АПФ	Каптоприл Эналаприл
ЖКТ	Рефлюкс-эзофагит	Ингибиторы протонной помпы	Омепразол Лансопразол
	Мальабсорбция	Антибиотики	Доксициклин Эритромицин
	Псевдоилеус	Аналоги соматостатина	Октреотид Ланреотид

ССД [56]. Как следует из анализируемых работ, вопрос об эффективности метотрексата при ССД остается открытым. По-видимому, требуется унификация применяемых критериев, так как до сих пор нет единого мнения о клинически значимом изменении основного критерия оценки — кожного счета. На сегодняшний день применение метотрексата можно считать обоснованным при сочетании ССД с РА или полимиозитом, т. е. в тех случаях, когда эффективность метотрексата доказана.

В нескольких открытых исследованиях изучалась эффективность циклофосфана. ИЗЛ — основное показание для иммуносупрессивной терапии при ССД, в этих случаях традиционно назначают циклофосфан [57]. В. White и соавт. [58] наблюдали улучшение или стабилизацию функции легких у больных с альвеолитом при лечении циклофосфаном. Метаанализ рандомизированных и открытых клинических исследований показал, что применение циклофосфана в течение 12 мес ассоциируется с умеренным улучшением легочных функциональных тестов, которое нивелируется после отмены препарата [59]. Предпочтение отдается парентеральному введению препарата, так как при ежедневном приеме его внутрь часто развиваются побочные эффекты. Несмотря на токсичность циклофосфана, EULAR рекомендует его как препарат выбора для лечения ИЗЛ при ССД [60].

Добавление глюкокортикоидов (ГК) может повысить умеренный эффект монотерапии циклофосфаном. Метаанализ, проведенный С. Nannini и соавт. [61], показал, что наибольший эффект достигался в тех исследованиях, в которых одновременно с циклофосфаном применяли ГК [62, 63].

Результаты некоторых ретроспективных исследований указывают на повышение риска почечного склеродермического криза при добавлении ГК к лечению циклофосфаном.

Эти данные делают необходимым исследование новых иммуносупрессоров при ССД. В настоящее время как возможная альтернатива циклофосфану исследуется микофенолата мофетил при ИЗЛ у больных ССД, предварительные результаты обнадеживают. К настоящему времени проведены четыре неконтролируемых исследования микофенолата мофетила, в которых был получен эффект, сопоставимый с таковым циклофосфана, при этом без значительных побочных явлений при длительности лечения до 2 лет [64–67].

Сегодня в лечении различных ревматических заболеваний возрастает роль биологических агентов. Эти относительно новые препараты применяются при все большем числе аутоиммунных заболеваний, включая ССД.

Свойства потенциального эффективного средства для лечения ССД выявлены у ритуксимаба. В открытом исследовании, включавшем 8 больных, наблюдалось значительное

уменьшение уплотнения кожи и гистологических показателей после 24 нед лечения [68]. Однако в другом исследовании, включавшем 15 больных ССД, не отмечено положительное влияние на изменения кожи и уменьшение уровня специфических аутоантител [69].

Циклоспорин оценивали в начале 90-х годов в нескольких небольших открытых исследованиях, в которых наблюдалось уменьшение уплотнения кожи [70]. Однако частым осложнением лечения являются АГ и индуцированный циклоспорином острый почечный криз, что делает целесообразность такой терапии проблематичной [71].

Органоспецифическая терапия

К настоящему времени не разработано действительно болезнь-модифицирующего лечения ССД. Большие успехи достигнуты в лечении поражения отдельных органов (табл. 2). Широкое применение ингибиторов АПФ значительно уменьшает частоту склеродермической почки, а при развитии склеродермической нефропатии отодвигает сроки развития почечной недостаточности и перевода больного на искусственную почку. Поражение легких (как фиброзирующий альвеолит, так и легочная гипертензия) в настоящее время являются основной причиной смерти больных ССД. В случае прогрессирующей дыхательной недостаточности, обусловленной фиброзирующим альвеолитом, и при неэффективности терапевтических мероприятий показана трансплантация одного легкого (эффективность сопоставима с трансплантацией обоих легких). Продолжаются клинические испытания моноклональных антител к различным фиброгенным цитокинам.

Большие успехи достигнуты и в лечении легочной гипертензии. Позитивное ремоделирующее действие на сосуды малого круга оказывает эпопростенол. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании показана высокая эффективность блокатора рецепторов эндотелина 1 ти-

па А и В – бозентана. Препарат увеличивает толерантность к физической нагрузке и замедляет прогрессирование дыхательной недостаточности.

Ингибиторы протонной помпы значительно улучшили результаты лечения рефлюкс-эзофагита, вызванного склеродермическим поражением пищевода. Кардиотоксическое действие популярного прокинетики цизаприда стало причиной запрета на его применение в США. Метоклопрамид в

таких случаях часто оказывается неэффективным, а его применение сопряжено с развитием неврологических нарушений, вызванных воздействием на дофаминергические структуры головного мозга.

Препаратами выбора для лечения ОСП остаются ингибиторы АПФ. Несмотря на улучшение исходов под влиянием ингибиторов АПФ, летальность при ОСП остается высокой – до 50%.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Gabrielli A., Avvedimento E.V., Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med* 2009;360:1989–2003.
- Mayes M.D. Prevalence, Incidence, Survival, and Disease Characteristics of Systemic Sclerosis in a Large US Population. *Arthr Rheum* 2003;48(8):2246–55.
- Abraham D.J., Varga J. Scleroderma: from cell and molecular mechanisms to disease models. *Trends Immunol* 2005;26(11):587–95.
- Charles C., Clements P., Furst D.E. Systemic sclerosis: hypothesis-driven treatment strategies. *Lancet* 2006;367:1683–91.
- Black C.M., Matucci-Cerinic M., Guillevin L. Progress in systemic sclerosis: a 10-year perspective. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:iii1–iii2.
- LeRoy E.C., Black C., Fleischmajer R. et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15(2):202–5.
- Thompson A.E., Shea B., Welch V. et al. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthr Rheum* 2001;44(8):1841–7.
- Fisher M., Grotta J. New uses for calcium channel blockers: therapeutic implications. *Drugs* 1993;46:961–75.
- Rademaker M., Cooke E.D., Almond N.E. et al. Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomized study. *BMJ* 1989;298:561–4.
- Wollersheim H., Thien T., van't Laar A. Nifedipine in primary Raynaud's phenomenon and in scleroderma: oral versus sublingual hemodynamic effects. *J Clin Pharmacol* 1987;27:907–13.
- La Civita L., Pitro N., Rossi M. et al. Amlodipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol* 1993;32:524–5.
- La Civita L., Giuggiolli D., Del Chicca M.G. et al. Effect of isradipine on endothelin-1 plasma concentrations in patients with Raynaud's phenomenon. *Ann Rheum Dis* 1996;55:331–4.
- Tosi S., Marchesoni A., Messina K. et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with captopril. *Drugs Exp Clin Res* 1987;13:37–42.
- Dziedzic M., Denton C.P., Smith R. et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthr Rheum* 1999;42:2646–55.
- Pope J., Fenlon D., Thompson A. et al. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 1998; 2, Art. No.: CD000953. DOI: 10.1002/14651858.CD000953.
- Wigley F.M., Wise R.A., Seibold J.R. et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1994;120:199–206.
- Yardumian D.A., Isenberg D.A., Rustin M. et al. Successful treatment of Raynaud's syndrome with iloprost, a chemically stable prostacycline analogue. *Br J Rheumatol* 1988;27:220–6.
- McHugh N.J., Csuka M., Watson H. et al. Infusion of iloprost, a prostacyclin analogue, for treatment of Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1988;47:43–7.
- Wigley F.M., Seibold J.R., Wise R.A. et al. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1992;19:1407–14.
- Kawald A., Burmester G.R., Huscher D. et al. Low versus high-dose iloprost therapy over 21 days in patients with secondary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis: a randomized, open, single-center study. *J Rheumatol* 2008;35:1830–7.
- Scorza R., Caronni M., Mascagni B. et al. Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized, controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:503–8.
- Bartolone S., Trifiletti A., De Nuzzo G. et al. Efficacy evaluation of prostaglandin E1 against placebo in patients with progressive systemic sclerosis and significant Raynaud's phenomenon. *Minerva Cardioangiol* 1999;47:137–43.
- Mohrland J.S., Porter J.M., Smith E.A. A multiclinic, placebo-controlled, double-blind study of prostaglandin E1 in Raynaud's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985;44:754–60.
- Korn J.H., Mayes M., Cerinic M.M. et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthr Rheum* 2004;50:3985–93.
- Seibold J.R., Denton C.P., Furst D.E. et al. Bosentan prevents occurrence but does not speed healing of digital ulcers in patients with systemic sclerosis (SSc) [abstr.]. *Annual Meeting of the American College of Rheumatology* 2005;abstr L2.
- Sfikakis P.P., Papamichael C., Stamatelopoulos K.S. et al. Improvement of vascular endothelial function using the oral endothelin receptor antagonist bosentan in patients with systemic sclerosis. *Arthr Rheum* 2007;56:1985–93.
- Tsifetaki N., Botzoris V.G., Argyriou E. et al. Bosentan for digital ulcers in patients with systemic sclerosis. A prospective 3-year follow-up study [abstract]. *American College of Rheumatology 2008 Annual Scientific Meeting*; abstr 1785.
- Moore T.L., Vail A., Herrick A.L. Assessment of digital vascular structure and function in response to bosentan in patients with systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon [letter]. *Rheumatology* 2007;46:363–4.
- Алекперов Р.Т. Силденафил в лечении синдрома Рейно. *Науч-практ ревматол* 2009;3:38–45.
- Watanabe H., Nishio S., Ohmae E. et al. Sildenafil improves forearm blood flow in patients with Raynauds phenomenon [abstr.]. *Eur Heart J* 2004;25(Suppl.):202.
- Caglayan E., Huntgeburth M., Karasch T. et al. Phosphodiesterase type 5 inhibition is a novel therapeutic option in Raynaud disease. *Arch Intern Med* 2006;166:231–3.
- Fries R., Shariat K., von Wilmowsky H. et al. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005;112:2980–5.
- Shenoy P., Agarwal V., Kumar S. et al. Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: a doubleblind randomized cross-over trial [abstract]. *Arthr Rheum* 2008; 58(9 Suppl.):S402.
- Beckett V.L., Conn D.L., Fuster V. et al. Trial of platelet-inhibiting drug in scleroderma. Double-blind study with dipyridamole and aspirin. *Arthr Rheum* 1984;27:1137–43.
- Harris E.D., Sioerdsma A. Effect of penicillamine on human collagen and its possible application to treatment of scleroderma. *Lancet* 1966;2:296–9.
- Steen V.D., Medsger T.A., Rodnan G.P. D-Penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a retrospective analysis. *Ann Intern Med* 1982;97(5):652–9.

37. Jimenez S.A., Sigal S.H. A 15-year prospective study of treatment of rapidly progressive systemic sclerosis with D-penicillamine. *J Rheumatol* 1991;18(10):1496–503.
38. Sattar M.A., Guindi R.T., Sugathan T.N. Penicillamine in systemic sclerosis: a reappraisal. *Clin Rheumatol* 1990;9(4):517–22.
39. De Clerck L.S., Dequeker J., Francx L. et al. D-penicillamine therapy and interstitial lung disease in scleroderma. A long-term followup study. *Arthr Rheum* 1987;30(6):643–50.
40. Steen V.D., Owens G.R., Redmond C. The effect of D-penicillamine on pulmonary findings in systemic sclerosis. *Arthr Rheum* 1985;28(8):882–8.
41. Jacobsen S., Halberg P., Ullman S. et al. A longitudinal study of pulmonary function in Danish patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 1997;16(4):384–90.
42. Steen V.D., Medsger T.A. Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthr Rheum* 1998;41(9):1613–9.
43. Clements P.J., Furst D.E., Wong W.K. et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis. Analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthr Rheum* 1999;42(6):1194–203.
44. Steen V.D. Treatment of Systemic Sclerosis. *Am J Clin Dermatol* 2001;2(5):315–25.
45. Denton C.P., Black C.M., Abraham D.J. Mechanisms and consequences of fibrosis in systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:134–44.
46. Sgong R., Wick G. Pro- and anti-fibrotic effects of TGF-beta in scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47 (Suppl. 5):v5–v7.
47. Varga J., Pasche B. Transforming growth factor beta as a therapeutic target in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:200–6.
48. Denton C.P. Recombinant human anti-transforming growth factor beta1 antibody therapy in systemic sclerosis: a multicenter, randomized, placebo-controlled phase I/II trial of CAT-192. *Arthr Rheum* 2007;56:323–33.
49. Akhmetshina A. Treatment with imatinib prevents fibrosis in different preclinical models of systemic sclerosis and induces regression of established fibrosis. *Arthr Rheum* 2009;60:219–24.
50. Van Daele P.L. Is imatinib mesylate a promising drug in systemic sclerosis? *Arthr Rheum* 2008;58:2549–52.
51. Sfikakis P.P. Imatinib for the treatment of refractory, diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:735–7.
52. Sabnani I. A novel therapeutic approach to the treatment of scleroderma-associated pulmonary complications: safety and efficacy of combination therapy with imatinib and cyclophosphamide. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:49–52.
53. Boin F., Wigley F. Connective tissue diseases: immunosuppressive therapy in SSc: what is the target? *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:357–8.
54. Hunzelmann N. High frequency of corticosteroid and immunosuppressive therapy in patients with systemic sclerosis despite limited evidence for efficacy. *Arthr Res Ther* 2009;11:R30.
55. Van den Hoogen F.H.J. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol* 1996;35:364–72.
56. Pope J.E., Bellamy N., Seibold J.R. et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthr Rheum* 2001;44(6):1351–8.
57. Simeyn-Aznar C.P. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a long term study. *Open Respir Med J* 2008;2:39–45.
58. White B., Moore W., Wigley F. et al. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 2000;132:247–954.
59. Tashkin D.P. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1026–34.
60. Kowal-Bielecka O. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009;68:620–8.
61. Nannini C., West C.P., Erwin P.J. et al. Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational prospective cohort studies. *Arthr Res Ther* 2008;10:R124.
62. Airo P. Intravenous cyclophosphamide for interstitial lung disease associated to systemic sclerosis: results with an 18 month long protocol including a maintenance phase. *Clin Exp Rheumatology* 2007;25:293–6.
63. Pakas I. et al. Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. *J Rheumatol* 2002;29:298–304.
64. Zamora A.C. Use of mycophenolate mofetil to treat scleroderma-associated interstitial lung disease. *Respir Med* 2008;102:150–5.
65. Vanthuyne M. A pilot study of mycophenolate mofetil combined to intravenous methylprednisolone pulses and oral low-dose glucocorticoids in severe early systemic sclerosis. *Clin Exp Rheum* 2007;25:287–92.
66. Gerbino A.J., Goss C.H., Molitor J.A. Effect of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest* 2008;133:455–60.
67. Saketkoo L.A., Espinoza L.R. Experience of mycophenolate mofetil in 10 patients with autoimmune-related interstitial lung disease demonstrates promising effects. *Am J Med Sci* 2009;337:329–35.
68. Smith V.P. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:193–7.
69. Lafyatis R. B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthr Rheum* 2009;60:578–83.
70. Gisslinger H., Burghuber O.C., Stacher G. et al. Efficacy of cyclosporine A in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheum* 1991;9(4):383–90.
71. Denton C.P., Sweny P., Abdulla A. et al. Acute renal failure cyclosporin in scleroderma treated with cyclosporine A: a report of three cases. *Br J Rheumatol* 1994;33(1):90–2.