

Новые классификационные критерии системной склеродермии (лекция)

Л.П. Ананьева

ФБГУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Лидия Петровна Ананьева
ananieva@iramn.ru

Contact: Lidia Petrovna Ananyeva
ananieva@iramn.ru

Поступила 30.09.13



Л.П. Ананьева — профессор, д.м.н., зав. лабораторией микроциркуляции и воспаления отдела сосудистой патологии ФБГУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. Зависимость прогноза системной склеродермии (ССД) от клинической формы, органной патологии и ее своевременной диагностики.
2. Эволюция подходов к диагностике ССД.
3. Современный алгоритм ранней (доклинической) диагностики ССД при выявлении у большого феномена Рейно.
4. Новые классификационные критерии ССД, предложенные EULAR/ACR в 2013 г.

Первые критерии для диагностики системной склеродермии (ССД) были предложены как предварительные Американской коллегией ревматологов в 1980 г. Эти критерии были направлены на выявление развернутой картины преимущественно диффузной формы болезни. Они не позволяли своевременно поставить диагноз при маломанифестных формах болезни и практически не выявляли ранние стадии, наиболее перспективные в отношении терапии. В обзоре прослежена эволюция подходов к диагностике ССД и рассмотрены новые классификационные критерии, разработанные для отбора больных в эпидемиологические исследования и клинические испытания. Они включают 8 параметров, каждый из которых имеет балльное выражение. Наибольший вес имеет «утолщение кожи обеих рук выше пястно-фаланговых суставов» — 9 баллов. Клинические варианты утолщения кожи пальцев в виде отека пальцев (2 балла) или склеродактилия (4 балла) оцениваются по максимальному счету, как и дигитальная ишемия (язвочки — 2 балла, рубчики — 3 балла). По 2 балла оценивают телеангиэктазии и характерные капилляроскопические изменения, а также ведущее поражение легких (легочная артериальная гипертензия и/или интерстициальное поражение легких). По 3 балла добавляют в общую сумму при наличии синдрома Рейно и обнаружении специфических для ССД аутоантител (анти-Scl-70, антицентромерные, к РНК-полимеразе III). Пациенты, «набирающие» в сумме 9 баллов и более, классифицируются как имеющие определенную (definite) ССД. При тестировании новых критериев на валидационной выборке из 405 человек чувствительность их составила 91%, специфичность — 92%.

Ключевые слова: системная склеродермия, классификационные критерии.

Для ссылки: Ананьева Л.П. Новые классификационные критерии системной склеродермии (лекция). Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):539–44.

NEW CLASSIFICATION CRITERIA FOR SCLERODERMA SYSTEMATICA (a lecture)

L.P. Ananyeva

In 1980, the American College of Rheumatology proposed the first criteria as tentative for the diagnosis of scleroderma systematica (SDS). These criteria were aimed at revealing the comprehensive picture of mainly the diffuse form of the disease. They could not timely make a diagnosis in the low manifestive forms of the disease or virtually reveal its early stages that were most therapeutically promising. The review traces the evolution of approaches to diagnosing SDS and considers the novel classification criteria elaborated to select patients for epidemiological surveys and clinical trials. They include 8 parameters, each having scores. Skin thickening on both hands above the metacarpophalangeal articulations was highest (9 scores). The clinical variants of skin thickening on the fingers as its swelling (2 scores) or sclerodactyly (4 scores) are estimated from the maximum scores, as digital ischemia (sores, 2 scores; cicatricles, 3 scores). Teleangiectasias and characteristic capillaroscopic changes, as well as leading lung injury (pulmonary hypertension and/or interstitial lung disease) are rated as 2 scores each. Three scores are added to the total amount when Raynaud's syndrome is present and SDS-specific (anti-Scl-70, anti-centromere, and anti-RNA polymerase III) autoantibodies are detected. The patients gaining a total of 9 scores or more are classified as having definite SDS. Testing the novel criteria on a validation sample of 405 people showed that their sensitivity and specificity were 91 and 92%, respectively.

Key words: scleroderma systematica, classification criteria.

For reference: Ananyeva L.P. New classification criteria for scleroderma systematica (a lecture). Rheumatology Science and Practice. 2013;51(5):539–44.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1546>

Системная склеродермия, или прогрессирующий системный склероз (М34.0), – хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся генерализованной микроангиопатией, иммунной дисрегуляцией и активацией процессов фиброобразования. Начальным звеном патогенеза считают васкулопатию – спастическое повышение сосудистого тонуса и повреждение эндотелия. В результате развивается хроническая ишемия окружающих тканей, инициирующая избыточное отложение коллагена и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса в коже и внутренних органах [1].

Клиническая картина ССД отличается значительным полиморфизмом. Разные формы ССД существенно различаются механизмами развития патологических реакций и клиническими проявлениями. При детальном изучении начального этапа заболевания были показаны четкие различия дебюта и дальнейшего развития болезни при основных формах болезни – диффузной и лимитированной ССД [2]. Согласно этим исследованиям отчетливо различалась продолжительность раннего периода. При лимитированной форме болезни формирование симптомокомплекса происходило медленно и в начальной стадии проявлялось только синдромом Рейно. Больные обращались к врачу, как правило, при появлении трофических расстройств (дигитальных язв) и изменений кожи в среднем через 5 лет после появления синдрома Рейно. При диффузной форме полисиндромная картина заболевания, включая характерное поражение кожи, формируется значительно быстрее и диагноз может быть установлен уже в первый год болезни. Особенности дебюта позволяли прогнозировать характер течения ССД еще до развития развернутой картины болезни. Так, о дебюте неблагоприятного, быстро прогрессирующего течения свидетельствовало сочетание целого ряда ранних признаков ССД. К ним относились: поражение кожи как первый симптом заболевания (плотный отек, индурация), диффузный характер поражения кожи и гиперпигментация кожных покровов, полисимптомность проявлений, включая общие симптомы (лихорадка, потеря массы тела и др.), уже на первом году заболевания, признаки поражения внутренних органов (одышка, кардиальные жалобы и др.), высокие СОЭ и уровень С-реактивного белка (СРБ) и наличие анти-Scl-70 антител. Отчетливые клинические особенности имел и синдром Рейно: маломанифестный, одно- или двухфазный с преобладанием цианоза, симметричный, с безболезненными атаками, но с быстрым развитием ишемических нарушений [2]. Все эти клинические особенности дебюта имели предикторное значение. На основании исследований ранней стадии заболевания и его эволюции было сделано заключение о том, что «терапевтическим окном», когда возможно достижение максимального эффекта лечения, при диффузной форме является первый год заболевания, а при лимитированной – первые 3–5 лет. При этом предикторы неблагоприятного прогноза (ранние признаки острой диффузной ССД) определяют необходимость urgentной активной («агрессивной») терапии заболевания [2].

Прогноз ССД зависит не только от клинической формы, но и от органной патологии. Общая 10-летняя выживаемость составляет 82%, при этом при диффузной форме она равна 65%, а при лимитированной – 92% [3]. Существенно, что при диффузной форме ССД поражение внутренних органов, определяющее прогноз болезни,

развивается рано – в первые 3 года заболевания [4]. Пятилетняя выживаемость при раннем развитии тяжелых висцеритов у таких больных составляет всего 50%. Острый почечный криз сопровождается высокой летальностью (40–50%), также очень низка выживаемость больных с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ). По последним данным, трехлетняя выживаемость при ЛАГ не превышает 56% [5].

Имеется прямая связь между прогнозом и сроками установления диагноза ССД и/или органичных поражений. Нередко ССД диагностируется на стадии выраженных клинических проявлений, когда изменения в органах приобрели необратимый характер и терапия неэффективна. Так, по данным канадского регистра, диагноз ССД был установлен в среднем через 6 лет после развития синдрома Рейно и через 2,7 года после появления первых «не-Рейно» симптомов [6]. В России диагноз устанавливался через 2,0–2,7 года от момента возникновения феномена Рейно при диффузной форме и только через 4,8–6,5 года при лимитированной. Особенно ярко важность своевременной диагностики продемонстрирована на примере ЛАГ, ассоциированной с лимитированной формой болезни. Так, в реальной клинической практике трехлетняя выживаемость больных с ЛАГ при ССД составляет всего 31%, при этом выявление больных с ранним I и/или II функциональным классом нарушений (наиболее перспективным в плане лечения) составляет всего 12,5% [7]. После внедрения специальных скрининговых программ выявляемость больных на ранней стадии ЛАГ увеличилась до 50%, а выживаемость – до 81%.

Запаздывание в установлении диагноза ССД в значительной степени объясняется существующими подходами к диагностике. Общепринятыми являются предварительные классификационные критерии, предложенные Американской коллегией ревматологов (ACR) в 1980 г., т. е. более 30 лет назад [8]. В тот период ССД была изучена мало, и при создании критериев ориентировались на больных с типичными яркими проявлениями (преимущественно с диффузной формой), позволяющими отличить ССД от других заболеваний. Согласно этим критериям достоверный диагноз ССД устанавливается при наличии большого критерия или не менее двух малых критериев. **Большой критерий** – это проксимальная склеродерма, т. е. уплотнение и утолщение, наблюдающиеся проксимально по отношению к пястно-фаланговому и плюснефаланговому суставам. **Малые критерии** – склеродактилия, ишемические дигитальные рубчики и двусторонний базальный легочный фиброз. Известно, что около 20% больных ССД (в основном с лимитированной формой) не удовлетворяют этим критериям. Будучи направленными на выявление развернутой картины болезни, критерии практически не выявляют ранние стадии, наиболее перспективные в отношении терапии. При использовании этих критериев диагноз нередко запаздывает. Так, по данным анамнеза больных, обследованных в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, диагноз на первом году болезни устанавливался только у 28% при диффузной форме и у 32% – при лимитированной, а при первом обращении к врачу – только в 31 и 47% соответственно.

Для улучшения диагностики ССД в начале XXI в. было предложено использовать инструментальные и ла-

бораторные методы исследования. В известной серии работ Н.Р. Marquick и соавт. [9–11] было показано, что капилляроскопия ногтевого ложа – полезный неинвазивный метод визуализации микроангиопатических процессов при ССД [9]. При ССД капилляроскопическая картина имеет характерный вид: появляются расширенные капилляры и уменьшается их число [10]. Оказалось, что «склеродермический» профиль капилляроскопии у больных с феноменом Рейно имеет прогностическое значение в плане эволюции в системной склероз [11]. Последующее применение капилляроскопии подтвердило, что она выявляет специфичные для ССД изменения на раннем и даже на доклиническом этапе болезни (рис. 1).

Новым направлением в ранней диагностике ССД стало выявление иммунных нарушений. К настоящему времени описан и изучен ряд аутоантител, характерных для ССД и отличающих ее от других ревматических заболеваний [12–14]. К основным специфичным для ССД относят антитела к топоизомеразе I (Scl-70), к РНК-полимеразе III и антицентромерные антитела (АЦА). Доказано, что антитела к Scl-70 и АЦА не только позволяют прогнозировать течение заболевания, но также имеют диагностическое значение, появляясь на самом раннем этапе и сохраняясь в течение всего периода болезни. Профиль аутоантител при ССД имеет фенотипические ассоциации, т. е. «склеродермические» аутоантитела относятся к серологическим маркерам определенных клинических симптомокомплексов [14]. Так, АЦА ассоциируются с лимитированным поражением кожи, дигитальными язвами, кальцинозом мягких тканей. Для носителей АЦА характерно развитие CREST-варианта ССД, изолированной ЛАГ (до 20%), тяжелого поражения желудочно-кишечного тракта, но у них не возникает тяжелого легочного фиброза. Клинические ассоциации антител к Scl-70 – диффузное поражение кожи, тяжелое интерстициальное поражение легких.

В 2001 г. Е.С. Le Roy и Т.А. Medsger [15] предложили наряду с диффузной и лимитированной формами ССД выделять самую раннюю стадию, когда кожные проявления еще не развились и определенная клиническая форма еще не сформировалась. Авторы назвали этот недифференцированный этап развития ССД пресклеродермой и для ее выявления впервые предложили основываться на «склеродермической» капилляроскопической картине и выявлении специфичных для ССД аутоантител у больных с феноменом Рейно. Предложенные «критерии» не были валидированы авторами, но это было сделано позже в работе М. Koenig и соавт. [16]. Капилляроскопия и определение «склеродермических» аутоантител были использованы для динамического наблюдения за большой группой больных с «изолированным» феноменом Рейно в течение длительного времени. Результаты этого исследования показали, что частота развития определенной ССД (согласно критериям ACR и/или при выявлении типичных периферических сосудистых расстройств и висцеритов) у больных с феноменом Рейно составила 12,6%. При этом наличие в начале наблюдения и иммунологических, и капилляроскопических маркеров ССД увеличивало вероятность развития ССД в 60 раз. Напротив, отсутствие этих параметров практически исключает развитие ССД у лиц с феноменом Рейно.

Трудности диагностики ССД и значимость ранней диагностики органной патологии трудно переоценить в плане своевременного активного воздействия на прогрессирование патологического процесса, однако эти трудности нередко носят объективный характер. В частности, синдром Рейно – маркер ССД, который встречается у 90–95% больных, длительно протекает изолированно, предшествуя развитию других клинических проявлений болезни, особенно при лимитированной форме. Чтобы установить диагноз ССД и определить адекватные терапевтические подходы на этом начальном этапе болезни, существующих критериев ACR недостаточно. Иногда поражение внутренних органов развивается ра-

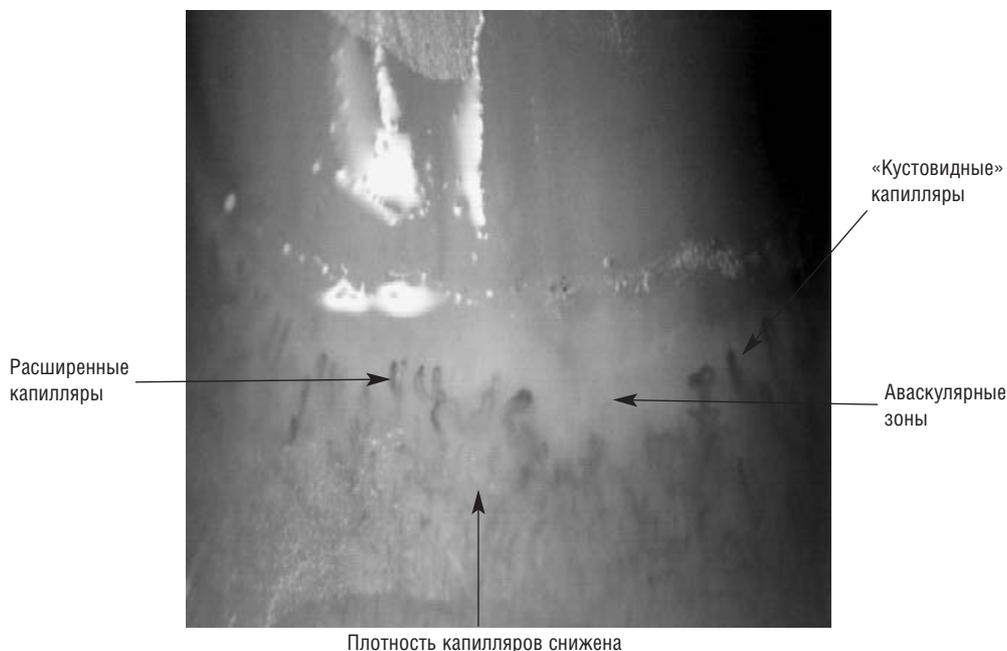


Рис. 1. Характерные нарушения микроциркуляции при ССД (диагностический критерий)

но, а клиническая картина болезни также еще не удовлетворяет действующим сегодня диагностическим критериям ACR.

Отсутствие критериев ранней диагностики ССД и валидированных предикторов эволюции болезни существенно лимитирует своевременное выявление и лечение на начальных стадиях болезни. В 2009 г. Европейской лигой по борьбе с ревматизмом (EULAR), а также международными организациями EUSTAR (EULAR Scleroderma Trials And Research) и FESCA (Federation of European Scleroderma Association) был инициирован международный научный проект VEDOSS (Very Early Diagnosis Of Systemic Sclerosis), в котором принимает участие и Россия. Этот проект предлагает использование предварительных критериев очень ранней ССД и определенные диагностические шаги для выявления предклинической стадии болезни [17, 18].

Алгоритм диагностики очень ранней системной склеродермии (рис. 2) – по сути предклинической стадии болезни – включает два этапа. Подозрение на очень раннюю ССД должно возникнуть у врача любой специальности, если при осмотре или в анамнезе у больного имеется феномен Рейно. Еще один важный ранний симптом – отек пальцев или всей кисти, даже если он возникает не постоянно. Известно, что отечность кистей (puffy fingers, puffy hands) относится к независимым предикторам эволюции феномена Рейно в ССД [19]. На этой первой ступени диагностики больного с феноменом Рейно и/или отеком кистей необходимо направить на тестирование с целью обнаружения в сыворотке крови антинуклеарного фактора (АНФ). Феномен Рейно, отек кистей и позитивный результат теста на АНФ расценивают как критерии «первого уровня» («красные флаги»). Выявление этих признаков на первом этапе диагностического поиска служит основанием для направления пациента на консультацию к опытному ревматологу, хорошо знающему клинические проявления системного склероза. Ревматолог решает вопрос о назначении обследования на втором этапе диагностики и по показаниям назначает капилляроскопию, специальное иммунологическое обследование для выявления диагностического уровня (позитивности) антител к топоизомеразе (Scl-70) и/или АЦА. При обнаружении как минимум одного из этих предикторов ССД пациенту с синдромом Рейно и/или отечностью кистей может быть установлен диагноз очень ранней ССД, и он

обязательно должен наблюдаться у ревматолога. В план ведения такого больного ревматолог включает дополнительные исследования для выявления патологии внутренних органов: компьютерную томографию органов грудной клетки для исключения интерстициального поражения легких, функциональные легочные тесты для определения рестриктивных нарушений, определение диффузионной способности легких, манометрию пищевода для оценки тонуса нижнего сфинктера пищевода и рефлюкса или рентгенографию пищевода для выявления гипотонии пищевода, а также электро- и эхокардиографию для уточнения кардиальной патологии. В результате такого обследования нередко выявляются признаки, означающие, что болезнь перешла из предклинической стадии в манифестную с формированием висцеральных поражений. Так, у 42–48% больных с феноменом Рейно, наличием АНФ и/или характерных капилляроскопических изменений (и без других клинических проявлений ССД) при углубленном обследовании выявилось как минимум одно функциональное нарушение, свидетельствующее о вовлечении внутренних органов [20, 21].

Расширившиеся возможности обследования и итоги длительных наблюдений за эволюцией ССД подготовили почву для разработки новых классификационных критериев ССД. С этой целью EULAR и ACR осуществили совместный проект, в выполнении которого приняли участие эксперты по ССД из разных стран, использовался метод Delphi exercises. После формирования списка диагностически значимых параметров была просчитана оценка их веса и создана классификационная система, апробированная на начальной выборке больных ССД, включившей по 100 человек из Европы и США [22]. После некоторого упрощения и приведения в соответствие с реальными клиническими ситуациями критерии были повторно протестированы на 405 больных ССД и лицах из контрольной группы (валидационная выборка). Результаты этой работы скоро появятся в печати. В таблице представлен окончательный набор диагностических признаков, оцениваемых в баллах. Два признака имеют градации выраженности. Так, уплотнение кожи пальцев может быть представлено как отеком пальцев (puffy fingers), так и уплотнением пальцев дистальнее пястно-фаланговых суставов (по сути, склеродактилия). Ишемические расстройства в области кончиков пальцев могут проявляться дигитальными рубчиками и дигитальными язвами. В общую сумму баллов

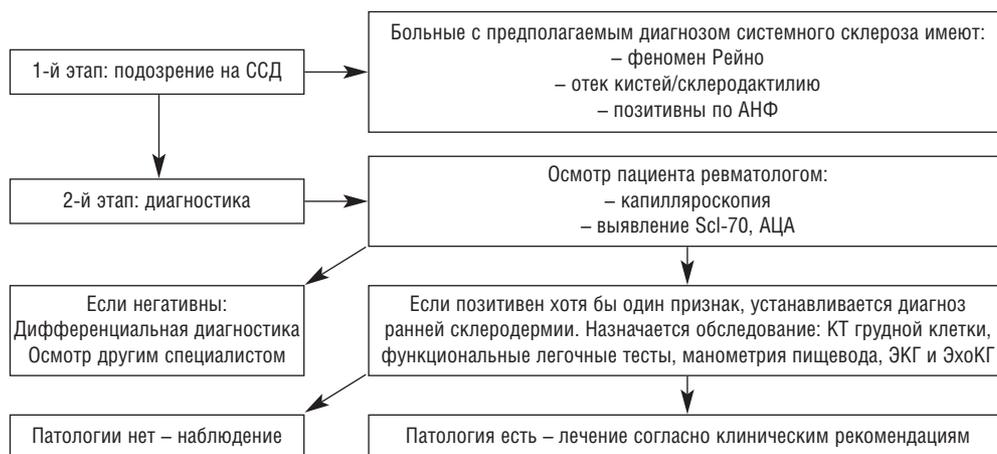


Рис. 2. Алгоритм ранней диагностики ССД

Классификационные критерии ССД

Параметры (Items)	Варианты признаков (Subitems)	Баллы
Утолщение кожи обеих рук выше пястно-фаланговых суставов		9
Утолщение кожи пальцев (только большой счет)	Отек пальцев	2
	Все пальцы дистальнее пястно-фаланговых суставов	4
Дигитальная ишемия (только большой счет)	Язвочки	2
	Рубчики	3
Телеангиэктазии		2
Капилляроскопические изменения		2
ЛАГ и/или интерстициальное поражение легких		2
Феномен Рейно		3
Специфичные аутоантитела (анти-Scl-70, АЦА, к РНК-полимеразе III)		3

добавляется только одно – максимальное – значение одного признака. Эксперты пришли к соглашению о том, что все больные со склеродактилией и поражением кожи выше пястно-фаланговых суставов могут быть расценены как больные ССД.

Пациенты, «набирающие» в сумме 9 баллов и более, классифицируются как имеющие достоверную (definite) ССД. При тестировании новых критериев на валидационной выборке чувствительность составила 91%, специфичность – 92%. Тестирование на этой же выборке критериев ACR 1980 г. показало их меньшую чувствительность (75%) и специфичность (72%). Эти критерии будут предложены для эпидемиологических исследований и клинических испытаний после апробации их в клинической практике и утверждения их EULAR и ACR.

Новые критерии впервые были применены на группе больных, включавшихся в исследование проспективно [23]. Диагноз устанавливался группой экспертов с учетом всех применяемых сегодня на практике критериев и рекомендаций по диагностике ССД: ACR, критериев Le Roy – Medsger, а также рекомендаций EUSTAR и алгоритма VEDOSS. В исследование был включен 321 больной, большую часть обследованных составили больные с лимитированной формой болезни (n=255), давность заболевания была в среднем 5 лет. Половина больных (n=162) удовлетворяли критериям ACR (включая всех больных с диффузной формой болезни), и во всех случаях диагноз был достоверным по новым критериям EULAR/ACR. Кроме того, еще 52 (16%) больным диагноз ССД был установлен в соответствии с новыми критериями EULAR/ACR. Таким образом, чувствительность новых критериев составила 67% (214 больных) и оказалась вы-

ше, чем чувствительность критериев ACR (51%). В определенной степени эти результаты можно объяснить тем, что критерии апробировались на больных с небольшой давностью болезни и «мягким» течением. Результаты этой работы оказались в определенной степени разочаровывающими, так как в них отражена низкая чувствительность применяемых сегодня подходов к диагностике ССД. Так как исследование было проведено на базе специализированного университетского центра, можно предположить, что группа включенных больных отличалась от наиболее типичных для реальной клинической практики. Поэтому вопрос о валидации новых критериев приобретает большую актуальность. В то же время уже сейчас очевидно, что новые критерии ССД охватывают более широкий круг клинических форм ССД. Они позволяют не только подтвердить диагноз диффузной ССД (острой и очевидной уже в первые 6–12 мес), но и выявлять больных на ранних стадиях других форм болезни, а также в тех случаях, когда поражение кожи минимально или отсутствует (висцеральные формы) или же болезнь дебютирует с висцеральных проявлений.

Ранний диагноз ССД определяет терапевтическую тактику, которая может быть достаточно успешной и улучшить прогноз при использовании доступных сегодня противоревматических препаратов. Доказано, что при своевременном выявлении поражения внутренних органов и использовании современной терапии, можно не только улучшить качество жизни, но и добиться более благоприятного течения болезни [24]. Поэтому создание новых критериев диагностики является важным шагом в решении сложных проблем курации больных ССД. Следующая задача на этом пути – апробация новых критериев.

ЛИТЕРАТУРА

- Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest.* 2007;117(3):557–67. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172%2FJCI31139>.
- Гусева НГ. Системная склеродермия: ранняя диагностика и прогноз. *Научно-практическая ревматология.* 2007;1:39–45. [Guseva NG. Systemic sclerosis: early diagnosis and prognosis. *Sistemnaya sklerodermiya: rannaya diagnostika i prognoz. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2007;1:39–45.]
- Al-Dhaher FF, Pope JE, Quimet JM. Determinants and mortality of systemic sclerosis in Canada. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(4):269–77. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2008.06.002. Epub 2008 Aug 15.
- Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000;43(11):2437–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2F1529-0131%28200011%2943%3A11%3C2437%3A%3AAID-ANR10%3E3.0.CO%3B2-U>.
- Launay D, Sitbon O, Hachulla E et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis.* 2012; Dec 7. [Epub ahead of print]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136%2Fannrheumdis-2012-202489>.
- Hudson M, Thoms B, Baron M. Time to diagnosis in systemic sclerosis: is gender a factor? *Arthritis Rheum.* 2007;56(suppl):487.
- Humbert M, Gerry Coghlan J, Khanna D. Early detection and management of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2012;21(126):306–12. DOI: 10.1183/09059180.00005112.

8. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1980;23(5):581–90.
9. Maricq HR, Gordon, Le Roy EC. Studies in patients with connective tissue disorders. *Bibl Anat.* 1977;(16 Pt 2):135–41.
10. Maricq HR. Widefield capillary microscopy: Technique and rating scale for abnormalities seen in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum.* 1981;24:1159–65.
11. Maricq HR, Harper FE, Khan MM et al. Microvascular abnormalities as possible predictors of disease subsets in Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol.* 1983;1(3):195–205.
12. Cepeda EJ, Reveille JD. Antibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16(6):723–32.
13. Hu PQ, Fertig N, Medsger TA Jr, Wright TM. Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(5):1363–73.
14. Steen VD. Autoantibodies in Systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35(1):35–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.semarthrit.2005.03.005>.
15. Le Roy EC, Medsger TA Jr. Criteria for classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28:1573–6.
16. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(12):3902–12. DOI: 10.1002/art.24038.
17. Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Czirjak L et al. The challenge of early systemic sclerosis for the EULAR Scleroderma Trail 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. DOI: 10.1136/ard.2008.106302.
18. Avouac J, Fransen J, Walker UA et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trails and Research Group. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):476–81. DOI: 10.1136/ard.2010.136929. Epub 2010 Nov 15.
19. Luggen M, Belhom L, Evans T et al. The evolution of Raynaud's phenomenon: a longterm prospective study. *J Rheumatol.* 1995;22:226–32.
20. Valentini G, Cuomo G, Abignano G et al. Early systemic sclerosis: assesment of clinical and preclinical organ involvement in patients with different disease features. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(2):317–23. DOI: 10.1093/rheumatology/keq176. Epub 2010 Jun 18.
21. Valentini G, Vettononi S, Cuomo G et al. Early systemic sclerosis: short-term disease evolution and factors predicting the development of new manifestations of organ involvement. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(4):R188. [Epub ahead of print]. DPO: <http://dx.doi.org/10.1186%2Far4019>.
22. Van Der Hoogen F, Khanna D, Fransen J et al. Classification criteria for systemic sclerosis: preliminary results. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 (Suppl 3):59.
23. Jordan S, Maurer B, Michel B, Distler O. Performance of the new EULAR/ACR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 (Suppl 3):60.
24. Nihtyanova SI, Tang EC, Coghlan JG et al. Improved survival in systemic sclerosis in associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study. *QJM.* 2010;103(2):109–15. DOI: 10.1093/qjmed/hcp174. Epub 2009 Dec 4.

Вопросы для самоконтроля по теме лекции

1. Какие признаки ССД, появившиеся на первом году болезни, свидетельствуют о дебюте неблагоприятного быстро прогрессирующего течения?
 - А. Диффузный характер поражения кожи
 - Б. Полисимптомность проявлений
 - В. Признаки поражения внутренних органов
 - Г. Высокие СОЭ и уровень СРБ
 - Д. Наличие анти-Scl-70 антител
 - Е. Все перечисленные
2. Какова пятилетняя выживаемость больных диффузной формой ССД при раннем развитии тяжелых висцеритов?
 - А. 50%
 - Б. 60%
 - В. 70%
3. Характерные капилляроскопические изменения и специфичные для ССД аутоантитела, обнаруженные у пациента с феноменом Рейно, увеличивают вероятность развития склеродермии:
 - А. В 10 раз
 - Б. В 30 раз
 - В. В 60 раз
4. Какой из перечисленных признаков, входящих в новые диагностические критерии ССД, имеет самый высокий балл?
 - А. Утолщение кожи обеих рук выше пястно-фаланговых суставов
 - Б. Синдром Рейно
 - В. Дигитальные язвочки
 - Г. Отек кистей
 - Д. Легочная артериальная гипертензия
 - Е. Интерстициальное поражение легких
 - Ж. Специфичные для ССД аутоантитела

Ответы – на с. 568