



**ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ  
«АССОЦИАЦИЯ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ»  
ASSOCIATION OF RHEUMATOLOGISTS OF RUSSIA**

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ  
(ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО СИСТЕМНОГО СКЛЕРОЗА)**

**2013 год**

## Оглавление

1. Методология
2. Определение, факторы, влияющие на развитие ССД
3. Диагностика системной склеродермии
4. Клинические признаки, повышающие вероятность диагноза
5. Диагностика в разные возрастные периоды
6. Алгоритм диагностики ранней стадии ССД
7. Дифференциальная диагностика. Системная и очаговая склеродермия
8. Лабораторные и инструментальные исследования для уточнения выраженности органной патологии
  - Кожный счет
  - Капилляроскопия
  - Оценка активности
9. Лечение
  - Новые направления терапии системной склеродермии
10. Реабилитация
11. Профилактика

## 1. Методология

**Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:** поиск в электронных базах данных.

**Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:**

доказательной базой для рекомендаций является глубина публикаций вошедших в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 10 лет.

**Методы, использованные для оценки качества и глубины доказательств:**

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой

### Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

сила	описание
A	По меньшей мере, один метаанализ, систематический обзор, или РКИ напрямую примененные к целевой популяции и демонстрирующий устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающих результаты исследований, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов
C	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средней вероятностью причинной взаимосвязи
D	Небольшие пилотные исследования, описание случаев, мнение экспертов

### Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами по доступности для понимания врачей ревматологов, врачей первичного звена и участковых терапевтов, оценки их важности для повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы, регистрировались изменения каждого пункта рекомендаций.

### Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок сведен к минимуму.

## ОСНОВНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Сила рекомендаций (A-D) приводятся при изложении текста рекомендаций.

### 1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОГНОЗ

Системная склеродермия (прогрессирующий системный склероз, М34.0) – стадийно протекающее полиорганное заболевание с характерными вазоспастическими сосудистыми реакциями по типу синдрома Рейно и облитерирующей васкулопатией с ишемическими нарушениями, при котором развиваются специфические аутоиммунные расстройства, сопровождающиеся активацией фиброобразования и избыточным отложением коллагена в тканях. Прогрессирующее течение системной склеродермии (ССД) приводит к развитию необратимых фиброзных изменений, приводящих к нарушению функции органов, что определяет высокую инвалидизацию больных и общий плохой прогноз болезни. Первичная заболеваемость составляет 2,7 – 12 случаев на 1 млн. населения в год.

Для развития ССД факторами риска являются охлаждение, вибрация, воздействие химических веществ (хлорвиниловые производные, кремниевая пыль, пары бензина и др.), инфекционные и аллергизирующие факторы, нервно-эндокринные сдвиги. Нейропсихические перенапряжения и стрессы – ведущий фактор, провоцирующий начало болезни или ее обострение. К группе «угрожаемых» лиц следует отнести людей со склонностью к вазоспастическим реакциям, с распространенной очаговой формой ССД и родственников больных с системными заболеваниями соединительной ткани, особенно при выявлении каких-либо клинических или лабораторных (часто серологических) сдвигов.

### 2. ДИАГНОСТИКА СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

**Принципы диагностики.** Диагноз развернутой формы ССД основывается на характерной клинической картине заболевания. Один из главных симптомов - **синдром Рейно** - маркер болезни - встречается у 90-95% больных. Синдром Рейно - симметричный пароксизмальный спазм дигитальных артерий и артериол, вызванный холодом, эмоциональным стрессом. Эпизоды вазоспазма сопровождаются онемением, болью, бывают асимметричными и нередко ассоциируются с рецидивирующими ишемическими повреждениями кожи – дигитальными рубчиками и язвочками, сухими некрозами. Если при врачебном осмотре у пациента нет признаков синдрома Рейно, его диагноз может быть установлен при опросе.

Пациенту последовательно задают три вопроса:

- Повышена ли чувствительность Ваших пальцев к холоду?
- Изменяют ли пальцы рук цвет на холоде?
- Становятся ли они белыми или синими?

Диагноз синдрома Рейно основывается на положительных ответах на все три вопроса.

Диагноз синдрома Рейно исключается, если ответы на второй и третий вопросы отрицательные. Синдром Рейно длительно может протекать изолированно, предшествуя развитию других клинических проявлений болезни за много месяцев и даже лет.

**Клинические признаки, характерные для ССД, выявление которых повышает вероятность диагноза.**

Поражение кожи - универсальный симптомокомплекс, отдельные проявления которого сменяют друг друга во времени. Ранний симптом - **плотный отек кожи кистей** (из-за отечности пальцев кисть плохо сжимается в кулак). При прогрессировании развивается индурация кожи (увеличение плотности и толщины и уменьшение эластичности), гипер- и диспигментация, затем атрофия. В мягких тканях появляются **кальцинаты** (которые могут вскрываться с выделением творожистой массы и образованием длительно незаживающих язв) и телеангиэктазии («сосудистые звездочки» - сгруппированные в пучок расширенные капилляры и вены). Количество телеангиэктазий увеличивается со временем, локализуются они на лице, руках, зоне декольте и др. Вокруг рта формируются радиальные складки («кисет»), заостряется кончик носа, лицо становится амимичным. Типичен акроостеолиз — резорбция концевых отделов дистальных фаланг кистей вследствие длительной ишемии; проявляется уменьшением объема мягких тканей кончиков пальцев, укорочением и деформацией пальцев. Из-за фиброза кожи и околосуставных тканей формируются склеродактилия и сгибательные контрактуры как мелких, так и крупных суставов. Существует корреляция распространенности кожных изменений с выраженностью висцеральных проявлений, скоростью прогрессирования заболевания и прогнозом.

При ССД часто поражаются **суставы и мышцы**. Характерны упорные полиартралгии, нередко развивается полиартрит с выраженным синовитом (в дебюте нередко - по типу РА), а также теносиновиты. При хроническом течении преобладают склерозирующие теносиновиты и поражение других периартикулярных тканей. Типична **невоспалительная фиброзная миопатия**, проявляющаяся незначительной слабостью проксимальных групп мышц и небольшим повышением уровня КФК. Может встречаться и воспалительная миопатия, которая проявляется миалгиями, проксимальной мышечной слабостью, значительным повышением уровня КФК, воспалительными изменениями на ЭМГ и в биоптатах. При диффузной форме склеродермии развивается атрофия мышц вследствие нарушения подвижности и появления контрактур.

При ССД закономерно поражаются органы пищеварения, сердце, легкие и почки. **Гипотония пищевода** встречается у 75-90% больных и проявляется изжогой, дисфагией. Часто появляются эрозии и язвы пищевода, являющиеся следствием гипотонии нижнего сфинктера пищевода и **гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР)**. В результате длительного течения рефлюксной болезни может происходить метаплазия эпителия пищевода в эпителий, напоминающий слизистую оболочку желудка или тонкой кишки («пищевод Барретта»). Это состояние считают предраковым

и предрасполагающим к развитию аденокарциномы пищевода. Поражение тонкого и толстого кишечника сопровождается поносами и/или запорами. Иногда развивается синдром **мальабсорбции**, проявления которого усиливаются при избыточном росте патогенной флоры кишечника на фоне замедления пассажа пищевых масс. Несостоятельность сфинктеров прямой кишки проявляется недержанием кала. У 80% больных в первые годы болезни начинается **интерстициальное поражение легких (ИПЛ)**, которое обычно имеет медленно прогрессирующее течение, эволюционирует в фиброз легочной ткани разной степени тяжести и наряду с прогрессирующей **легочной артериальной гипертензией (ЛАГ)** определяет основные причины смерти при ССД. **Легочная гипертензия** – повышение давления в легочной артерии выше 25 мм.рт. ст. в покое – развивается у 5-10% больных и обусловлена либо поражением артериального русла легких, либо является следствием тяжелого поражения паренхимы легких и/или левых отделов сердца. Поражение почек проявляется в виде острой или хронической нефропатии. Острая нефропатия (**склеродермический почечный криз**) - висцеральное проявление характерной для болезни васкулопатии, встречается редко, у 2-5% больных, но сопровождается высокой летальностью (40-50%). Основные проявления острой нефропатии – внезапное и стремительное развитие острой почечной недостаточности и артериальная гипертензия, быстро принимающая злокачественный характер. Для склеродермического **поражения сердца** наиболее характерно развитие фиброза с вовлечением обоих желудочков и характерным «пятнистым» (некоронарогенным) распределением очагов фиброза. Этот процесс во многих случаях протекает бессимптомно и выявляется инструментально (аритмии, признаки ишемии миокарда до очагово-рубцовых изменений на ЭКГ, снижение сократительной способности и зоны гипо- и акинезии, расширение полостей сердца по ЭХО-ГК).

Для ССД характерны разнообразные **нарушения иммунологического гомеостаза**, в частности, аутоиммунные нарушения с образованием антиядерных антител. Антиядерный фактор выявляется практически у всех больных. **Специфичными для ССД** считают антицентромерные (АЦА) антитела, антитела к топоизомеразе 1 (Scl-70) и антитела к РНК полимеразе III. Специфичность антитопоизомеразных антител (АТА) для ССД составляет 90% и АЦА - 99%. Все эти аутоантитела направлены на различные растворимые ядерные белки. Аутоантитела при ССД появляются уже на доклиническом этапе, до развернутой клинической картины болезни, когда у больного имеется только «изолированный» синдром Рейно, и этот факт имеет важное диагностическое значение. Существенно, что каждый больной ССД обычно имеет только один тип аутоантител, не меняющийся в процессе развития болезни. Каждое из аутоантител в отдельности обнаруживается у небольшой группы больных (1-20%) с определенной клинической картиной, характером течения ССД, прогнозом и имеет четкие генетические ассоциации, отражая субтип болезни.

## Диагностика системной склеродермии в разные возрастные периоды.

### Диагностика ССД у взрослых.

Диагноз ССД устанавливается по совокупности клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования. С целью сравнения результатов исследований и при проведении клинических испытаний применяют классификационные критерии, которые на основании самых типичных признаков болезни позволяют выявить больного, у которого без сомнения есть ССД. Первые классификационные критерии были предложены ACR (American College of Rheumatology) в 1980. Диагноз расценивался как достоверный при наличии большого критерия или не менее двух малых критериев. **Большой критерий** – это проксимальная склеродерма, т.е. типичные склеродермические изменения кожи (уплотнение, утолщение), распространяющиеся проксимально по отношению к пястно-фаланговым и плюснефаланговым суставам, а также охватывающие другие части конечностей, лицо, шею или туловище (грудь или живот); эти изменения обычно двусторонние и симметричные. **Малые критерии** включают три признака – склеродактилию, ишемические дигитальные рубчики на пальцах и двусторонний базальный легочный фиброз (на рентгенограмме грудной клетки). Эти критерии недостаточно чувствительны у больных с преимущественно висцеральными формами, с медленно прогрессирующими хроническими вариантами, дебютирующими с синдрома Рейно и больных с ювенильной ССД. В 2013 г. Европейская лига по борьбе с ревматизмом (EULAR) совместно с ACR разработали новые классификационные критерии ССД. Согласно новым критериям, больные с поражением кожи выше пястно-фаланговых суставов могут быть расценены как больные с ССД. При отсутствии проксимальной склеродермы диагноз устанавливается на основании других признаков, оцениваемых в баллах (таблица 1). Указанные в таблице параметры 2 и 3 имеют градации выраженности. Так, уплотнение кожи пальцев может быть представлено или отеком пальцев (“puffy fingers”), или утолщением и уплотнением пальцев дистальнее пястно-фаланговых суставов (склеродактилия). Ишемические расстройства в области кончиков пальцев могут проявляться дигитальными рубчиками и/или дигитальными язвами. В общую сумму баллов добавляется только одно – максимальное - значение параметра. Пациенты, «набирающие» в сумме 9 и более баллов, классифицируются как имеющие достоверную (definite) ССД. Чувствительность новых критериев составила 91% и специфичность 92%.

**Таблица 1. Классификационные критерии системной склеродермии (2013)**

Параметры	Варианты признаков	Баллы
1. Уплотнение и утолщение кожи обеих рук выше пястно-фаланговых суставов (ПФС)		9
2. Уплотнение и утолщение кожи пальцев	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отек пальцев</li> <li>• Все пальцы дистальнее ПФС</li> </ul>	2 4
3. Дигитальная ишемия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Язвочки</li> <li>• Рубчики</li> </ul>	2 3
4. Телеангиэктазии		2
5. Капилляроскопические изменения		2
6. Легочная артериальная гипертензия и/или интерстициальное поражение легких		2
7. Феномен Рейно		3
8. Специфичные аутоантитела (анти-Scl-70, антицентромерные, к RNA-полимеразе III)		3

В России в течение многих лет используется набор диагностических признаков, предложенный проф. Н.Г.Гусевой (1975) и представленный в таблице 2:

**Таблица 2. Диагностические признаки ССД**

Основные признаки	Дополнительные признаки
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Склеродермическое поражение кожи</li> <li>• Синдром Рейно, дигитальные язвочки/рубчики</li> <li>• Суставно_мышечный синдром (с контрактурами)</li> <li>• Остеолиз</li> <li>• Кальциноз</li> <li>• Базальный пневмофиброз</li> <li>• Крупноочаговый кардиосклероз</li> <li>• Склеродермическое поражение пищеварительного тракта</li> <li>• Острая склеродермическая нефропатия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гиперпигментация кожи</li> <li>• Телеангиэктазии</li> <li>• Трофические нарушения</li> <li>• Полиартралгии</li> <li>• Полимиалгии, полимиозит</li> <li>• Полисерозит (чаще адгезивный)</li> <li>• Хроническая нефропатия</li> </ul>

**Основные субтипы, или формы болезни** - диффузная, с обширным поражением кожи и внутренних органов, и лимитированная, а также ювенильная, т.е. начавшаяся в возрасте до 16 лет. Особая форма - перекрестная, при которой ССД сочетается с ревматоидным артритом, полимиозитом, системной красной волчанкой и др. Очень редко встречается ССД без поражения кожи (1-2%). Различные клинические формы ССД имеют отличия в частоте и выраженности



проявлений. Скорость прогрессирования висцеритов при разных клинических формах различна и определяет прогноз. Отечественная классификация ССД, в отличие от зарубежных, включает также определение характера течения и темпов прогрессирования (острое быстро прогрессирующее, подострое умеренно прогрессирующее и хроническое медленно прогрессирующее) и стадии болезни (начальная, генерализованная и поздняя, или терминальная). Конкретизация по всем трем параметрам отечественной классификации – клинической форме, варианту течения и стадии болезни - важна для диагностики, выбора терапевтической программы и определения прогноза.

**Диагностика ССД у детей.** Для диагностики ювенильной ССД предложены специальные классификационные критерии, которые построены по типу критериев у взрослых (таблица 3).

**Таблица 3.**

**Классификационные критерии ювенильной системной склеродермии (2007)**

<b>БОЛЬШОЙ КРИТЕРИЙ (ОБЯЗАТЕЛЬНЫЙ)</b>	<b>ПРОКСИМАЛЬНЫЙ СКЛЕРОЗ/ИНДУРАЦИЯ КОЖИ</b>
<b>Малые критерии</b>	
Поражение кожи	склеродактилия
Периферические сосуды	синдром Рейно дигитальные язвы кончиков пальцев типичные изменения при капилляроскопии
Поражение ЖКТ	дисфагия гастро-эзофагеальный рефлюкс
Вовлечение сердца	аритмия сердечная недостаточность
Почечные проявления	острый склеродермический криз вновь начавшаяся артериальная гипертензия
Респираторный тракт	легочный фиброз (КТВР/рентгенография) легочная гипертензия снижение диффузионной способности легких
Мышечно-скелетная система	крепитация сухожилий артрит миозит
Неврологические проявления	синдром карпального канала невропатии
Серологические маркеры	Антинуклеарные антитела (АНФ) Специфичные для ССД аутоантитела: антицентромерные, анти-топоизомераза-1 (Scl-70), антифибриллиновые, анти-РНК полимераза I и III

На основании этих критериев больной в возрасте до 16 лет может быть классифицирован как имеющий ювенильную системную склеродермию, если в клинике присутствуют большой критерий и как минимум два малых критерия. Специфичность критериев- 96%, чувствительность 90%. Критерии диагноза ювенильной ССД более «жесткие», чем у взрослых. Это связано с необходимостью исключать состояния, при которых у детей может встречаться

диффузное уплотнение кожи - эозинофильный фасциит, прогерия, фенилкетонурия или пансклеротическая морфеа. В этом плане важную роль играют серологические аутоиммунные маркеры.

### **Алгоритм диагностики ранней стадии системной склеродермии**

При ССД формирование висцеральной патологии и характер течения заболевания детерминируются на ранней стадии, длительность которой зависит от темпа прогрессирования болезни. Особенности дебюта позволяют прогнозировать форму и течение болезни еще до развития развернутого симптомокомплекса, что очень важно при определении стратегии терапии. Подозрение на раннюю системную склеродермию должно возникнуть у врача любой специальности, если при осмотре или в анамнезе у больного имеются феномен Рейно, особенно в сочетании с отечностью кистей, даже если отечность возникает непостоянно. Такому больному необходимо определить в сыворотке крови антинуклеарный фактор (АНФ). **Феномен Рейно, отек кистей и позитивный результат теста на АНФ** расцениваются как «красные флаги». Выявление этих признаков **на первом этапе** диагностического поиска служит основанием для направления пациента на консультацию опытного ревматолога, хорошо знающего клинику системного склероза. Ревматолог решает вопрос о назначении обследования на второй ступени диагностики, включающей капилляроскопию (выявляющей расширенные капилляры, уменьшение числа капилляров) и определение антител к топоизомеразе (Scl-70) и/или антицентромерных антител и антител к РНК полимеразе III. При обнаружении как минимум одного из этих предикторов ССД пациенту с синдромом Рейно и/или отечностью кистей **устанавливается диагноз очень раннего системного склероза**, и он обязательно должен наблюдаться ревматологом. 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 выявления рестриктивных нарушений,
- определение диффузионной способности легких, которая снижается на ранних стадиях поражения легких
- манометрию пищевода для оценки тонуса нижнего сфинктера пищевода и рефлюкса или
- рентгенографию пищевода для выявления гипотонии пищевода,
- ЭКГ и ЭХО-кардиограмму для уточнения кардиальной патологии, исключения легочной артериальной гипертензии, нарушений ритма и проводимости, очаговых изменений миокарда.

При выявлении поражения внутренних органов решается вопрос о соответствующей терапии.

3. **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА** проводится с СКВ, РА, ДМ/ПМ, а также с другими заболеваниями склеродермической группы: диффузным эозинофильным фасциитом, склередемой Бушке, склеромикседемой, паранеопластическим склеродермическим синдромом. Для диффузного эозинофильного фасциита характерны более острое начало, нередкая связь с предшествующим физическим перенапряжением, наличие индуративных изменений главным образом в области предплечий и голеней, развитие сгибательных контрактур, но синдром Рейно и висцеральные поражения, как правило, отсутствуют. Для склереды Бушке характерны индуративные изменения преимущественно в области лица и шеи; для паранеопластической склеродермии — нередко атипичное и торпидное к лечению течение заболевания. Диагноз склеромикседемы подтверждается морфологически по отложению муцина в строме кожи.

#### **Системная и очаговая склеродермия.**

Локализованная склеродермия (morphea) характеризуется очаговым склерозом кожи и рассматривается как аутоиммунное заболевание, поражающее только один орган - кожу. Главное отличие очаговой склеродермии (ОС) от системной – отсутствие прогрессирующего поражения жизненно важных внутренних органов. В большинстве случаев ОС имеет доброкачественный самоограничивающийся характер с локализацией в коже и, в некоторых случаях, в подлежащих тканях. Прогноз ОС хороший. Как у взрослых, так и у детей, ОС иногда сопровождается внекожными проявлениями (артралгии, синдром Рейно, дисфагия, одышка) и появлением антинуклеарного фактора в крови. Редко ОС сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями (системная красная волчанка, первичный билиарный цирроз, аутоиммунный тиреоидит и др.). Менее, чем в 1% случаев, системная склеродермия дебютирует с появления отдельных очагов уплотнения. В МКБ 10 ограниченная склеродермия включена в рубрики **L94.0** – локализованная склеродермия (morphea) и **L94.1** – линейная склеродермия.

#### 4. **ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ УТОЧНЕНИЯ ВЫРАЖЕННОСТИ ОРГАННОЙ ПАТОЛОГИИ.**

В клиническом анализе крови возможно ускорение СОЭ. В иммунологическом анализе может быть гипергаммаглобулинемия, снижение компонентов комплемента, с высокой частотой встречается АНФ в повышенном титре и характерные для ССД аутоантитела (антитела к Scl 70, антицентромерные антитела, антитела к РНК\_полимеразе III) - в 20-30%. Положительный РФ встречается у больных с выраженным суставным синдромом, при сочетании с синдромом Шегрена или с РА.

**Таблица 4. Инструментальные исследования.**

ОРГАННАЯ ПАТОЛОГИЯ	МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
Гипотония пищевода	Манометрия, рН-метрия
Рефлюкс- эзофагит	Эзофагогастродуоденоскопия
Стриктура пищевода	Рентгенография с контрастным препаратом
Пищевод Барретта	Биопсия метаплазированной слизистой пищевода
Интерстициальное поражение легких	Компьютерная томография грудной клетки Оценка функции внешнего дыхания Определение диффузионной способности легких Бодиплетизмография
Легочная артериальная гипертензия	Эхокардиография, ЭКГ Катетеризация правых отделов сердца
Аритмии	ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ
Очаговый фиброз миокарда	ЭКГ
Перикардит	Эхокардиография
Острая склеродермическая нефропатия	Мониторинг АД, уровень креатинина и ренина в крови, офтальмоскопия, биопсия почки

Самым адекватным неинвазивным методом выявления ИПЛ при ССД является компьютерная томография высокого разрешения (КТВР), которая позволяет оценить выраженность и стадию фиброзирующего процесса. Информативными, особенно для динамического наблюдения, являются функциональные легочные тесты: спирометрия и метод однократного вдоха с задержкой дыхания для определения диффузионной способности легких. При ИПЛ функциональный профиль выявляет рестриктивный тип вентиляционных нарушений.

#### **Кожный счет.**

При определении активности ССД важное значение имеет характеристика и количественная оценка выраженности кардинального признака болезни – поражения кожи. С этой целью используют кожный счет. Кожные изменения оцениваются по 3-х балльной системе.

Балльная шкала оценки уплотнения кожи:

0 – отсутствие изменений,

1 – незначительное уплотнение кожи (кожа легко собирается в складку),

2 – умеренное уплотнение кожи (кожа с трудом собирается в складку),

3 – выраженное уплотнение кожи ( в складку не собирается, «доскообразная»).

Изменения оцениваются в трех непарных зонах - лицо, грудь, живот, и 7 парных зонах - пальцы рук, кисти, предплечья, плечи, бедра, голени, стопы. Сумма выявленных показателей

составляет общий «кожный» счет. Диапазон счета может варьировать от 0 (когда нет уплотнения кожи) до 51 балла (максимальная сумма баллов во всех 17 областях).

### **Видеокапилляроскопия ногтевого ложа**

Для нормальной картины характерно равномерное расположение капиллярных петель вдоль ногтевого ложа. При ССД выявляют неравномерное расположение капилляров, они становятся расширенными, число их уменьшается, появляются аваскулярные зоны, элементы неоангиогенеза – мегакапилляры. Для ранней стадии изменений типично небольшое число расширенных/гигантских капилляров, единичные геморрагии, относительно хорошо сохраненное распределение капилляров и отсутствие явного уменьшения плотности капилляров. В поздней стадии появляется неравномерное расширение капилляров, фиксируется отсутствие или незначительное число гигантских капилляров и геморрагий, выраженное снижение плотности капилляров с обширными аваскулярными полями, дезорганизация капиллярной сети, кустовидные капилляры. Об активной стадии микроангиопатии свидетельствуют гигантские капилляры, геморрагии, умеренное снижение плотности капилляров, небольшая дезорганизация капиллярной архитектоники, отсутствие или единичные кустовидные капилляры

### **Оценка активности ССД**

Градация по степеням активности, в основу которой положены особенности клинической симптоматики и лабораторных тестов, в нашей стране была предложена проф. Н.Г.Гусевой и применяется много лет. Деление ССД по степеням активности представляется в определенной степени условным и во многом зависит не только от клинико-лабораторных параметров болезни, но и от опыта врача.

**III степень активности** характеризуется наличием лихорадки (обычно не свойственной склеродермии) и других общих признаков болезни, преобладанием экссудативных, острых и подострых, интерстициальных и сосудистых проявлений в виде плотного отека кожи, иногда эритемы и капилляритов, экссудативного полиартрита, плеврита, интерстициальной пневмонии, миокардоза, дуоденита, почечной патологии (острая склеродермическая нефропатия) и др. Из лабораторных данных определяются повышение СОЭ, СРБ; гипергаммаглобулинемия, АНФ.

**При II степени активности** выявляется тенденция к фиброзным изменениям различной локализации с преобладанием пролиферативных изменений (индурация кожи, индуративно-пролиферативный полиартрит, адгезивный плеврит, миокардоз и кардиосклероз, склеродермический эзофагит, дуоденит и др.), что сопровождается и менее выраженными лабораторными тестами.

**I степень активности** характеризуется преобладанием в клинической картине болезни функциональных, дистрофических и склеротических изменений различной локализации при отсутствии сколько-либо значительных изменений в лабораторных тестах.

Европейской группой по изучению системного склероза (European Scleroderma Study Group - EScSG), был предложен суммарный индекс активности, который включает 10 признаков с весом каждого от 0,5 до 2,0 баллов. При определении общей активности баллы суммируют, максимально возможный балл — 10. При показателе активности 3 балла и более заболевание расценивают как активное, менее 3 — как неактивное.

**Таблица 5. Параметры общего индекса активности ССД**

ПАРАМЕТР	БАЛЛ	ХАРАКТЕРИСТИКА
Кожный счет >14	1	Используется модифицированный кожный счет (по Rodnan), оцениваемый в баллах от 0 до 3 в каждой из 17 областей тела. Максимальная сумма баллов - 51
Склередема	0,5	Утолщение мягких тканей на пальцах за счет индурации и/или плотного отека
Δ-кожа	2	Ухудшение кожных проявлений за последний месяц, со слов пациента
Дигитальные некрозы	0.5	Активные дигитальные язвы или некрозы
Δ-сосуды	0.5	Ухудшение сосудистых проявлений за последний месяц, со слов пациента
Артриты	0.5	Болезненная припухлость суставов
Снижение DLCO	0.5	DLCO <80% от нормального уровня
Δ-сердце/легкие	2	Ухудшение сердечно-легочных проявлений за последний месяц, со слов пациента
СОЭ > 30	1.5	По методу Вестергрена
Гипокомплементемия	1	Снижение уровня С3- и/или С4-компонента комплемента
Общий индекс активности, баллы		Максимально 10 баллов

**Примечание.** Δ – дельта, ухудшение симптоматики в течение последнего месяца, оцениваемое самим пациентом; DLCO – диффузионная способность легких для оксида углерода, % от должного

Структурная валидность индекса была подтверждена, и он используется при проведении клинических испытаний. Однако, несмотря на относительную простоту вычисления и удобство применения, не все параметры индекса информативны (например, гипокомплементемия, которая встречается редко) и не отражают некоторых важных проявлений активности.

## 5. ЛЕЧЕНИЕ

Лечение больных ССД должно быть по возможности ранним, комплексным (с учетом сложного патогенеза заболевания) и определяется в зависимости от течения, клинической формы и характера органной патологии. Необходимо длительное лечение, которое всегда является многолетним, а иногда и пожизненным.

### **Основные цели терапии:**

- снижение активности и подавление прогрессирования болезни
- профилактика и лечение синдрома Рейно и сосудистых осложнений
- профилактика и лечение висцеральных проявлений болезни

### **Общие рекомендации.**

Лечение пациентов системной склеродермией (ССД) должно проводиться врачами-ревматологами (в виде исключения врачами общей практики, но при консультативной поддержке врача-ревматолога). В случае развития нарушений функций внутренних органов лечение проводится с привлечением специалистов других медицинских специальностей (кардиологов, нефрологов, пульмонологов, гастроэнтерологов, физиотерапевтов, психологов и др.) и основывается на тесном взаимодействии врача и пациента (*уровень доказательности C*). Следует рекомендовать пациентам избегать психоэмоциональных перегрузок, длительного воздействия холода и вибрации, сократить пребывание на солнце (*уровень доказательности C*). Пациентам со склеродермией строго противопоказано курение. Основное место в лечении ССД занимают сосудистые, противовоспалительные, иммуносупрессивные и антифиброзные препараты, а также локальная, реабилитационная и симптоматическая терапия.

Основное назначение рекомендаций по лекарственной терапии системной склеродермии (прогрессирующему системному склерозу) – улучшить прогноз болезни и помочь практическому врачу в эффективной курации больных на основе опыта отечественной ревматологии и международных рекомендаций, основанных на методах доказательной медицины. В соответствии с версией Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR, 2009) рекомендации по фармакологическому лечению ССД сгруппированы по системам органов или наиболее тяжелым клиническим синдромам.

### **СИНДРОМ РЕЙНО И ДИГИТАЛЬНЫЕ ЯЗВЫ.**

Больным следует рекомендовать ношение теплой одежды, избегать воздействия холода и стрессовых ситуаций, отказ от курения, потребления кофе и лекарственных средств, провоцирующих вазоспазм. Характер и объем терапии зависит от интенсивности атак Рейно (частота, длительность и распространенность эпизодов вазоспазма) и осложнений. Лечение считается успешным при уменьшении выраженности вазоспазма и отсутствии появления новых ишемических повреждений. При синдроме Рейно, ассоциированным с ССД, всем больным

следует проводить длительную лекарственную терапию. В лечении дигитальных язв рекомендуется одновременное воздействие на все известные механизмы их развития, вследствие чего лечение должно быть комплексным.

### **Вазодилататоры.**

**Препаратами первой линии** для лечения синдрома Рейно, ассоциированного с ССД, являются блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция) группы дигидропиридина, главным образом нифедипин. (*Уровень доказательности А*). Для уменьшения частоты и выраженности побочных реакций, предпочтительными являются длительно действующие антагонисты кальция.

**Простаноиды для внутривенного применения** (илопрост, алпростадил) назначаются для лечения выраженного синдрома Рейно при неэффективности антагонистов кальция. (*Уровень доказательности В*). Простаноиды (преимущественно илопрост в/в) не только снижают частоту и выраженность атак синдрома Рейно по сравнению с плацебо, но оказывают положительный эффект на заживление, поэтому рекомендуются и для лечения активных дигитальных язв. (*Уровень доказательности А для илопроста*). Простаноиды демонстрировали сопоставимый клинический эффект у больных синдромом Рейно, ассоциированным с системными заболеваниями соединительной ткани. (*Уровень доказательности С*). У больных, леченых простаноидами, чаще отмечаются ишемические кардиоваскулярные осложнения, поэтому до начала лечения следует тщательно оценить кардиоваскулярный риск. (*Уровень доказательности В*). Антагонисты кальция и простаноиды могут вызвать одинаковые гемодинамические эффекты, что требует повышенного внимания к мониторингу возможных побочных эффектов при комбинированном применении препаратов этих классов.

**Блокаторы эндотелиновых рецепторов.** Бозентан уменьшает частоту и длительность атак Рейно, и частоту появления новых или рецидивов дигитальных язв, но не влияет на заживление имеющихся язв (*Уровень доказательности В/А*). Бозентан рекомендуется для лечения множественных и рецидивирующих дигитальных язв у больных с диффузной ССД при неэффективности антагонистов кальция и простаноидов.

**Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа.** Силденафил применяется в лечении выраженного синдрома Рейно и дигитальных язв при неэффективности антагонистов кальция и простаноидов. Силденафил уменьшает число атак Рейно, но изменения счета состояния Рейно, длительности атак и счета боли не отличались от плацебо. (*Уровень доказательности В*). В настоящее время Силденафил находит все большее применение при выраженном синдроме Рейно. Клиническое улучшение в виде уменьшения длительности, частоты и выраженности атак Рейно наблюдалось и после лечения ингибитором фосфодиэстеразы 5 типа пролонгированного действия – варденафилом. Показано заживление дигитальных язв и меньшая частота появления новых



дигитальных язв, по сравнению с плацебо после лечения тадалафилом. (*Уровень доказательности В/А*).

Одновременно с вазодилататорами рекомендуется прием препаратов, подавляющих агрегацию тромбоцитов. Для уменьшения болей при дигитальных язвах применяют НПВП, парацетамол и слабые опиоиды в адекватных дозах. Для снижения риска желудочно-кишечного кровотечения и нефротоксичности следует применять минимальную эффективную дозу НПВП. Инфицированные дигитальные язвы обязательно требуют санации - местного и/или системного применения антибиотиков широкого спектра.

#### ПОРАЖЕНИЕ КОЖИ

Основная цель фармакотерапии поражения кожи при ССД – уменьшение распространенности и выраженности уплотнения кожи. Для стандартизации оценки измеряют кожный счет (см. раздел 4). Эффективность препаратов в отношении кожного фиброза оценивается через 6 и 12 мес. по динамике кожного счета.

**Д-пеницилламин** рекомендуется на ранней стадии (в течение первых 5 лет болезни) или при нарастании выраженности и распространенности уплотнения кожи у больных диффузной системной склеродермией. (*Уровень доказательности С*). Рекомендуется прием низкой или средней дозы Д-пеницилламина (250-500 мг в сутки), в зависимости от распространенности уплотнения кожи. Показано, что изменения кожного счета не различались при приеме высокой и низкой дозы Д-пеницилламина (*Уровень доказательности А*).

Для лечения ранней диффузной ССД применяется **Метотрексат** в дозах 10-15 мг/сут. длительным курсом – не менее 6 мес. (*Уровень доказательности А*).

**Микофенолата мофетил** (ММФ) в терапевтической дозе 2 г/день приводит к снижению кожного счета. (*Уровень доказательности В/С*). Через 12 мес. ММФ, по сравнению с Д-пеницилламином, приводил к большему снижению кожного счета (*Уровень доказательности С*).

**Кортикостероиды (КС)** показаны при прогрессирующем диффузном поражении кожи и других клинических признаках воспалительной активности (серозит, миозит, интерстициальное поражение легких, рефрактерный синовит и/или теносиновит) в небольших дозах – до 15 мг в сутки, т.к. прием КС увеличивает риск развития склеродермического почечного криза (см. ниже).

#### ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ

Основное место в лечении ИПЛ при ССД занимает Циклофосфамид (ЦФ) в сочетании с КС. ЦФ назначают внутривенно в дозах 500 мг/м<sup>2</sup> - 750 мг/м<sup>2</sup> в месяц или перорально в дозах 1- 2 мг/кг/день в зависимости от эффективности и переносимости препарата. (*Уровень доказательности А*). Способ введения ЦФ (пероральный или внутривенный) значительно не влияет на уровень изменения показателей функциональных лёгочных тестов. Длительность курса ЦФ должна быть не менее 6 месяцев. (*Уровень доказательности С*). Имеются данные о большей

эффективности более длительных курсов (12-24 месяцев) ЦФ с большей его кумулятивной дозой. Применение ЦФ в больших дозах (600-750 мг/кв. м) в болюсном режиме может оказывать кардиотоксическое действие, особенно у больных пожилого возраста, при этом кардиотоксическое действие наиболее выражено в течение 4–6 дней после введения ЦФ (*уровень доказательности С*). Частота развития угрожающих жизни или необратимых побочных реакций у пациентов с ССД незначительная. Контроль эффективности терапии осуществляют по уровню форсированной жизненной емкости лёгких (*уровень доказательности А*), которую необходимо определять не реже 1 раза в 6 месяцев (*уровень доказательности В*). Об эффективности терапии свидетельствует стабилизация или повышение уровня ФЖЕЛ.

В случае неэффективности или непереносимости терапии ЦФ возможно применение других иммуносупрессивных препаратов: ММФ, Азатиоприна, Циклоспорина А (*уровень доказательности С*). При применении азатиоприна в дозах 100 мг/сут. в сочетании с ГК в течение 12-18 месяцев отмечалась стабилизация ФЖЕЛ с некоторой тенденцией к её нарастанию (*уровень доказательности С*). Основной проблемой при назначении Циклоспорина А остаётся подбор оптимальной дозы, которая не вызывала бы артериальной гипертензии и нефротоксичности, и в то же время обеспечивала бы необходимый терапевтический эффект. Применение Циклоспорина А при ССД, особенно в дозах, равных или превышающих 3 мг/кг/сут, вызывало развитие побочных реакций более, чем у половины пациентов. В то же время при длительной терапии ЦС (от 3 до 5 лет) в дозах, не превышающих 2,5 мг/кг/сут., отмечен положительный эффект в отношении лёгочной патологии при отсутствии серьёзных побочных реакций.

На фоне приема ММФ достигается стабилизация процесса в легких, в связи с чем он может применяться в качестве поддерживающей терапии (*уровень доказательности А*). Длительность курса ММФ должна быть не менее 6 мес. (*уровень доказательности С*). Ретроспективно показано улучшение 5-летней выживаемости на фоне приёма ММФ. Препарат назначают с дозы 1г в сутки (в два приёма), увеличивая её до 2-3 г в сутки (в два приёма) в случае хорошей переносимости (*уровень доказательности С*).

Для лечения ИПЛ при ССД в сочетании с иммуносупрессантами применяются ГК: преднизолон перорально в дозах 10-15 мг/сут. Не подтверждено преимущество высоких доз ГК. (*уровень доказательности С*).

При неэффективности иммуносупрессивной терапии и прогрессировании лёгочного фиброза показана трансплантация лёгких при условии отсутствия выраженной патологии других внутренних органов и тяжёлого гастроэзофагеального рефлюкса (*Уровень доказательности С*).

## ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК

Наиболее важное почечное проявление - острая нефропатия (склеродермический почечный криз (СПК) или «острая склеродермическая почка»). Учитывая редкость развития СПК и связанную с ним высокую летальность, проведение формальных контролируемых испытаний не может быть осуществлено, поэтому все клинические рекомендации имеют уровень доказательности С. Основное место в лечении СПК занимает агрессивная гипотензивная терапия, которая может стабилизировать или улучшить функцию почек.

Препаратами первой линии в лечении СПК являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). Лечение рекомендуется начинать с каптоприла, назначая по 6,25 -12,5 мг каждые 8 часов, и постепенно увеличивать дозу до максимальной (50 мг 3 раза в сутки). В начале лечения ежедневное увеличение дозы иАПФ должно снижать уровень систолического АД на 10-20 мм. рт.ст., так как слишком быстрое снижение АД (также как и гиповолемия) может привести к нежелательному снижению почечной перфузии (усугублению ишемии).

Каптоприл не отменяют, даже если функция почек продолжает ухудшаться. Если на фоне максимальной дозы каптоприла АД не нормализуется в течение 72 часов, добавляют блокаторы кальциевых каналов, нитраты (особенно при появлении застойных явлений в легких) или другие вазодилатирующие средства. При стабилизации АД можно перейти на прием иАПФ более длительного действия.

При сохранении олигурической стадии острой почечной недостаточности рассматривается вопрос о гемодиализе. Восстановление или улучшение функции почек после СПК происходит медленно, в течение 2 лет. Если после этого срока сохраняется потребность в гемодиализе, следует ставить вопрос о трансплантации почки.

Наряду с СПК при ССД могут развиваться ишемическая нефропатия на фоне стеноза почечных артерий; МРО-ANCA ассоциированный гломерулонефрит; нефропатия, ассоциированная с антифосфолипидными антителами; тромботическая ангиопатия после трансплантации гематопозитических стволовых клеток. Поэтому при развитии острой нефропатии при ССД необходим дифференциально-диагностический поиск, особенно при подозрении на ишемическую нефропатию, при которой иАПФ противопоказаны.

Прием ГК у больных ССД ассоциируется с более высоким риском развития СПК, чем у больных, не получающих ГК (*уровень доказательности В*). Поэтому при назначении ГК необходим тщательный контроль АД и функции почек. Назначение ГК, в особенности высоких доз, должно быть тщательно взвешено, превышение дозы более 15 мг в сутки нежелательно, а потенциально нефротоксические препараты (Д-пенициламин, циклоспорин А) лучше не назначать больным с факторами риска СПК (*к факторам риска СПК относят диффузную форму*

*болезни, раннюю стадию заболевания, быстрое прогрессирование кожного синдрома с формированием суставных контрактур, мужской пол, пожилой возраст, наличие антител к РНК полимеразе III, прием больших доз К).*

#### ПОРАЖЕНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА.

Качественные клинические испытания лечения больных ССД с желудочно-пищеводным рефлюком и гастро-эзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) отсутствуют, но имеется обширная доказательная база, основанная на изучении этих состояний при других нозологиях и в общей популяции. Полагают, что данные могут быть экстраполированы и на больных ССД. В качестве общих рекомендаций показано дробное питание, сон на кровати с приподнятым головным концом, нежелательно ложиться в течение 2-х часов после приема пищи, нужно отказаться от приема жирной пищи, алкоголя и курения. При желудочно-пищеводном рефлюксе, ГЭРБ, язвах и стриктурах пищевода применяют **антисекреторные препараты**, в первую очередь - ингибиторы протонной помпы (омепразол 20 - 40мг). Блокаторы протонной помпы эффективнее снижают кислотность желудочного сока и уменьшают проявления ГЭРБ, в сравнении с применением блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов. ГЭРБ, проявляющаяся клинически и эндоскопически, требует постоянного лечения ингибиторами протоновой помпы. Длительное лечение рефлюкса у больных ССД ингибиторами протоновой помпы в высоких дозах, по-видимому, безопасно и эффективно как в отношении симптомов, так и предотвращении эзофагита и стриктур. При этом следует учитывать, что блокаторы кальциевых каналов могут усилить проявления рефлюкс-эзофагита, так как могут снижать тонус сфинктера нижнего отдела пищевода. При нарушении моторики (дисфагия, ГЭРБ, раннее насыщение, отрыжка, псевдо-обструкция и др.) назначают **прокинетики** - метоклопрамид, домперидон, эритромицин, которые увеличивают давление нижнего пищеводного сфинктера, ускоряют эвакуацию содержимого из желудка и увеличивают перистальтику тонкого кишечника. Применение прокинетиков ограничено наличием побочных эффектов, в том числе неврологического характера. Преимущества отдаются домперидону, антагонисту дофамина, обладающему, аналогично метоклопрамиду и некоторым нейролептикам, противорвотными свойствами. Однако, в отличие от этих лекарственных препаратов, домперидон плохо проникает через гематоэнцефалический барьер и не вызывает экстрапирамидных расстройств. Прокинетический эффект имеют макролиды (эритромицин 100-150 мг 2 раза в день или азитромицин 400 мг 1 раз в день в течение 4 недель), которые уменьшают тошноту, рвоту и приступы болей в эпигастральной области. Комбинация прокинетиков и антисекреторных препаратов улучшает состояние пациентов с рефлюкс-эзофагитом.

При развитии синдрома мальабсорбции, обусловленного избыточным бактериальным ростом, показано проведение антибиотикотерапии. Применяются следующие антибактериальные

препараты: тетрациклин 250 мг 4 раза в сутки, доксициклин 0,1 2 раза в сутки, миномицин 100 мг 2 раза в сутки, амоксилав 875 мг 2 раза в сутки, цефалексин 250 мг 4 раза в сутки, ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки, норфлоксацин 400 мг 2 раза в сутки, метронидазол 250 мг 3 раза в сутки и др. Длительность курса – 10 дней, при недостаточной эффективности курс продлевают до 3-4-х недель. Хирургическое вмешательство, которое эффективно для лечения идиопатической ГЭРБ, при ССД показано пациентам с наиболее тяжелым течением этого состояния.

#### ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА

Проявления кардиальной патологии обусловлены как собственно склеродермическим поражением сердца, так и ассоциацией с легочной артериальной гипертензией, системной артериальной гипертензией на фоне поражения почек, гипертонической болезни или других сопутствующих коморбидных состояний с вовлечением сердца (ИБС, атеросклероз и др.). Нередко это создает полиморфную картину выраженной кардиопатии сложного генеза, для интерпретации которого необходимо детальное обследование и совместное ведение больных с кардиологом. Развитие склеродермического поражения сердца (перикардит, миокардит, нарушения ритма и проводимости) ухудшает прогноз заболевания в целом. Клинически манифестное поражение сердца редко бывает изолированным, часто возникает в ранней стадии диффузной формы болезни или в сочетании с миопатическим синдромом. Лечение проводится ГК, иммуносупрессантами, широко используются антиаритмические препараты, а также весь арсенал сердечно-сосудистых препаратов с учетом их индивидуальных возможностей снижать потребление миокарда кислородом, оказывать противоаритмическое и вазодилатирующее действие, улучшать диастолическую функцию миокарда и повышать толерантность к физическим нагрузкам без снижения сердечного выброса.

#### ПОРАЖЕНИЕ СУСТАВОВ.

Лечение поражения суставов при системной склеродермии сходно с терапией суставного синдрома при РА. В зависимости от выраженности артрита назначаются гидрохлорохин, метотрексат (с осторожностью при одновременном поражении легких!) или сульфосалазин в виде монотерапии при общей низкой активности болезни или в сочетании с низкими дозами ГК.

#### ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ МИОПАТИЯ.

При воспалительных миопатиях назначают КС как монотерапию или в сочетании с метотрексатом. Дозы ГК, необходимые для курации пациентов с ССД, могут быть ниже, чем при идиопатических воспалительных миопатиях, особенно у пациентов, позитивных по РМ/Sc1 – антителам. Тактика ведения больных с тяжелой миопатией и факторами риска развития СПК не разработана.

## 6. РЕАБИЛИТАЦИЯ

Основная цель реабилитации - восстановительное лечение и профилактика осложнений, направленные на уменьшение сосудистых осложнений и прогрессирование фиброза. Реабилитация показана для всех пациентов с минимальной (хроническая форма) и умеренной (подострая и обострение хронической формы) степенью активности. Реабилитационные мероприятия составляются физиотерапевтом и врачом ЛФК и координируются ревматологом. Комплекс реабилитационных мероприятий основывается на имеющихся в момент осмотра клинических проявлениях заболевания и их выраженности, степени активности, стадии развития, сопутствующей патологии и может быть представлен активной, умеренной или пассивной реабилитацией. **Активная реабилитация** показана пациентам с хроническим течением заболевания, минимальной (1) степенью активности (вазоспастические и трофические нарушения, СОЭ до 20 мм/ч). При активной реабилитации мероприятия включают ЛФК, массаж, физиотерапию, рефлексотерапию, трудотерапию, образовательные программы (Уровень доказательства В/С). ЛФК состоит из комплекса упражнений для органов дыхания, внутренних органов, коррекции движения, мимики лица, гимнастики для кистей и стоп, занятий на тренажерах. Физиотерапевтические методы лечения включают электрофорез и ионофорез с сосудистыми, антиоксидантными, антифиброзными и противовоспалительными препаратами, парафином (Уровень доказательности В/С). Местно на наиболее пораженные области (кисти, стопы и др.) рекомендуется использовать 50—70% раствор диметилсульфоксида (ДМСО) в виде аппликаций, возможно его сочетание с сосудистыми и противовоспалительными препаратами: на курс 10 аппликаций по 30—40 мин; при хорошей переносимости — повторные курсы или длительное в течение года применение ДМСО. Возможно применение электропроцедур — электрофорез или ионофорез с лидазой на кисти и стопы, использование ультразвука, лазерной терапии, акупунктуры и др. **Умеренная реабилитация** показана пациентам с системной склеродермией при подострой и обострении хронической формы, умеренной степенью активности (артралгии, артриты, адгезивный плеврит, кардиосклероз, СОЭ в пределах 20-35 мм/ч). Реабилитационные мероприятия состоят из ЛФК, трудотерапии, образовательных программ. ЛФК состоит из комплекса упражнений для органов дыхания, мимики лица, гимнастики для кистей и стоп. **Пассивная реабилитация** показана пациентам с острым течением системной склеродермии, высокой степенью активности (лихорадка, полиартрит, миозит, кардиопатия, нефропатия, СОЭ более 35 мм/ч). Проводится психокоррекция и ЛФК в частично постельном режиме.

**Санаторно-курортное лечение**, которое показано в основном больным с хроническим течением ССД, включает реабилитационные мероприятия с дифференцированным использованием бальнео-, физиотерапии, грязелечения и других курортных факторов. При преимущественном поражении кожи хороший эффект дают сероводородные и углекислые ванны, при поражении преимущественно

опорно-двигательного аппарата — радоновые ванны, при наличии фиброзных контрактур — пелоидотерапия. Бальнеогрязелечение обычно сочетается с назначенной ранее медикаментозной терапией и другими видами лечения: проводится на курортах Пятигорска, Сочи, Евпатории, Сергиевских минеральных волах и др.

### **Новые направления терапии системной склеродермии.**

**Биологические препараты.** Роль место биологической терапии в лечении ССД активно изучается. Для лечения ССД применялись блокаторы TNF- $\alpha$  (инфликсимаб, этанерцепт), ритуксимаб, антитимоцитарный иммуноглобулин, интерфероны ( $\alpha$ - и  $\gamma$ ), релаксин, иматиниб, антитела к трансформирующему фактору роста  $\beta 1$  и др. По данным систематического обзора при выраженном суставном синдроме воспалительного характера было отмечено улучшение симптомов артрита и функционального состояния после применения генно-инженерных биологических препаратов.

Имеющиеся предклинические и клинические данные свидетельствуют о перспективности В-клеточной деплеции в терапии тяжелой диффузной формы ССД, современные возможности лечения которой крайне ограничены и мало эффективны, а также при поражении легких, в том числе при неэффективности терапии КС и иммуносупрессантами. (**Уровень доказательности С.**) При использовании **ритуксимаба** (моноклональное антитело к поверхностным рецепторам В-лимфоцитов - CD20) в сочетании с малыми дозами ГКС, получен отчетливый клинический эффект на кожные проявления болезни. В рандомизированном клиническом испытании доказано улучшение функции легких при их фиброзирующем интерстициальном поражении. Показано также, что лечение ритуксимабом в течение 2-х лет (по 2 г через 6 мес.), приводит к постепенно нарастающему положительному эффекту на проявления фиброза кожи и функцию легких (включая достоверное нарастание диффузионной способности). Лечение проводили тяжелым больным с высокой степенью риска развития и прогрессирования тяжелых органических поражений, но все больные оставались стабильными (без ухудшения и появления новых висцеритов), что предполагает стабилизирующий (болезнь-модифицирующий) эффект терапии ритуксимабом на склеродермический процесс.

Применение **Иматиниба** (оказывающего подавляющее действие на избыточный синтез экстрацеллюлярного матрикса, опосредованного трансформирующим фактором роста  $\beta 1$  и рецептором тромбоцитарного фактора роста) при диффузной форме ССД привело к уменьшению кожного синдрома и улучшению легочной функции (уровень доказательности В).

**Трансплантация гематопозитических стволовых клеток** изучается в рамках качественного РКИ. Предварительные результаты показали, что эффективность этой терапии превосходит лечение циклофосфаном, однако летальность, связанная с лечением, составила 10%, что ставит

вопрос об ужесточении показаний к этому методу лечения и оптимизации протокола. (Уровень доказательности А)

**Трансплантация мезенхимальных стволовых клеток** вызывала улучшение у больных ССД и в настоящее время рассматривается как перспективный метод лечения тяжелых диффузных форм болезни с плохим прогнозом.

Имеются данные о терапевтическом и профилактическом влиянии длительного приема **статинов** на периферические сосудистые проявления. Длительный, в течение 12 мес. прием аторвастатина при ССД оказывал существенное противовоспалительное и ангиопротективное действие (уровень доказательности С).

## 7. ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика ССД включает в себя широкий круг общеоздоровительных мер и воспитания населения с высоким уровнем нейроадаптационных механизмов и естественных защитных сил, выявления так называемых «факторов риска» и «угрожаемых» в отношении заболевания лиц, проведения вторичной профилактики обострений и генерализации склеродермического процесса.

В меры **первичной профилактики** целесообразно включить: 1) профилактические осмотры и диспансерное наблюдение угрожаемых в отношении заболевания лиц, включая соответствующие промышленные контингенты; особое внимание следует обращать на подростков с наличием факторов риска 2) рациональное трудоустройство лиц, подозрительных в отношении ССД, и своевременная профориентация подростков угрожаемых групп 3) наблюдаемым из групп риска лицам рекомендуется избегать охлаждений, травм, перенапряжений, проведение прививок по строгим показаниям 4) лицам с факторами риска развития ССД следует рекомендовать здоровый образ жизни (рациональное питание, дозированные физические нагрузки, закаливание и др. с целью повышения естественной резистентности; исключить курение и другие неблагоприятные воздействия на сосудистую систему).

Для **вторичной профилактики** – профилактики обострений и генерализации процесса – необходимо возможно раннее выявление заболевания и своевременное активное лечение в стационаре, а затем в амбулаторных условиях. Рекомендуется строгое соблюдение больными правил диспансеризации: 1) обращаться к врачу при ухудшении самочувствия и в назначенные сроки, оптимально – 1 раз в 3 месяца; 2) строго соблюдать рекомендованный режим, диету и лечение; 3) не изменять дозу ГК и других активно действующих средств без согласования с врачом; 4) не охлаждаться, не переутомляться, избегать стрессовых и аллергизирующих факторов (беременность, аборт, прививки и др.); 5) проводить одновременно реабилитационную терапию и разумное закаливание организма путем систематической лечебной физкультуры, повторных курсов массажа, прогулок на свежем воздухе и т.д.; 6) в случае необходимости хирургического вмешательства иммуносупрессанты нужно временно отменять, по показаниям проводить



профилактику инфекционных осложнений антибиотиками, и в случае длительного приема ГК проводить профилактику надпочечниковой недостаточности.

Правильное своевременное лечение и трудоустройство улучшают прогноз заболевания в целом, позволяют сохранить работоспособность и поддержать жизненный уровень больных ССД. При активном, остром и подостром течении заболевания больные нетрудоспособны и их переводят на инвалидность, а при хроническом течении они ограниченно трудоспособны и должны быть освобождены от тяжелой физической работы, охлаждения и температурных колебаний, соприкосновения с химическими агентами, металлом и т.д.