

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

**М34.0**

Год утверждения (частота пересмотра): 2016 (пересмотр каждые 2 года)

Поле ID

Поле URL

Профессиональные ассоциации:

- Ассоциация ревматологов России

## Оглавление

Ключевые слова.....	4
Список сокращений.....	5
Термины и определения.....	7
Краткая информация.....	9
1.1 Определение.....	9
1.2 Этиология и патогенез.....	9
1.3 Эпидемиология.....	9
1.4 Кодирование по МКБ – 10.....	9
1.5 Классификация.....	10
2. Диагностика.....	14
2.1 Жалобы и анамнез.....	14
2.2 Физикальное обследование.....	14
2.3 Лабораторная диагностика.....	14
2.4 Инструментальная диагностика.....	15
2.5 Иная диагностика.....	19
2.5.1 Алгоритм диагностики очень ранней или доклинической стадии системной склеродермии.....	20
3. Лечение.....	21
3.1 Консервативное лечение.....	22
3.1.1 Основные цели фармакотерапии.....	22
3.1.2 Синдром Рейно и ишемические дигитальные язвы.....	22
3.1.3 Дигитальные язвы.....	23
3.1.4 Поражение кожи.....	24
3.1.5 Интерстициальное поражение лёгких.....	25
3.1.6 Легочная артериальная гипертензия.....	26
3.1.7 Поражение почек.....	29
3.1.8 Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).....	30
3.1.9 Поражение сердца.....	31
3.1.10 Поражение суставов.....	32
3.1.11 Воспалительная миопатия.....	32
3.2. Хирургическое лечение.....	32
3.3. Иное лечение.....	32
4. Реабилитация.....	33
5. Профилактика и диспансерное наблюдение.....	34
6. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания.....	35

6.1 Оценка факторов риска неблагоприятных исходов, определяющих тактику ведения больных.....	35
6.2 Новые направления терапии системной склеродермии.....	35
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	37
Список литературы.....	38
Приложение А1. Состав рабочей группы.....	43
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	44
Приложение А3. Связанные документы.....	47
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента.....	48
Приложение В. Информация для пациента.....	50

## Ключевые слова

Системная склеродермия, [диагностика, лечение, клинические рекомендации](#)

## **Список сокращений**

Scl-70 - антитела к топоизомеразе 1

АД – артериальное давление

АЗА - азатиоприн

АНФ – антинуклеарный фактор

АЦА - антицентромерные антитела.

ВИГ – внутривенный иммуноглобулин

ГК - глюкокортикоиды

ГМФ - гуанизинмонофосфат

ГЭРБ - гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь

ДСЛ - диффузионная способность легких

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

иАПФ - ингибиторы ангиотензин – превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВМ – идиопатические воспалительные миопатии

ИПЛ - интерстициальное поражение легких

КПОС – катетеризация правых отделов сердца

ЛАГ - легочная артериальная гипертензия

ЛФК – лечебная физкультура

ММФ - микофенолата мофетила

МПРЕД - метипред

МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки

МТ - метотрексат

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НРИФ – непрямая реакция иммунофлюоресценции

ОГК – органы грудной клетки

РА – ревматоидный артрит

РКИ - рандомизированные контролируемые исследования

РНК - рибонуклеиновая кислота

РТМ - ритуксимаб

СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СОЭ - скорость оседания эритроцитов  
СПК - склеродермический почечный криз  
СР – синдром Рейно  
СРБ - С-реактивный белок  
ССД - системная склеродермия  
ТЦЗ -тоцилизумаб  
ФВД –функция внешнего дыхания  
ФДЭ-5 - ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа  
ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких  
ФК – функциональный класс  
ФЛТ – функциональные лёгочные тесты  
ЦФ - циклофосфан  
ЭКГ – электрокардиография

## **Термины и определения**

**Генно-инженерные биологические препараты** – группа лекарственных средств биологического происхождения, в том числе моноклональные антитела (химерные, гуманизированные, полностью человеческие) и рекомбинантные белки (обычно включают Fc фрагмента IgG человека), полученные с помощью методов генной инженерии, специфически подавляющие иммуновоспалительный процесс.

**Дигитальные рубчики** – расположенные на подушечках пальцев кистей одиночные или множественные участки атрофии в виде точечные втяжений кожи вследствие локальной ишемии, а не травмы или других причин.

**Дигитальные язвочки** – локальный дефект кожи подушечек пальцев кистей и/или стоп, обычно не более 1 см по максимальному диаметру, является проявлением выраженной локальной ишемии

**Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ)** – повышение давления в легочной артерии выше 25 мм.рт. ст. в покое (при катетеризации правых отделов сердца), обусловлена поражением артериального русла легких.

**Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)** — группа синтетических лекарственных средств, обладающих симптоматическим обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным эффектами, связанными в первую очередь с ингибацией активности циклооксигеназы - фермента, регулирующего синтез простагландинов.

**Проксимальная склеродермия** - симметричное уплотнение кожи, распространяющееся выше пястно-фаланговых суставов.

**Склередема или отек кистей** - увеличение массы мягких тканей пальцев рук, из-за отека кожи, сопровождается уменьшением выраженности кожного рисунка и разглаживанием складок кожи.

**Склеродактилия** - уплотнение кожи пальцев рук дистальнее ПФС суставов, сгибательные контрактуры ПФС за счет периартикулярного фиброза, уменьшение объема мягких тканей концевых фаланг.

**Стандартные базисные противовоспалительные препараты** – группа синтетических противовоспалительных лекарственных средств химического происхождения, подавляющих воспаление и прогрессирование деструкции суставов.

**Телеангиоэктазии** - видимые пятнисто расширенные поверхностные кровеносные сосуды, которые исчезают при надавливании и медленно заполняются, когда давление

уменьшается. Телеангиоэктазии при ССД округлой формы, хорошо отграничены друг от друга и могут локализоваться как на коже, так и на слизистых.

**Феномен Рейно** - эпизоды преходящей дигитальной ишемии вследствие вазоконстрикции дигитальных артерий, прекапиллярных артериол и кожных артериовенозных шунтов под влиянием холодной температуры и эмоционального стресса.



## **Краткая информация**

### **1.1 Определение**

**Системная склеродермия (ССД)** или прогрессирующий системный склероз – полиорганное заболевание, в основе которого лежат иммунные нарушения и вазоспастические сосудистые реакции по типу синдрома Рейно, сопровождающиеся активацией фиброзообразования и избыточным отложением компонентов внеклеточного матрикса (коллагена) в тканях и органах.

**Комментарий:** *В отличие от ССД, локализованная или очаговая склеродермия (L94.0 – morphea и L94.1 – линейная склеродермия) – кожное заболевание, проявляющееся очаговым склерозом кожи и не поражающее внутренние органы, в связи с чем имеет хороший прогноз.*

### **1.2 Этиология и патогенез**

ССД или прогрессирующий системный склероз – важнейший представитель склеродермической группы болезней, включающей очаговую склеродермию, диффузный эозинофильный фасциит, склередему Бушке, индуцированные формы склеродермии и псевдосклеродермические синдромы. Этиология заболевания неизвестна. Патогенез ССД включает три основных звена: васкулопатию мелких сосудов, гуморальные и клеточные иммунные нарушения, дисфункцию фибробластов, приводящую к повышенному отложению компонентов экстрацеллюлярного матрикса в тканях[1,2]. Прогрессирующее течение ССД приводит к развитию необратимых распространенных фиброзных изменений кожи и внутренних органов с нарушением их функций, что определяет высокую инвалидизацию больных и общий плохой прогноз болезни.

### **1.3 Эпидемиология**

Заболеваемость составляет 3 – 20 случаев на 1 млн. населения в год, распространенность - 30-300 случаев на 1 млн. ССД чаще встречается у женщин (соотношение 5-7: 1), в возрасте 30-60 лет. Около 10% заболевает в детском возрасте [1].

### **1.4 Кодирование по МКБ – 10**

**Системный склероз – M34.**

M34.0 – Прогрессирующий системный склероз;

M34.1 – синдром CREST;

M34.2 – Системный склероз, вызванный лекарственными химическими средствами и химическими соединениями;

M34.8 – другие формы системного склероза

M34.9 – системный склероз неуточненный

## **1.5 Классификация**

### **1.5.1 Клинические формы**

- Диффузная форма - имеет острое начало и быстро прогрессирующее течение. Поражение кожи начинается с пальцев и распространяется выше локтевых и коленных суставов, захватывая кожу лица, груди, живота. В дебюте часто - артрит, миозит, лихорадка и значительная потеря веса. Рано вовлекаются жизненно важные органы – сердце, легкие, почки и желудочно-кишечный тракт. Характерна циркуляция в крови антител к топоизомеразе 1 (Scl-70). Пятилетняя выживаемость составляет 50-60%;
- Лимитированная форма проявляется феноменом Рейно, а первые клинические признаки поражения кожи (в области кистей, стоп и лица) появляются в среднем через 5 лет от начала синдрома Рейно. Преобладают ишемические сосудистые расстройства на пальцах (рубчики и изъязвления, уменьшение объема мягких тканей дистальных фаланг). Склеротическое поражение внутренних органов выражено умеренно, примерно в 6-10% случаев обнаруживают легочную артериальную гипертензию (ЛАГ). Характерны антицентромерные антитела (АЦА). Течение медленно прогрессирующее и относительно доброкачественное. Пятилетняя выживаемость составляет 85-90%;
- ССД без склеродермы или висцеральная форма - болезнь имеет все характерные проявления, кроме уплотнения кожи. Самыми частыми проявлениями оказываются синдром Рейно, фиброзирующий процесс в паренхиме легких и поражение сердца. В отсутствие уплотнения кожи диагноз часто запаздывает, лечение начинается поздно, и прогноз болезни хуже, чем при других формах;
- Ювенильная ССД - у детей реже встречается феномен Рейно и поражение внутренних органов, поражение кожи может быть представлено очаговым или линейным поражением, гемиформами. Специфичные для ССД иммунологические маркёры встречается только у половины больных. Прогноз более благоприятный, чем у заболевших в возрасте старше 16 лет;
- Перекрестная форма - при которой у больного ССД одновременно имеются признаки другого ревматического заболевания, удовлетворяющего соответствующим критериям диагноза - РА, ДМ/ПМ, СКВ и др.

### **1.5.2 Варианты течения**

Варианты течения, отражающие темпы прогрессирования, имеют большое значение в выборе тактики ведения больного

- Острое, быстро прогрессирующее – развитие генерализованного фиброза кожи и внутренних органов в первые 1-2 года от начала заболевания, быстро приводящее к органной недостаточности (легких, почек, сердца, желудочно-кишечного тракта);
- Подострое – умеренное прогрессирование заболевания с признаками иммунного воспаления (плотный отек кожи, миозит, артрит), нередко перекрестные формы;
- Хроническое, медленно прогрессирующее течение с преобладанием сосудистой патологии, нарастанием периферических ишемических расстройств (язвы, некрозы), умеренных кожных проявлений (склеродактилия, «склеродермическое» лицо) и висцеральной патологии (поражение ЖКТ, интерстициальное поражение легких, ЛАГ).

### 1.5.3 Активность заболевания

- Высокая – преобладают экссудативные, острые и подострые, интерстициальные и сосудистые проявления в виде плотного отека кожи, эритемы и капилляритов, экссудативного полиартрита, плеврита, интерстициальной пневмонии, миокардита, эзофагита и/или дуоденита, почечной патологии (острая склеродермическая нефропатия) и др. Определяют повышение СОЭ, СРБ, гипергаммаглобулинемию, снижение компонентов комплемента;
- Умеренная - фиброзные изменения различной локализации с преобладанием пролиферации: индурация кожи, индуративно-пролиферативный полиартрит, адгезивный плеврит, кардиосклероз, склеродермический эзофагит, дуоденит, субклиническая нефропатия и др.;
- Низкая - преимущественно функциональные, дистрофические и склеротические изменения различной локализации, сосудистые расстройства.

### 1.5.4 Стадии

- Очень ранняя (или доклиническая), когда у больного с феноменом Рейно выявляют позитивный АНФ ( $> 1:160$  в НРИФ) и/или «склеродермические» аутоантитела, а также склеродермический тип изменений при капилляроскопии;
- Начальная, когда, кроме феномена Рейно, выявляют 1-3 локализации болезни;
- Стадия развернутых клинических проявлений, отражающих системный полисиндромный характер процесса;
- Поздняя (терминальная) – при развитии необратимой недостаточности жизненно важных органов.

### 1.5.5. Осложнения

- Выраженный синдром Рейно: дигитальные язвы, некрозы;

- Инфицирование язв, развитие остеомиелита;
- Сердечно-сосудистая система: аритмии, хроническая сердечная недостаточность, внезапная смерть;
- Легочный фиброз, ЛАГ: дыхательная недостаточность;
- Желудочно-кишечный тракт: стриктуры нижней трети пищевода вследствие рубцовых изменений при рецидивирующем язвенном поражении, желудочное кровотечение – при множественных телеангиэктазиях слизистой оболочки желудка; аноректальная недостаточность - недержание кала (редко);
- Хроническая болезнь почек (редко);
- Острая гипертензивная энцефалопатия (очень редко);
- Туннельные синдромы - синдром карпального канала, синдромы сдавления локтевого, большеберцового нервов (редко).

### Комментарии к подразделу «Классификация» - к параграфу 1.5.3

*Для объективной оценки используют суммарный индекс активности (таблица 1). При сумме баллов  $\geq 3$  заболевание расценивают как активное, менее 3 — как неактивное. Структурная валидность индекса была подтверждена, и он используется в клинических испытаниях [6]*

**Таблица 1. Параметры общего индекса активности ССД**

Параметр	Балл	Характеристика
Кожный счет $>14$ , баллы	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
$\Delta$ -кожа	2	Ухудшение кожных проявлений за последний месяц, со слов пациента
Дигитальные некрозы	0.5	Активные дигитальные язвы или некрозы
$\Delta$ -сосуды	0.5	Ухудшение сосудистых проявлений за последний месяц, со слов пациента
Артриты	0.5	Болезненная припухлость суставов
Снижение ДСЛ**, % от должных значений	0.5	ДСЛ $<80\%$ от нормального уровня
$\Delta$ -сердце/легкие	2	Ухудшение сердечно-легочных проявлений за последний месяц, со слов пациента
СОЭ $> 30$ , мм/час	1.5	По методу Вестергрена
Снижение уровня комплемента	1	Снижение уровня С3- и/или С4-компонента комплемента
Общий индекс, баллы		Максимально 10 баллов

## Примечания к таблице 1

Выраженность уплотнения кожи оценивается методом кожного счета. Кожные изменения оцениваются по 3-х балльной системе: 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.

Δ – дельта, ухудшение проявлений (со стороны кожи, феномена Рейно, сердечно-легочной системы) в течение последнего месяца, оцениваемое пациентом;

ДСЛ – диффузионная способность легких для оксида углерода, % от должного

### К параграфу 1.5.4.

Антитядерные антитела или антинуклеарный фактор (АНФ) появляются на доклиническом этапе и за время болезни могут быть обнаружены у большинства больных (88-95%), а основные «склеродермические» аутоантитела - у 50-60% больных. Специфичными для ССД считают антицентромерные (АЦА) антитела (частота выявления 10-20%), антитела к топоизомеразе I или Скл-70 (20-30%) и антитела к РНК полимеразе III (4-6%). Обычно больной имеет только один тип аутоантител, не меняющийся в процессе развития болезни.

### Примеры формулировки клинических диагнозов:

- Системная склеродермия острого течения, диффузная форма: феномен Рейно (дигитальные язвы, некроз ногтевой фаланги III пальца левой кисти), склеродактилия, интерстициальное поражение легких, кардиопатия (нарушения ритма и проводимости), гипотония пищевода, эрозивный эзофагит. Серопозитивность по антителам к Скл-70. Дыхательная недостаточность 1 ст;
- Системная склеродермия подострого течения, лимитированная форма: феномен Рейно, склеродактилия, полиартрит (неэрозивный), миопатия, поражение сердца(миокардит?), ЖКТ. Позитивность по АНФ (в высоком титре);
- Системная склеродермия хронического течения, лимитированная форма: феномен Рейно, склередема (отек кистей), телеангиэктазии, легочная артериальная гипертензия, гипотония пищевода. Позитивность по антицентромерным антителам. Сердечная недостаточность 2 ст.;
- Системная склеродермия, доклиническая стадия: феномен Рейно, и иммунологические (+АНФ) и капилляроскопические нарушения.

## **2. Диагностика**

### **2.1 Жалобы и анамнез**

Пациенты жалуются на повышенную зябкость кистей, изменение их цвета (побеление, посинение, покраснение) на холоде, при волнении, появление язвочек, преимущественно на кончиках пальцев; ограничение подвижности пальцев кистей, плотный отек кистей и стоп; уплотнение кожи лица, конечностей, туловища, изменение черт и «маскообразность» лица, появление телеангиэктазий, развитие мышечной слабости. Со стороны желудочно-кишечного тракта могут беспокоить дисфагия, изжога, раннее насыщение, тошнота, рвота, диарея, запоры. При патологии внутренних органов больные могут жаловаться на одышку, сердцебиение, перебои в работе сердца, отеки.

ССД развивается чаще исподволь: появляются вазоспастические нарушения по типу синдрома Рейно, артралгии и/или тенденция к контрактурам, уплотнение кожи и тканей, позднее выявляется патология внутренних органов. Реже заболевание начинается с прогрессирующего генерализованного поражения кожи (плотный отек, индурация) и/или висцеральных поражений, которые впоследствии могут доминировать в клинической картине ССД.

### **2.2 Физикальное обследование**

При физикальном обследовании оцениваются степень выраженности и распространенность поражения кожи, отмечаются «маскообразность» лица, уменьшение ротовой апертуры, формирование «кисета» вокруг рта; наличие гиперпигментации кожи, телеангиэктазий, трофических нарушений; наличие и характер синдрома Рейно, дигитальных язвочек/рубчиков; суставно-мышечных проявлений; возможно выявление остеолиза и кальциноза; при аускультации могут выявляться нарушения ритма сердца, сухие хрипы и крепитация в базальных отделах легких.

### **2.3 Лабораторная диагностика**

#### **2.3.1. На этапе постановки диагноза**

- Всем пациентам рекомендуется определение АНФ и специфичных для ССД аутоантител (анти-Скл-70, антицентромерные, к РНК-полимеразе III) [3,4,5].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1a)**

**Комментарии:** Анти-Скл-70, антицентромерные, антитела к РНК-полимеразе III входят в число классификационных критериев ССД ACR/EULAR 2013года. Определенный тип антител ассоциируется с определенной формой ССД и характерными клиническими проявлениями заболевания и позволяет прогнозировать возможные исходы болезни. АЦА выявляются у пациентов с лимитированной формой болезни и ассоциируются с

развитием ЛАГ, Анти-Скл-70 чаще встречаются при диффузной форме и ассоциирующиеся с риском развития ИПЛ и кардиальной патологии, и антитела к РНК-полимеразе-III также чаще выявляются при диффузной форме болезни и ассоциирующиеся с развитием почечного криза.

Позитивный АНФ позволяет подтвердить диагноз ССД на очень ранней стадии заболевания при наличии у пациента только феномена Рейно и/или отека пальцев кистей.

- Всем пациентам рекомендуется определение биомаркеров воспаления (скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок высокочувствительным методом)

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1b)**

**Комментарии:** СОЭ является одним из параметров общего индекса активности ССД [6]. Повышенные уровни СРБ ассоциируются с риском прогрессирующего течения ССД [7].

### **2.3.2 На этапе подбора лекарственной терапии, мониторинга эффективности и безопасности лекарственной терапии**

- Всем пациентам рекомендуется исследование биохимического анализа крови (глюкоза, билирубин общий и прямой, АЛТ, АСТ, гамма-ГТП, щелочная фосфатаза, ЛДГ, КФК, креатинин, мочевины, К, мочевая кислота) для выявления органной недостаточности [5].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 4)**

- Всем пациентам рекомендуется исследование клинического анализа крови [5].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 4)**

- Всем пациентам рекомендуется исследование общего анализа мочи, суточной протеинурии, скорости клубочковой фильтрации для уточнения функционального состояния почек и наличия противопоказаний для назначения или продолжения терапии [5].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 3)**

## **2.4 Инструментальная диагностика**

### **2.4.1. На этапе постановки диагноза**

- Рекомендовано пациентам с феноменом Рейно и позитивным по АНФ проводить видеокапилляроскопию ногтевого ложа [4,5,9]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1b).**

**Комментарии:** Большое значение для ранней и дифференциальной диагностики имеет **капилляроскопия ногтевого ложа** - неинвазивный метод визуального исследования капилляров *in vivo*, отличается простотой исполнения и не требует дорогостоящего оборудования или расходных материалов. Для выполнения исследования достаточно наличия обычного светового микроскопа и осветительного устройства. Объектом исследования являются капилляры кутикулы пальцев кистей. Признаками микроангиопатии являются: изменение плотности капилляров, расширение капилляров, аваскулярные участки, микрогеморрагии, неоангиогенез и дезорганизация архитектоники капиллярной сети ногтевого ложа. Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью и входит в число классификационных критериев ССД ACR/EULAR 2013 года.

- Для своевременного выявления и оценки степени висцеральной патологии всем пациентам рекомендуется проводить следующие инструментальные исследования:
  - **Спирометрия** для выявления изменений легочных объёмов [5,9,10,11];

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1b).**

- Определение **диффузионной способности лёгких (ДСЛ)**, которая снижается на ранних стадиях поражения легких [5,9,10,11];

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1b).**

- **КТВР органов грудной клетки** для уточнения наличия интерстициального поражения лёгких [5,9,10,11];

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1b).**

- **Рентгенография кистей** для уточнения наличия акроостеолиза, кальцинатов, состояния суставных щелей, наличия костной деструкции [5,9,12];

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1b).**

- Исследование пищевода (**манометрия или рентгеноскопия пищевода с контрастной массой или фиброгастроскопия**) - для оценки перистальтической активности и тонуса нижнего сфинктера пищевода, выявления гипотонии, гастроэзофагеального рефлюкса, эзофагита и др.) [5,9,13];

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1b).**



- **ЭКГ и ЭХО-кардиография** для уточнения кардиальной патологии: нарушений ритма и проводимости, очаговых изменений миокарда, поражений перикарда, для оценки функции миокарда, измерения давления в легочной артерии, исключения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). [5,9,14].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1b).**

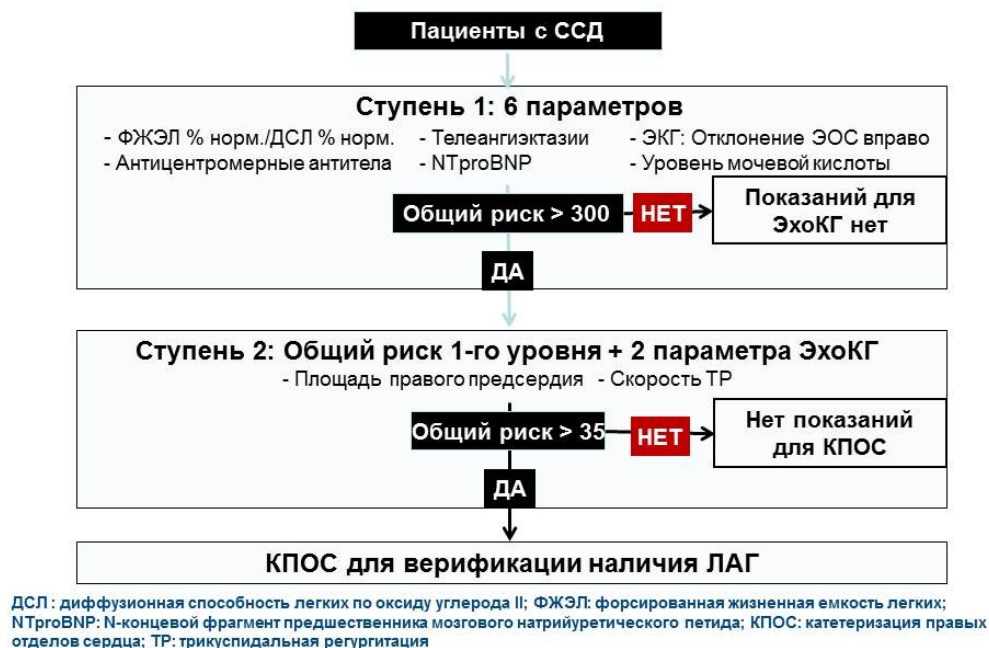
**Комментарии:** *Субклинические функциональные нарушения со стороны внутренних органов могут развиваться ещё до появления отчетливой клинической картины ССД, в связи с чем регулярный скрининг для выявления поражения внутренних органов должен стать рутинной клинической практикой [15].*

*Золотым стандартом для подтверждения интерстициальных изменений в легких при ССД является компьютерная томография высокого разрешения органов грудной клетки (КТВР ОГК) [16,17]. Данный диагностический метод значительно более чувствителен по сравнению с традиционно применяемой рентгенографией органов грудной клетки, особенно для выявления болезни на ранних стадиях при наличии мало выраженных интерстициальных изменений [18,19], в связи с чем всем пациентам с подозрением на наличие ССД необходимо проведение КТВР ОГК.*

*Методом скрининга ЛГ является трансторакальная Доплер-ЭхоКГ [20]. Более чем у 90% больных с ЛАГ выявляется трикуспидальная регургитация, что позволяет рассчитать систолическое давление в легочной артерии с помощью модифицированного уравнения Бернулли. Расчетное давление в ЛА высоко коррелирует с результатами катетеризации правых отделов сердца и является надежным неинвазивным методом контроля динамики ЛАГ. Золотым стандартом диагностики легочной гипертензии является катетеризация правых отделов сердца [21]. Метод позволяет определить степень и такие характеристики, как легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) и давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА). Серологическими маркерами ЛАГ являются повышение уровня мозгового натрийуретического пептида и N-терминального мозгового натрийуретического пропептида*

**Алгоритм скрининга больных ССД на легочную артериальную гипертензию.**

# Алгоритм «ОБНАРУЖЕНИЕ»



## 2.4.2 На этапе подбора лекарственной терапии, мониторинга эффективности и безопасности лекарственной терапии

- Пациентам ССД с ИПЛ рекомендовано проводить КТВР 1 раз в 2 года при стабильном клиническом состоянии, отсутствии отрицательной динамики показателей ФЖЕЛ и ДСЛ. В случае ухудшения состояния (усиление выраженности кашля, одышки, снижении показателей ФЖЕЛ и ДСЛ на 10% и более по сравнению с предыдущим исследованием) рекомендовано проведение КТВР вне зависимости от сроков проведения предыдущего исследования [5].

### Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

- Пациентам, получающим ГИБТ, рекомендовано проводить рентгенографию органов грудной клетки не реже 1 раза в 6 месяцев [22].

### Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 3).

- Пациентам без ИПЛ по данным первичного КТ-обследования спирометрию и исследование диффузионной способности рекомендовано проводить не реже 1 раза в год [23].

### Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2а).

- Пациентам при наличии ИПЛ (по данным первичного КТ-обследования органов грудной клетки (ОГК) спирометрию и исследование ДСЛ рекомендовано

проводить не реже 1 раза в год для оценки эффективности проводимой терапии [23].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 4).**

- Пациентам с признаками упорных синовитов или функциональных нарушений рекомендовано проведение **рентгенографии соответствующих суставов** [5].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 3).**

- Всем пациентам ССД рекомендовано проведение эзофагогастродуоденоскопии 1 раз в год [5,13].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2a).**

- Всем пациентам ССД рекомендовано проведение **ЭКГ и ЭХО-КГ** не реже 1 раза в год [5,14].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2a).**

- Всем пациентам, получающим ГК терапию показано проведение **денситометрии поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости** 1 раз в 12 месяцев [24].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 4).**

- Пациентам ССД с нарушениями ритма сердца и/или проводимости сердца и/или при подозрении на наличие ишемической болезни сердца и/или артериальной гипертензии рекомендована консультация кардиолога, который определяет необходимый комплекс дополнительных обследований (проведение ХОЛТЕР-ЭКГ, нагрузочные пробы, суточное мониторирование АД и т.д.) и кратность их проведения [9,14].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 4).**

- При наличии у пациентов ССД сопутствующей патологии с целью безопасного подбора терапии рекомендуется консультация врачей соответствующих специальностей [9,10,13].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 4).**

**2.5 Иная диагностика**

Для верификации диагноза ССД рекомендуется применение Классификационных критериев прогрессирующего системного склероза ACR/EULAR 2013 г [3]. (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Systemic Sclerosis classification criteria) (таблица 2)

Параметры	Варианты признаков	Баллы
-----------	--------------------	-------

Уплотнение и утолщение кожи обеих рук выше пястно-фаланговых суставов (ПФС) – проксимальная склеродерма		9
Уплотнение и утолщение кожи пальцев*	- Склередема - пальцы дистальнее ПФС	2 4
Дигитальная ишемия*	- Язвочки - Рубчики	2 3
Телеангиэктазии		2
Капилляроскопические изменения		2
Легочная артериальная гипертензия и/или интерстициальное поражение легких		2
Феномен Рейно		3
Специфичные аутоантитела (анти-Скл-70, антицентромерные, к RNA-полимеразе III)		3

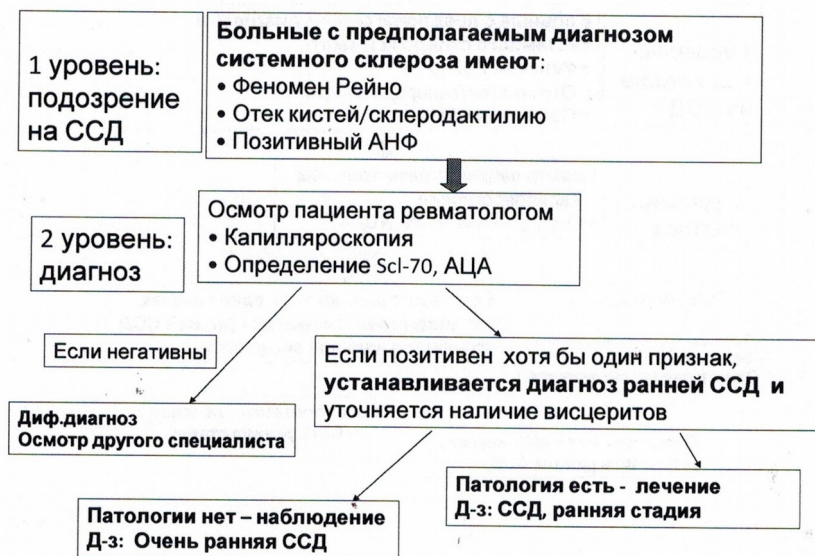
**Таблица 2. Классификационные критерии системной склеродермии [3]**

*\*При наличии двух признаков в расчет принимается большее значение*

Согласно этим критериям, больной классифицируется как имеющий достоверный диагноз ССД, если суммарная оценка параметров равна или превышает 9 баллов

### **2.5.1 Алгоритм диагностики очень ранней или доклинической стадии системной склеродермии**

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. Такому больному необходимо определить в сыворотке крови АНФ. Наличие триады - феномена Рейно, отека кистей и позитивного теста на АФН - служит основанием для направления пациента на консультацию опытного ревматолога. На рис. 1 представлен алгоритм диагностики доклинической стадии ССД.



**Рисунок 1. Алгоритм диагностики ранней (доклинической) стадии ССД.**

После физикального осмотра больного ревматолог решает вопрос о проведении капилляроскопии и определении «склеродермических» аутоантител. При обнаружении как минимум одного из этих предикторов ССД пациенту устанавливается диагноз очень раннего системного склероза, и он должен наблюдаться ревматологом [4]. В план ведения такого ревматолог включает дополнительные исследования для выявления патологии внутренних органов и более продвинутых стадий болезни. Выявление поражения внутренних органов означает, что заболевание уже находится на следующей - клинически очевидной – стадии. В связи с этим необходимо проверить соответствие имеющихся проявлений классификационным критериям диагноза ССД [3]. При подтверждении диагноза определяется терапевтический комплекс.

### **3. Лечение**

Лечение больных ССД должно быть по возможности ранним, комплексным и определяется в зависимости от клинической формы, темпов прогрессирования и выраженности органной патологии. Необходимо длительное лечение, которое может быть пожизненным. Лечение ССД включает сосудистые и противовоспалительные и иммуносупрессивные препараты [25, 26]. Цель лечения - восстановление сосудистого гомеостаза, уменьшение повреждений вследствие воспаления и фиброзных изменений

### **3.1 Консервативное лечение**

#### **3.1.1 Основные цели фармакотерапии**

- снижение активности и подавление прогрессирования болезни;
- профилактика и лечение синдрома Рейно и сосудистых осложнений;
- профилактика и лечение висцеральных проявлений болезни [26,27].

Основное место в лечении ССД занимают сосудистые, противовоспалительные и иммуносупрессивные препараты [28,29].

Учитывая международный опыт и в соответствии с версиями EULAR рекомендации сгруппированы по системам органов или наиболее тяжелым клиническим синдромам [25,26].

#### **3.1.2 Синдром Рейно и ишемические дигитальные язвы.**

При СР, ассоциированном с ССД, всем больным рекомендуется проводить длительную лекарственную терапию. Лечение считается успешным при уменьшении частоты и выраженности эпизодов вазоспазма и отсутствии появления новых ишемических повреждений.

- Блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция), прежде всего дигидропиридиновые производные (главным образом нифедипин), рекомендуются как препараты первой линии. Предпочтительными являются длительно действующие антагонисты кальция [26,27,30].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – I)**

**Комментарии:** *Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что кальциевые блокаторы уменьшают частоту и выраженность атак СР, ассоциированного с ССД по сравнению с плацебо.*

- При неэффективности, или наличии противопоказаний к лечению антагонистами кальция, или развития нежелательных явлений рекомендуется назначение селективных ингибиторов ФДЭ-5 типа [27].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – I)**

**Комментарии:** *Мета-анализ 6 рандомизированных контролируемых исследований эффективности ингибиторов ФДЭ-5 типа (2 с силденафилом, 3 с тадалафилом и 1 с варденафилом) при СР, ассоциированном с ССД показал, что эти препараты уменьшают частоту, выраженность и длительность атак СР, а кальциевые блокаторы уменьшают частоту и выраженность вазоспазма. [32].*

- При неэффективности пероральной терапии (включая антагонисты кальция и ингибиторы ФДЭ-5 типа), при выраженном СР рекомендуются простаноиды (илопрост, алпростадил) [26,27].

### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – I)**

**Комментарии:** *Мета-анализ РКИ (5 с внутривенным илопростом, 1 с пероральным илопростом, 1 с пероральным цизапростом) показал, что илопрост эффективно уменьшал частоту и выраженность СР при ССД, по сравнению с плацебо [33]*

Внутривенный илопрост более эффективен, по сравнению с пероральными формами.

Илопрост назначается по 20-50 мг на инфузию (0,5—2 нг/кг/мин) 3-5 дневными курсами каждые 6-8 недель. Альпростадил назначают курсами по 10-15 введений 2-3 раза в год по 20-60 мкг (длительность инфузии не менее 3-х часов).

Антагонисты кальция и простагоиды могут вызвать одинаковые гемодинамические эффекты, что требует повышенного внимания к мониторингу возможных побочных эффектов при комбинированном применении препаратов этих классов. У больных, леченых простагоидами, чаще отмечаются ишемические кардиоваскулярные осложнения, поэтому до начала лечения простагоидами у всех больных следует тщательно оценить кардиоваскулярный риск.

#### **3.1.3 Дигитальные язвы.**

- Рекомендовано для уменьшения сроков заживления дигитальных язв назначение селективных ингибиторов ФДЭ-5 [34, 35, 36].

### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств I)**

**Комментарии:** *Ингибиторы ФДЭ-5 типа могут предупреждать развитие новых дигитальных язв [37.]. Назначение ингибиторов ФДЭ-5 типа пациентам, которым проводится лечение гипотензивными препаратами, может привести к суммации эффекта и выраженной артериальной гипотензии.*

- Пациентам с рецидивирующими и/или множественными дигитальными язвами рекомендована инфузионная терапия илопростом [38, 39]

### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств I)**

**Комментарии:** *Внутривенный илопрост может предотвратить развитие новых дигитальных язв [40].*

- При множественных дигитальных язвах в случаях неэффективности антагонистов кальция, ингибиторов ФДЭ-5 типа и/или илопроста рекомендуется назначение неселективного антагониста рецепторов эндотелина-1 – бозентана с целью профилактики появления новых дигитальных язв [41, 42]

### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств I)**

**Комментарии:** К настоящему времени не доказана способность других антагонистов рецепторов эндотелина-1 предупреждать образование новых дигитальных язв.

- Рекомендуется одновременно с вазодилататорами прием препаратов, подавляющих агрегацию тромбоцитов;



### **3.1.4 Поражение кожи**

Основная цель фармакотерапии поражения кожи при ССД – уменьшение выраженности и распространенности уплотнения кожи. Эффективность препаратов в отношении кожного фиброза может быть оценена по динамике кожного счета (через 6 и 12 мес).

- Рекомендуется на ранней стадии (в течение первых 3-5 лет болезни) или при нарастании выраженности и распространенности уплотнения кожи у больных диффузной системной склеродермией Д-пеницилламин\* (250-500 мг в сутки) [1, 25]

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2b)**

- Рекомендуется для лечения ранней диффузной ССД - Метотрексат\* в дозах 10-15 мг/сут [25, 26];

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1a)**

- Рекомендуется для снижения кожного счета - Микофенолата Мофетил\* (ММФ) в терапевтической дозе 2 г/день. [25,43];

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1a)**

- Рекомендуются при прогрессирующем диффузном поражении кожи в виде монотерапии или в сочетании с вышеперечисленными препаратами - глюкокортикоиды (ГК)[25].

#### **Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 4)**

**Комментарии:** Кроме поражения кожи, ГК рекомендуются также при явных клинических признаках воспалительной активности (серозит, миозит, ИПЛ,



*рефрактерный синовит и/или теносиновит) в небольших дозах – до 15-20 мг в сутки, т.к. прием ГК увеличивает риск развития склеродермического почечного криза [44, 45, 46].*

### **3.1.5 Интерстициальное поражение лёгких**

У многих больных ССД поражение легких протекает относительно доброкачественно, без явного прогрессирования, поэтому не всех больных с ИПЛ нужно лечить. Выбор - кого и как лечить – осуществляется с учетом исходной тяжести ИПЛ и при очевидном риске прогрессирования. Назначение лечения показано больным с одышкой в первые 5-7 лет от начала болезни, если

1. по данным КТВР грудной клетки объем поражения легких превышает 20% и/или;
2. ФЖЕЛ  $\leq 70\%$  и/или;
3. отмечено снижение ФЖЕЛ на  $\geq 10\%$  за предшествующие 3-12 мес.

Контроль эффективности терапии осуществляют по уровню форсированной жизненной емкости лёгких. **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1а)**, которую необходимо определять не реже 1 раза в 6 месяцев **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2а)**. Об эффективности терапии свидетельствует стабилизация или повышение уровня ФЖЕЛ.

- Рекомендуются для лечения ИПЛ при ССД применение ГК перорально в дозах 10-15 мг/сут. в сочетании с иммуносупрессантами.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2b).**

**Комментарий:** *Не выявлено достоверной ассоциации между улучшением показателей лёгочной функции и применением высоких доз ГК. Необходимо помнить, что назначение высоких доз глюкокортикоидов увеличивает риск развития склеродермического почечного криза;*

- Рекомендуется в качестве индукционной терапии интерстициального поражения лёгких (ИПЛ) при ССД - Циклофосфамид\* (ЦФ) в сочетании с малыми дозами ГК. ЦФ назначают внутривенно в дозах 500 мг/м<sup>2</sup> - 750 мг/м<sup>2</sup> в месяц или перорально в дозах 1 мг/кг/день - 2 мг/кг/день в зависимости от эффективности и переносимости препарата. [26, 47].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1а)**

**Комментарий:** *Способ введения ЦФ (пероральный или внутривенный) значимо не влияет на уровень изменения показателей функциональных лёгочных тестов и частоту побочных реакций. Длительность курса ЦФ должна быть не менее 6 месяцев. **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2b)**, однако при хорошей переносимости препарата длительность терапии может составлять 12 и более месяцев до стабилизации ИПЛ.*

- Рекомендуется ММФ, как в качестве индукционной терапии ИПЛ (в случае непереносимости или неэффективности, в том числе вторичной, ЦФ в сочетании с ГК), так и в качестве поддерживающей после стабилизации легочного процесса на фоне терапии ЦФ [48]. **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1а).** ММФ назначают с дозы 1000 мг/сут. (в два приёма), увеличивая её до 2000-3000 мг/сут. (в два приёма) в случае хорошей переносимости **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1а).**

Рекомендуется в случае неэффективности или непереносимости терапии ЦФ и/или ММФ применение Азатиоприна\* (по 100 мг/сут.) или Циклоспорина А\* (в дозах, не превышающих 2,5 мг/кг/сут.) в течение 12-18 месяцев [25]. **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2b)**

**Тактика ведения пациента с интерстициальным поражением легких**



### **3.1.6 Легочная артериальная гипертензия**

Лечение ЛАГ включает средства традиционной терапии: диуретики, сердечные гликозиды (при возникновении наджелудочковых нарушений ритма).

- Рекомендуется при глубокой гипоксемии (сатурация менее 90%) – кислородотерапия [4, 49];

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2а )**

- Рекомендуются антикоагулянты только при тромботических осложнениях[4, 49];

**Уровень убедительности рекомендаций В(уровень достоверности доказательств 2а)**

- Не рекомендуется при ЛАГ назначение бета-блокаторов, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина-2, ивабрадина, за исключением случаев, когда прием этих препаратов необходим [4, 49].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2а)**

В последние годы в практику введена **ЛАГ-специфическая терапия**, которая назначается с целью улучшения переносимости физических нагрузок, замедления прогрессирования болезни, она вызывает регресс изменений в легочных сосудах, улучшает качество жизни и прогноз выживаемости [4]. Препараты для ЛАГ-специфической терапии способствуют вазодилатации и снижению давления в легочной артерии посредством разных механизмов [49].

- **Антагонисты рецепторов эндотелина-1 (ЭТ-1).** Рекомендуется Бозентан\* в стартовой дозе 62,5 мг 2 раза в сутки. Через 4 недели, при хорошей переносимости увеличивают дозы до 125 мг 2 раза в сутки. Рекомендуется ежемесячно контролировать уровни трансаминаз и билирубина. Женщинам, принимающим бозентан, необходима надежная контрацепция с учетом возможного тератогенного эффекта [4, 49].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2а)**

**Комментарии:** Антагонисты рецепторов ЭТ-1 подавляют вазоконстриктивное действие ЭТ-1 за счет связывания с рецепторами А и В типа (неселективные антагонисты ЭТ-1) или только с рецепторами А типа (селективные антагонисты ЭТ-1). К первым относятся бозентан и мацитентан, а представителем селективных антагонистов ЭТ-1 является амбризентан илопрост.

- **Аналоги простациклина.** Рекомендуется от 6 до 12 ингаляций илопроста в сутки для поддержания стабильного эффекта.. Ингаляционный илопрост эффективно снижает давление в легочной артерии[4, 49].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1b)**

**Комментарии:** Илопрост является химически стабильным аналогом простациклина, который доступен в виде инфузии для внутривенного введения, перорального использования и аэрозоли. Период полувыведения илопроста составляет 20-25мин, продолжительность действия - 45-60 мин. При использовании ультразвукового небулайзера продолжительность ингаляции составляет 5 мин. Аналогами простациклина являются также эпопростенол (в инфузионной форме) и трепростенил (для внутривенного и подкожного введения и в виде аэрозоли).

- **Агонисты рецепторов простаглицлина.** Рекомендуются Селексипаг в дозе 10 мг один раз в день. Селексипаг является пероральным селективным агонистом IP рецепторов простаглицлина[4, 49];

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2b )**

- **Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5)** подавляют инактивацию циклического ГМФ в клетках. Рекомендуются Силденафил применять в дозе 20 мгх3 раза в сутки, при неэффективности возможно повышение дозы до 200 мг в сутки. Рекомендуются принимать Тадалафил (селективный ингибитор ФДЭ-5) один раз в день (2,5-40 мг). Рекомендуются Варденафил (селективный ингибитор ФДЭ-5) в дозе по 20 мг 2 раза в день[4, 49];

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2a)**

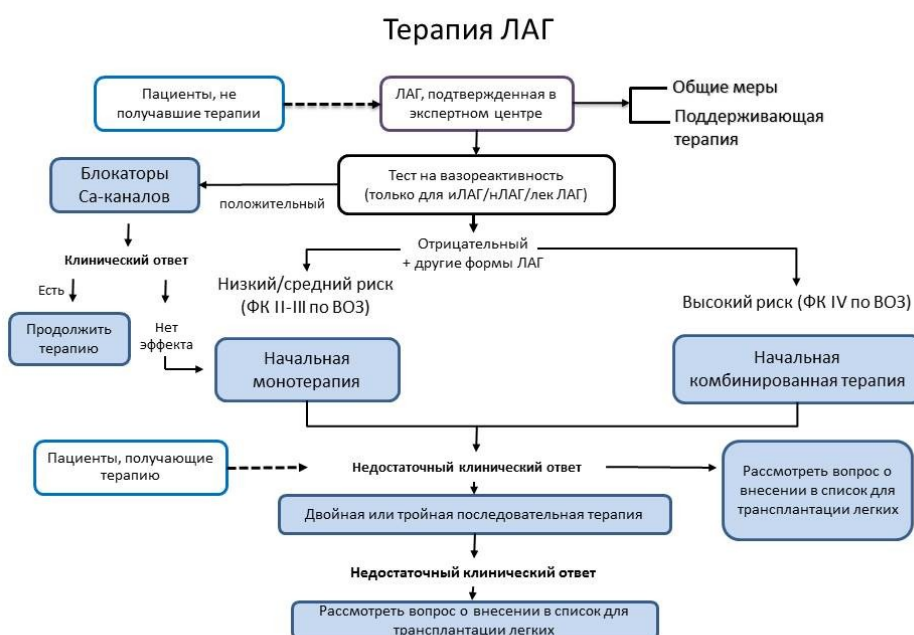
- **Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы** повышают синтез ГМФ. Рекомендуются Риосигуат перорально 3 раза в день по 1 мг (максимальная суточная доза 7,5 мг).[4, 49]

#### **Уровень убедительности рекомендаций В(уровень достоверности доказательств 2a)**

**Комментарии:** *Сочетание стимуляторов гуанилатциклазы и ингибиторов ФДЭ-5 противопоказано из-за артериальной гипотензии и других серьёзных побочных эффектов.*

**Комментарии к подразделу 3.1.6:** *Выбор специфической терапии зависит от клинического состояния и тяжести, которые классифицируются по функциональной шкале ВОЗ. К первому функциональному классу относят бессимптомных пациентов или с симптомами, минимально ограничивающими обычную физическую активность, а к IV функциональному классу относят пациентов с наибольшими ограничениями физической активности, которые возникают даже в покое. У больных с I, II и III функциональными классами препаратами первой линии являются бозентан и силденафил. Кроме этих препаратов, у больных с III функциональным классом может быть применен ингаляционный илопрост. При развитии IV функционального класса, как правило, назначается комбинированная терапия этими препаратами [4,49].*

## Схема определения терапии легочной артериальной гипертензии



### 3.1.7 Поражение почек

Склеродермический почечный криз (СПК), или «острая склеродермическая почка», остается прогностически неблагоприятным осложнением ССД, при развитии которой летальность достигает 40-50% [50]. Основные проявления СПК быстро прогрессирующая почечная недостаточность и злокачественная артериальная гипертензия. В 10-20% случаев диагностируется т.н. нормотензивный СПК, который характеризуется внезапным развитием и быстрым прогрессированием почечной недостаточности при нормальных или не нарастающих значениях АД. У пациентов с ССД необходимо регулярно проводить оценку функции почек. Для оценки функции почек у пациентов с ССД, как и в общей популяции, целесообразно определять скорость клубочковой фильтрации, используя расчетную формулу СКД-ЕРІ. Факторы риска СПК: диффузная форма болезни, ранняя стадия заболевания (особенно 1-3 годы), быстрое прогрессирование кожного синдрома, быстрое формирование суставных контрактур, мужской пол, пожилой возраст, наличие антител к рибонуклеопротеазе III, прием больших доз ГКС.

- Для лечения СПК рекомендовано назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) (являются препаратами первой линии в лечении СПК), при этом предпочтительным является каптоприл в дозе достаточной для контроля артериального давления (максимальная суточная доза – 150 мг). Агрессивная

гипотензивная терапия может стабилизировать или улучшить функцию почек [51-54]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** Снижение АД проводят в течение 2-3 суток, но без выраженных колебаний его уровня. Резкое падение АД может привести к значительному снижению почечной перфузии и, как следствие, острому канальцевому некрозу;

Превентивное применение иАПФ не снижает риск развития и не улучшает исходы СПК[51].

- При недостаточном гипотензивном эффекте монотерапии иАПФ рекомендуется добавлять к лечению нифедипин и/или другие гипотензивные препараты.

**Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств – 3)**

- Прием ГКС ассоциируется с риском развития СПК, поэтому у этих пациентов требуется мониторинг АД и функции почек [44,45,46].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** В связи с возможностью провоцирования СПК, при отсутствии показаний не рекомендуется назначение ГКС в дозе более 15 мг/день и потенциально нефротоксических препаратов (Д-пеницилламин\*, Циклоспорин А\*) больным с факторами риска СПК [55, 56]

**3.1.8 Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).**

Самые частые синдромы поражения ЖКТ при ССД - желудочно-пищеводный рефлюкс и гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Медикаментозная терапия включает в себя применение антисекреторных препаратов и прокинетики [57].

**Для всех препаратов уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2b).**

- Рекомендуются при желудочно-пищеводном рефлюксе, ГЭРБ, язвах и стриктурах пищевода ингибиторы протонной помпы (омепразол\* 20 - 40мг в сутки).

**Комментарии:** Блокаторы протоновой 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, безопасно и эффективно как в отношении симптомов, так и предотвращении эзофагита и стриктур. Если симптомы сохраняются, несмотря на проводимую терапию, рекомендуется проведение 24ч рН-метрии для оценки необходимости повышения дозы препаратов для нормализации кислотного рефлюкса, которая в ряде случаев может достигать 2-3 стандартных дневных доз [57];

- Рекомендуется при нарушении моторики ЖКТ (дисфагия, ранее насыщение, отрыжка, псевдо-обструкция и др.) назначение прокинетиков в терапевтических дозах (метоклопрамид и домперидон), которые увеличивают давление нижнего пищеводного сфинктера, ускоряют эвакуацию содержимого из желудка и увеличивают перистальтику тонкого кишечника [58].

**Комментарии:** *Прокинетический эффект имеют эритромицин (100-150 мг 2 раза в день) и азитромицин (400-500 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 [57];*

- Рекомендуется при развитии синдрома мальабсорбции, обусловленного избыточным бактериальном ростом, поведение антибиотикотерапии следующими антибактериальными препаратами: тетрациклин 250 мг 4 раза в сутки, доксициклин\* 0,1 2 раза в сутки, миномицин 100 мг 2 раза в сутки, амоксиклав\* 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 [57].

**Комментарии:** *В редких случаях возникает необходимость в парентеральном питании и хирургических вмешательствах.*

### **3.1.9 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 [5].

### **3.1.10 Поражение суставов**

Лечение поражения суставов при ССД сходно с терапией суставного синдрома при РА.

- Рекомендуется в зависимости от выраженности артрита назначение гидрохлорохин, с осторожностью при одновременном поражении легких – метотрексат\* или лефлюномид\*, а также сульфосалазин\* в виде монотерапии при общей низкой активности болезни или в сочетании с низкими дозами ГК [5].

### **3.1.11 Воспалительная миопатия**

- Рекомендуется при развитии миопатии при ССД назначение ГК [5].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)**

**Комментарии:** *Дозы ГК, необходимые для курации пациентов с ССД с миопатией, могут быть ниже, чем при идиопатических воспалительных миопатиях, особенно у пациентов, позитивных по PM/ScI – антителам. Необходимо учитывать, что высокие дозы ГК при ССД могут провоцировать развитие СПК [5].*

- Рекомендуется при недостаточном эффекте от монотерапии ГК комбинация ГК с метотрексатом\*[5]. или в/в человеческим иммуноглобулином\* в терапевтических дозировках (0,5-1 г/кг веса).

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2b)**

### **3.2. Хирургическое лечение.**

Хирургическое лечение при ССД показано[5]:

- Лечение проводится пациентам с наиболее тяжелым течением ГЭРБ;
- Трансплантация почки пациентам после СПК при сохранении потребности в гемодиализе более 2 лет;
- Трансплантация лёгких или комплекса «сердце-легкие» при неэффективности иммуносупрессивной терапии и развитии тяжелой дыхательной недостаточности (при условии отсутствия выраженной патологии других внутренних органов и тяжёлого гастроэзофагеального рефлюкса).

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2b)**

### **3.3. Иное лечение**

При неэффективности лекарственной терапии пациентам ССД со СПК проводится заместительная почечная терапия (гемодиализ). Восстановление или улучшение функции почек после СПК возможно в отдаленном периоде в срок до 2 лет



#### 4. Реабилитация

Основная цель реабилитации - восстановительное лечение и профилактика осложнений, направленные на уменьшение сосудистых осложнений и прогрессирование фиброза [59, 60]. 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 степенью активности (вазоспастические и трофические нарушения, СОЭ до 20 мм/ч). При активной реабилитации мероприятия включают ЛФК, массаж, физиотерапию, рефлексотерапию, трудотерапию, образовательные программы [59, 60]. **Уровень убедительности рекомендаций В/С (уровень достоверности доказательств 2a-2b).** 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 [59, 60]. **Уровень убедительности рекомендаций В/С (уровень достоверности доказательств 2a-2b).** Местно на наиболее пораженные области (кисти, стопы и др.) рекомендуется использовать 15-25% раствор диметилсульфоксида (ДМСО) в виде аппликаций, возможно его сочетание с сосудистыми и противовоспалительными препаратами: на курс 10 -20 аппликаций по 30—40 мин; при хорошей переносимости — повторные курсы (с интервалом 2-3 мес) в течение года. 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, с 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.

## **5. Профилактика и диспансерное наблюдение**

Пациентам рекомендуют отказаться от курения, потребления кофе и лекарственных средств, провоцирующих вазоспазм, избегать воздействия холода и вибрации, носить теплую одежду, а также избегать психоэмоциональных перегрузок (уровень доказательности С). При наличии симптомов поражения ЖКТ 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, курения и приема алкоголя. Для профилактики обострений и генерализации процесса необходимо возможно раннее выявление заболевания и своевременное активное лечение в стационаре, а затем в амбулаторных условиях. Рекомендуется обращаться к врачу при ухудшении самочувствия и в назначенные сроки, оптимально — 1 раз в 6 месяцев; строго соблюдать рекомендованный режим, диету и лечение; не изменять дозу ГК и других активно действующих медикаментозных средств без согласования с врачом. Важно проводить реабилитационную терапию и разумное закаливание организма путем систематической лечебной физкультуры, повторных курсов массажа, прогулок на свежем воздухе. 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 длительно нетрудоспособны, поэтому при показаниях 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.

## **6. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания**

### **6.1 Оценка факторов риска неблагоприятных исходов, определяющих тактику ведения больных**

- К факторам риска неблагоприятного прогноза при ССД относят пожилой возраст дебюта заболевания, мужской пол, быстрое прогрессирование, диффузную форму, высокую степень уплотнения и распространения кожи в дебюте, раннее вовлечение внутренних органов, позитивность по антителам к топоизомеразе-1 (Скл-70);
- Риск прогрессирования интерстициального поражения легких выше у больных с низкими показателями функциональных легочных тестов при первом обращении и объемом распространения фиброзирующего процесса более 20% объема;
- Прием кортикостероидов (ГК) у больных ССД ассоциируется с более высоким риском острого повреждения почек, чем у больных, не получающих ГКС. Поэтому при назначении ГК необходим тщательный контроль АД и функции почек. Следует с большой осторожностью назначать ГК больным ССД с факторами риска развития склеродермического почечного криза (СПК);
- Эффективность приема ингибиторов АПФ (иАПФ) с целью профилактики развития СПК не доказана и, возможно, ухудшает последующее его течение. Однако при наличии показаний, таких как артериальная гипертензия, выраженный синдром Рейно, хроническая сердечная недостаточность, протеинурия - назначение иАПФ целесообразно.

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

- Новый метод лечения - **трансплантация аутологичных гематопозитических стволовых клеток**. Эффективность этого метода превосходит лечение циклофосфаном, метод улучшает естественное течение болезни (Уровень доказательности А). У больных тяжелой формой ССД с плохим прогнозом – при остром быстро прогрессирующем течении диффузной формы с поражением внутренних органов (кроме поражения сердца) **трансплантация аутологичных гематопозитических стволовых клеток** рекомендована при неэффективности стандартной терапии в первые 4-5 лет болезни при сохранной функции жизненно важных органов. Лечение стволовыми клетками при ССД не влияет на необратимые органые повреждения. Летальность, связанная с лечением, высока и составляет 10%, поэтому правильный и строгий подбор больных имеет критическое значение для выживаемости. Трансплантация **аутологичных гематопозитических стволовых клеток** может быть проведена только в учреждении, имеющем достаточный опыт ее выполнения [26].

## **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1a)**

### **Генно-инженерные биологические препараты.**

В настоящее время нет ГИБП, зарегистрированных для лечения ССД, несмотря на то, что в пилотных и клинических контролируемых испытаниях получены обещающие клинические результаты.

- У больных перекрестным синдромом при сочетании ССД и ревматоидного артрита ГИБП могут назначаться по показаниям для ревматоидного артрита. При превалировании воспалительного поражения суставов рекомендуется абатацепт, тоцилизумаб [60, 61]. **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2b).**
- Серьезное теоретическое обоснование положено в основу клинического применения при ССД **ингибитора рецепторов интерлейкина-6 тоцилизумаба**. Первый опыт применения ТЦ при ССД позволяет рассматривать его как безопасный и эффективный препарат при рефрактерных формах артрита, при перекрестных формах ССД с РА и с полимиозитом, с васкулитами. В настоящее время тоцилизумаб получил статус **принципиально нового лекарственного средства лечения ССД**. Показана безопасность и хорошая переносимость препарата при ССД, достоверное снижение кожного счета после лечения в течение 6-12 мес [61]. **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2b).**
- У больных с прогрессирующим течением ССД при неэффективности или невозможности проведения стандартной терапии иммуносупрессантами в качестве альтернативы рекомендуется лечение ритуксимабом. **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2b)**

**Комментарии:** Ритуксимаб представляет собой моноклональные антитела к поверхностным рецепторам В-лимфоцитов - CD20. На фоне лечения ритуксимабом отмечено уменьшение кожного фиброза и стабилизация или улучшение функции легких (Уровень доказательности С). Ритуксимаб назначают по 1-2 г в/в через 6-12 мес, уменьшая дозу до 1-0,5 г при достижении эффекта. Лечение проводят в течение двух - четырех лет. [5]. ГИБП не рекомендуются в поздней (терминальной) стадии болезни при развитии необратимой недостаточности жизненно важных органов.

## Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерий	Вид критерия
1	Проведено ли исследование клинического анализа крови (гемоглобина, лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы)	Событийный
2	Проведен ли биохимический анализ крови (глюкоза, билирубин, креатинин, общий белок, АСТ, АЛТ, мочевиная кислота, креатинфосфокиназа)	Событийный
3	Проведена ли оценка поражения сердца: ЭКГ и ЭХО-КГ с указанием систолического давления в легочной артерии	Событийный
4	Проведена ли эзофагогастодуоденоскопия	Событийный
5	Проведена ли спирометрия	Событийный
6	Проведена ли рентгенография и/или мультиспиральная компьютерная томография грудной клетки	Событийный
7	Проведена ли оценка активности ССД	Событийный
8	Принятие решения о назначении/модификации терапии не позже 10 суток от поступления в стационар	Временной
9	Подобран комплекс препаратов с наименьшими нежелательными явлениями	Результативный
10	Отсутствие новых проявлений ССД за время госпитализации	Результативный
11	Снижение выраженности дигитальной ишемии и/или проявлений синдрома Рейно (уменьшение боли, уменьшение доз анальгетических препаратов, уменьшение размеров или заживление язв)	Результативный

## Список литературы

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. М, Медицина. 1993
2. Desbois AC, Cacoub P. Systemic sclerosis: An update in 2016, *Autoimmun Rev* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.01.007>
3. [van den Hoogen F](#), [Khanna D](#), [Fransen J](#), et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2737-2747. doi: 10.1002/art.38098.
4. Avouac J, Fransen J, Walker UA et al. EUSTAR Group. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 476–81.
5. Ревматология: клинические рекомендации. Под редакцией Е.Л. Насонова. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2017, 142-167.
6. Vallentini G., Della Rossa A., Bombardier S. et al. European multicentre study of define disease activity variables and development of preliminary activity indexes *Ann. Rheum. Dis.* 2001; 60: 592-598.
7. Liu X, Mayes MD, Pedroza et al. Does C-reactive protein predict the long-term progression of interstitial lung disease and survival in patients with early systemic sclerosis? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Aug;65(8):1375-1380. doi: 10.1002/acr.21968.
8. Kahaleh B, Meyer O, Scorza R. Assessment of vascular involvement. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2003; 21 (Suppl. 29):9-14.
9. Tay T(1), Ferdowsi N(1), Baron M(2), et al. Measures of disease status in systemic sclerosis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Feb;46(4):473-487. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.07.010. Epub 2016 Jul 29.
10. Matucci-Cerinic, Angelo SD, Denton CP et al. Assessment of lung involvement. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2003; 21 (Suppl. 29):19-23.
11. Lammi MR, Baughman RP, Birring SS. Outcome Measures for Clinical Trials in Interstitial Lung Diseases. *Curr Respir Med Rev*. 2015 ; 11(2): 163–174. doi:10.2174/1573398X11666150619183527.
12. Akesson A, Fiori G, Krieg T, et al. Assessment of skin, joint, tendon and muscle involvement. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2003; 21 (Suppl. 29):5-8.
13. Clements PJ, Becvar R, Drosos A. Assessment of gastrointestinal involvement. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2003; 21 (Suppl. 29):15-18.
14. Ferri C, Endin M, Nielson H et al. Assessment of heart involvement. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2003; 21 (Suppl. 29):24-28.

15. Jaeger VK, Wirz EG, Allanore Y, et al. Incidences and Risk Factors of Organ Manifestations in the Early Course of Systemic Sclerosis: A Longitudinal EUSTAR Study. 2016; PLoS One. 5;11(10):e0163894. doi: 10.1371/journal.pone.0163894.
16. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, et al. The predictive value of appearances on thin-section computed tomography in fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis.*1993;148:1076–1082. doi: 10.1164/ajrccm/148.4\_Pt\_1.1076.
17. Wells AU, Hansell DM, Corrin B, et al. High resolution computed tomography as a predictor of lung histology in systemic sclerosis. *Thorax.* 1992;47:738–742. doi: 10.1136/thx.47.9.738.
18. Pignone A, Matucci-Cerinic M, Lombardi A et al. High resolution computed tomography in systemic sclerosis. Real diagnostic utilities in the assessment of pulmonary involvement and comparison with other modalities of lung investigation. *Clin Rheumatol.* 1992; 11: 465 – 472.
19. Sergiacomi G, De Nardo D, Carpia A et al. Non-invasive diagnostic and functional evaluation of cardiac and pulmonary involvement in systemic sclerosis. *In Vivo.* 2004; 18: 229-235.
20. Khanna D, Gladue H., Channick R. et al. Recommendations for Screening and Detection of Connective Tissue Disease–Associated Pulmonary Arterial Hypertension *Arthritis & Rheumatism*, 2013, V. 65, No. 12, 3194–3201
21. Рекомендации ESC/ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015 г. *Российский кардиологический журнал* 2016, 5 (133), 5-64
22. Ревматология: клинические рекомендации. Под редакцией Е.Л. Насонова. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2017, 394-411.
23. [Cappelli S1](#), [Bellando Randone S2](#), [Camiciottoli G](#), et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: where do we stand? [Eur Respir Rev.](#) 2015; Sep;24(137):411-9. doi: 10.1183/16000617.00002915.
24. Ревматология: клинические рекомендации. Под редакцией Е.Л. Насонова. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2010, 523-558
25. Ревматология: клинические рекомендации. Под редакцией Е.Л. Насонова. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2010, 274-290.
26. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis.* 2009; 6 8(5):620-8
27. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis *Ann Rheum Dis* 2017; 76(8):1327-1339.
28. Young A(1), Khanna D. Systemic sclerosis: a systematic review on therapeutic management from 2011 to 2014. *Curr Opin Rheumatol.* 2015; 27(3):241-8

29. Л.П.Ананьева Лечение системной склеродермии с учетом национальных рекомендаций и рекомендаций Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR). – Фарматека, 2014, N 10 (283), 79-86
30. Stewart M, Morling JR. Oral vasodilators for primary Raynaud's phenomenon. Cochrane Database Syst Rev 2012; 11;7:CD006687.
31. Thompson AE1, Shea B, Welch V, et al. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 2001; 44(8):1841-7.
32. Roustit M1, Blaise S, Allanore Y, Carpentier PH, Caglayan E, Cracowski JL. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomised trials. Ann Rheum Dis. 2013 Oct;72(10):1696-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202836.].
33. Pope J, Fenlon D, Thompson A, et al. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000953.
34. Shenoy PD, Kumar S, Jha LK, et al. Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: a double-blind randomized cross-over trial. Rheumatology (Oxford). 2010 Dec;49(12):2420-8. doi: 10.1093/rheumatology/keq291.
35. Schiopu E, Hsu VM, Impens AJ, et al. Randomized placebo-controlled crossover trial of tadalafil in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. J Rheumatol. 2009 Oct;36(10):2264-8. doi: 10.3899/jrheum.090270.
36. Roustit M, Blaise S, Allanore Y, et al. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomised trials. Ann Rheum Dis. 2013 Oct;72(10):1696-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202836.
37. Tingey T, Shu J, Smuczek J, Pope J. Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2013;65(9):1460-71. doi: 10.1002/acr. 22018
38. Wigley FM, Seibold JR, Wise RA, et al. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. J Rheumatol. 1992;19(9):1407-14.
39. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. Ann Intern Med. 1994 1;120(3):199-206.
40. Wigley FM, Seibold JR, Wise RA, et al. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. J Rheumatol. 1992;19(9):1407-14.



41. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum*. 2004 Dec;50(12):3985-93.
42. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):32-8. doi: 10.1136/ard.2010.130658.
43. Omair MA, Alahmadi A, Johnson SR. Safety and effectiveness of mycophenolate in systemic sclerosis. A systematic review. *PLoS One*. 2015 May 1;10(5):e0124205. doi: 10.1371/journal.pone.0124205.
44. Steen VD, Medsger TA. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1613–19.
45. DeMarco PJ, Weisman MH, Seibold JR, et al. Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: the high-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2983–9.
46. Montanelli G, Beretta L, Santaniello A, et al. Effect of dihydropyridine calcium channel blockers and glucocorticoids on the prevention and development of scleroderma renal crisis in an Italian case series. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(Suppl 76):135–9.]
47. Poormoghim H, Moradi Lakeh M, Mohammadipour M, e.a. Cyclophosphamide for scleroderma lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2012 ;32(8):2431-44. doi: 10.1007/s00296-011-1967-y
48. [Tzouvelekis A](#), [Galanopoulos N](#), [Bouros E](#), et al. [Effect and safety of mycophenolate mofetil or sodium in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a meta-analysis](#). *Pulm Med*. 2012; 2012:143637
49. [See comment in PubMed Commons below Sobanski V](#), [Launay D](#), [Hachulla E](#), [Humbert M](#). Current Approaches to the Treatment of Systemic-Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension (SSc-PAH). *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(2):10.
50. Shanmugam VK, Steen VD. Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management. *Curr Opin Rheumatol*. 2012, 24 (6), 669-676
51. Hudson M., Baron M., Tatibouet S. et al Exposure to ACE inhibitors prior to onset of scleroderma renal crisis – Results from the International Scleroderma Renal Crisis Survey. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2014, 43, 666-672
52. Steen VD, Medsger TA. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med* 2000;133:600–3.

53. Guillevin L, Вйрезный А, Seror R, et al. Scleroderma renal crisis: a retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:460–7.
54. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM* 2007;100:485–94.
55. Iudici M, Fasano S, Iacono D, e.a. Prevalence and factors associated with glucocorticoids (GC) use in systemic sclerosis (SSc): a systematic review and meta-analysis of cohort studies and registries. *Clin Rheumatol.* 2014;33(2):153-64.
56. Steen VD, Medsger TA Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1613–19.
57. Baron M, Bernier P, Côté LF. и соавт. Screening and therapy for malnutrition and related gastrointestinal disorders in systemic sclerosis: recommendations of a North American expert panel. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(2 Suppl 58):S42-6
58. Foocharoen C, Chunlertrith K, Mairiang P, e.a. Effectiveness of add-on therapy with domperidone vs alginic acid in proton pump inhibitor partial response gastro-oesophageal reflux disease in systemic sclerosis: randomized placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 May 13. pii: kew216. [Epub ahead of print].
59. Maddali Bongi S, Del Rosso A, Galluccio F, Tai G, et al. Efficacy of a tailored rehabilitation program for systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009; 27(3 Suppl 54):44-50.
60. Poole JL. Musculoskeletal rehabilitation in the person with scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2010; 22(2):205–212.
61. Phumethum V, Jamal S, Johnson SR. Biologic therapy for systemic sclerosis: systematic review. *J. Rheumatol.* 2011; 38(2) : 289-296.
62. Khanna D, Denton CP, Jahreis A. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faCCcinate): a phase 2, randomized, controlled trail. *Lancet.* 2016; May 5. Pii: S0140-6736(16)00232-4. doi:10.1016/S0140-6736(16)00232-4.

## **Приложение А1. Состав рабочей группы**

Ананьева Лидия Петровна, доктор медицинских наук, профессор, член Ассоциации ревматологов России

Алекперов Ризван Таирович, доктор медицинских наук, член Ассоциации ревматологов России

Волков Александр Витальевич, кандидат медицинских наук, член Ассоциации ревматологов России

Десинова Оксана Викторовна, кандидат медицинских наук, член Ассоциации ревматологов России

Конева Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, член Ассоциации ревматологов России

Старовойтова Майя Николаевна, кандидат медицинских наук, член Ассоциации ревматологов России

Сухарева Марина Леонидовна, кандидат медицинских наук, член Ассоциации ревматологов России

**Рецензенты:** проф. Шостак Н.А., проф. Алексеева Е.И.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и написании рекомендаций. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за написание рекомендаций.

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.

### Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных.

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

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE.

### Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Уровни достоверности	Описание
1a	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1b	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или как минимум одно проведенное РКИ с низким риском систематических ошибок
2a	Проведенное как минимум одно РКИ без рандомизации, низкий уровень ошибки
2b	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев, исследования случай-контроль)
4	Мнение экспертов/клинический опыт, наблюдения

**Таблица 1. Уровни достоверности доказательств с указанием использованной классификации уровней достоверности доказательств**

**Методы, использованные для анализа доказательств:**

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

**Методы, использованные для формулирования рекомендаций:**

Консенсус экспертов.

Сила	Описание
<b>A</b>	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
<b>B</b>	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
<b>C</b>	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
<b>D</b>	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

**Таблица 2 Уровни убедительности рекомендаций с указанием использованной классификации уровней убедительности рекомендаций**

**Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):**

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

**Экономический анализ:**

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**Метод валидации рекомендаций:**

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

**Описание метода валидации рекомендаций:**

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами.

Комментарии, полученные от экспертов, систематизированы и обсуждены членами рабочей группы. Вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не были внесены, то зарегистрированы причины отказа от внесения изменений.

**Консультация и экспертная оценка:**

Предварительная версия была выставлена для обсуждения на сайте ФГБНУ «Научно-исследовательский институт имени В.А. Насоновой» для того, чтобы лица, не участвующие в разработке рекомендаций, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

**Рабочая группа:**

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы.

**Основные рекомендации:**

Сила рекомендаций (A–D) приводится при изложении текста рекомендаций.

**Целевая аудитория:**

1. Ревматологи;
2. Терапевты;
3. Дерматологи;
4. Гастроэнтерологи;
5. Пульмонологи;
6. Педиатры;
7. Врачи общей практики.

**Порядок обновления рекомендаций:** Знакомство с отечественным и мировым опытом каждые 18 месяцев. На основании данных литературы – обоснование и формулирование изменений в основном алгоритме диагностики и лечения.

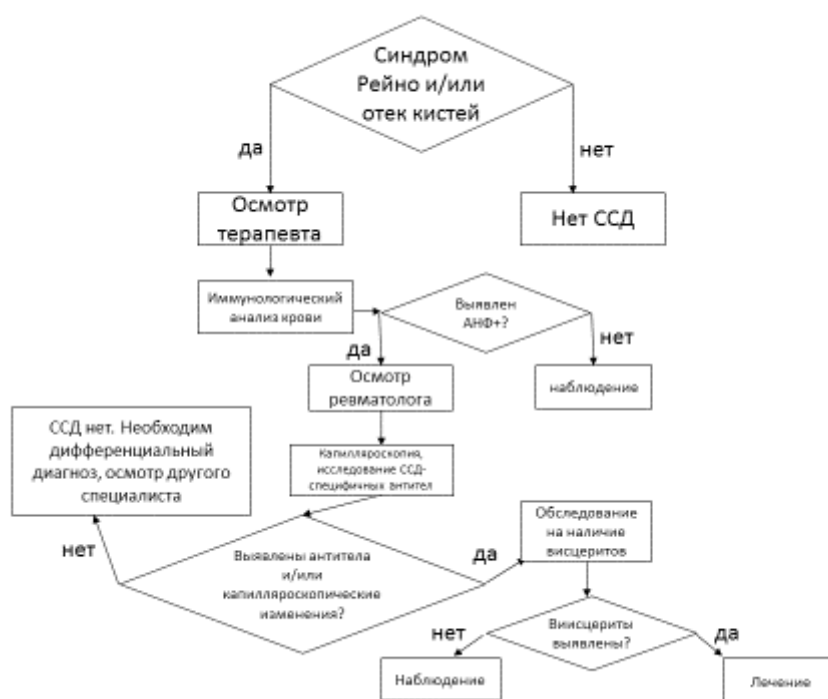
### **Приложение А3. Связанные документы**

Данные клинические рекомендации разрабатывались с учетом следующих нормативно-правовых документов:

Стандарт медицинской помощи при системной склеродермии (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 ноября 2012 г. № 686н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при системном склерозе")

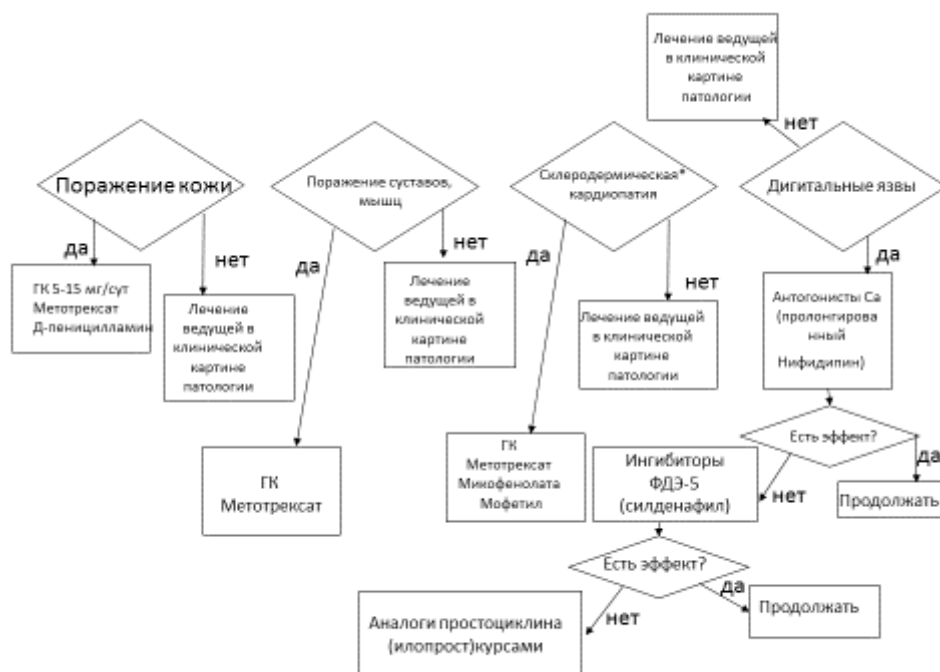
## Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

### 1. Диагностика. Алгоритм диагностики ССД

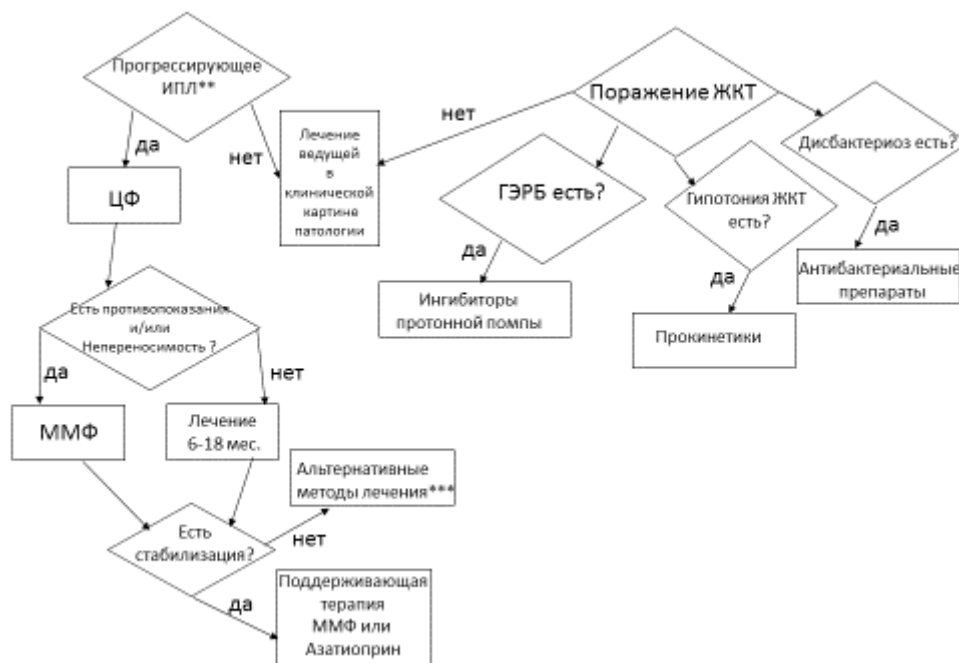


**II Лечение. Выбор терапии ССД определяется доминирующими в клинической картине проявлениями.**





\*Перикардит, Миокардит



\*\* Смотри стр. 19 рекомендаций

\*\*\* Смотри стр. 28 рекомендаций



## Приложение В. Информация для пациента

- Склеродермия – хроническое воспалительное заболевание соединительной ткани с развитием характерного локального или генерализованного фиброза кожи, подлежащих тканей и внутренних органов;
- При *очаговой склеродермии* наблюдается ограниченное уплотнение кожи, но могут вовлекаться ткани, расположенные под пораженной кожей, вплоть до костных структур. Выделяют две основные формы очаговой склеродермии – бляшечную и линейную;
- *Системная склеродермия (ССД)* – более распространенная форма склеродермии, при которой наряду с уплотнением кожи выявляются разнообразные поражения суставов, кровеносных сосудов и внутренних органов (сердца, легких, желудочно-кишечного тракта, почек). В редких случаях наблюдается поражение только внутренних органов, без изменений кожи;
- *Лимитированная форма ССД* характеризуется менее распространенным уплотнением кожи, незаметным началом и постепенным развитием заболевания. В течение длительного времени болезнь может проявляться только феноменом Рейно и небольшим отеком пальцев кистей. Уплотнение кожи ограничивается лицом и кистями рук. Наиболее частым поражением внутренних органов является снижение перистальтики пищевода, которое проявляется затрудненным глотанием твердой пищи, стойкой изжогой. При длительном течении болезни возможны серьезные поражения легких и кишечника;

- *Диффузная форма ССД* обычно развивается внезапно и характеризуется более распространенным уплотнением кожи, с вовлечением как лица и конечностей, так и туловища. Уже на ранних стадиях заболевания выявляются признаки поражения внутренних органов.

Что делать, если возникли проблемы?

#### Синдром Рейно

- отказ от курения, потребления кофе и содержащих кофеин напитков, избегать приема сосудосуживающих препаратов (эфедрина, амфетамина, эрготамина и др.);
- ношение теплой одежды, в том числе термобелья, головных уборов, шерстяных носков и варежек вместо перчаток, свободной обуви.

#### Скованность, боли в суставах

- Упражнения на растяжку, ЛФК для предупреждения развития контрактур и уменьшения объема движений. Начинать упражнения сразу, как только поставлен диагноз;
- Регулярные упражнения. Плавание;
- Принимать лекарственные препараты по назначению врача;
- Учиться делать привычные вещи новым способом;
- Держите кисти в разогнутом положении, не сжимайте пальцы в кулак.

#### Проблемы с кожей

- Пользоваться жирными витаминосодержащими кремами и лосьонами регулярно, особенно после душа;
- Использовать солнцезащитный крем перед выходом на улицу;
- Пользоваться увлажнителем воздуха в ваше доме в зимнее время года, когда включено отопление;
- Избегать горячей ванны и ли душа, т.к. горячая вода сушит кожу;
- Избегать контакта с жестким мылом, чистящими средствами. При выполнении домашней работы пользоваться перчатками;
- Регулярно выполнять упражнения, особенно плавание, стимулирующие кровообращения поврежденных областей;

#### Сухость во рту и проблемы с зубами

- Чистить зубы регулярно, дважды в день. Если вы испытываете боль и скованность в руках, проконсультируйтесь со стоматологом о выборе механических зубных щеток и приспособлений (ирригатор полости рта) для ухода за полостью рта;
- Наблюдайтесь у постоянного («своего») стоматолога. Сообщайте ему немедленно, если появляются язвочки во рту, боль или выпадение зубов;

- Если имеется склонность зубов к разрушению, пользуйтесь реминерализующей и сохраняющей зубную эмаль пастой;
- Пейте достаточное количество воды, чтобы поддерживать ваш рот влажным, для стимуляции слюны используйте леденцы, жевательную резинку без сахара, избегайте ополаскивателей полости рта, содержащих алкоголь. Если сухость рта продолжает беспокоить, обратитесь с этой проблемой к врачу для назначения препаратов, стимулирующих слюноотделение.

#### Желудочно-кишечные проблемы

- Кушайте небольшими порциями, но часто;
- Чтобы избежать заброса желудочного содержимого в пищевод, стойте или сидите (не ложитесь) в течение не менее 1 часа после еды. Спите на кровати с приподнятым головным концом;
- Избегайте поздних приемов пищи, острой и жирной пищи, алкоголя и кофеинсодержащих напитков, вызывающих раздражение ЖКТ;
- Кушайте жидкую, мягкую пищу, тщательно пережевывайте ее;
- Попросите вашего доктора назначить лекарства в случае поноса, запора или тошноты. Некоторые препараты высоко эффективны в случае изжоги. В некоторых случаях при диарее назначаются лекарственные препараты, подавляющие рост бактерий в кишечнике.

#### Проблемы с легкими

- В случае фиброза назначаются препараты, которые подавляют иммунную систему;
- При легочной гипертензии используют препараты, расширяющие кровеносные сосуды, или новые лекарственные средства специальные для лечения легочной гипертензии;
- Обращайте внимание на признаки легочного поражения, включающие утомляемость, учащение и затруднение дыхания, замедление темпа ходьбы. Сообщайте об этих симптомах вашему доктору;
- Регулярно выполняйте рентгенографическое исследование легких 1 раз в год, КТ легких 1 раз в 2 года, ФВД и ЭХО-КТ 1 раз в полгода для своевременного выявления легочного поражения, так как иногда повреждение наступает раньше вышеупомянутых симптомов;
- Избегайте инфекций, пребывания в местах массового скопления народа в сезон эпидемий гриппа и ОРВИ и т.д.;

#### Проблемы с сердцем

- Назначения лечащего врача;
- Консультация кардиолога;
- Регулярно ЭКГ, ЭХО-КТ.

#### Проблемы с почками

- Регулярно измеряйте АД. Особенно, если вдруг возникают новые и необычные для вас симптомы, такие как головная боль, одышка. Если АД выше, чем обычно, сообщите об этом лечащему врачу;
- Если у вас есть какие-либо проблемы с почками, принимайте назначенные препараты обязательно. Принимать их нужно начинать как можно раньше, как только выявлена гипертензия.

#### Косметические проблемы

- Телеангиэктазии : использование специальных корректоров, кремов для кожи со склонностью к куперозу, прижигание лазером;
- Морщины вокруг рта: специальные упражнения.

#### **Основные заповеди больного системной склеродермией:**

- Раннее обращение к врачу;
- Регулярное наблюдение;
- Приверженность к лечению, т.е. правильное и постоянное выполнение рекомендаций и взаимодействие с врачом.