

## **Методические указания к самостоятельной работе по теме: «Системные заболевания соединительной ткани. Системная красная волчанка. Системная склеродермия. Этиопатогенез. Дифференциальная диагностика»**

**Цель:** закрепить знания по патогенезу, клиническим проявлениям, диагностике и дифференциальной диагностике системных заболеваний соединительной ткани. Усвоить основные принципы лечения системных заболеваний соединительной ткани.

**Задачи:** рассмотреть этиологию и патогенез системной красной волчанки и системной склеродермии, изучить критерии диагноза, основные принципы плановой базисной терапии и профилактики обострений системной красной волчанки и системной склеродермии.

**Средства и методы обучения:** обсуждение теории, самостоятельное изучение клинических рекомендаций по системной красной волчанке и системной склеродермии

**Иметь представление** об организации медицинской помощи пациентам с системными заболеваниями соединительной ткани, последовательности работы на амбулаторном и стационарном этапах, основных методах обследования и лечения заболеваний по профилю «Ревматология», их применении в соответствии с порядком оказания ревматологической помощи населению.

### **Ординатор должен знать:**

1. Знать определение системной красной волчанки, и системной склеродермии, код по МКБ 10
2. Знать особенности жалоб и анамнеза при системной красной волчанке и системной склеродермии;
3. Знать основы этиопатогенеза системной красной волчанки и системной склеродермии.
4. Знать клинические проявления системной красной волчанки и системной склеродермии.
5. Знать клиническую классификацию системной красной волчанки и системной склеродермии.
6. Знать классификационные критерии системной красной волчанки и системной склеродермии.
7. Знать принципы лабораторной диагностики системной красной волчанки и системной склеродермии
8. Знать принципы инструментальной диагностики системной красной волчанки и системной склеродермии
9. Знать основные принципы и лечения и особенности динамического наблюдения системных заболеваний соединительной ткани на амбулаторном этапе.
10. Знать основные положения международных и национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению системной красной волчанки и системной склеродермии
11. Знать принципы дифференциальной диагностики системных заболеваний соединительной ткани.

### **Ординатор должен уметь:**

Должен уметь проводить обследование больного при подозрении на системное заболевание соединительной ткани; сформулировать план диагностики и лечения при системной красной волчанке и системной склеродермии; предположить диагноз системного заболевания соединительной ткани; интерпретировать данные основных лабораторных и инструментальных исследований, доступных врачу общей практики; формулировать и обосновывать клинический диагноз с учетом принятых международных классификаций

системной красной волчанки и системной склеродермии; назначать симптоматическую противовоспалительную терапию; своевременно направить пациента на консультацию к специалисту – ревматологу.

**Ординатор должен владеть:**

Должен владеть навыками обследования больного при подозрении на системное заболевание соединительной ткани, выявлении внешних (изменения кожи, суставов) и висцеральных проявлений заболеваний соединительной ткани, оценки данных основных лабораторных, инструментальных исследований при заболеваниях соединительной ткани, формулировки развернутого клинического диагноза с учетом принятых классификаций системной красной волчанки и системной склеродермии, принципами назначения симптоматической противовоспалительной терапии, базисной терапии, поддерживающей терапии базисными препаратами (кортикостероиды, цитостатики и др.).

**Учебно-тематический план темы:**

Лекции – 1 час

Самостоятельная работа – 1 час

Всего – 2 часа

*План лекции:*

1. Понятие о системных заболеваниях соединительной2 ткани
2. Общие характеристики системных заболеваний соединительной ткани
3. Основные клинические синдромы заболеваний соединительной ткани.
4. Алгоритм диагностики системных заболеваний соединительной ткани
  - 4.1. Сбор анамнеза
  - 4.2. Физикальное обследование
  - 4.3. Лабораторная диагностика
  - 4.4. Инструментальная диагностика
5. Системная красная волчанка – определение заболевания, код по МКБ 10
6. Этиопатогенез системной красной волчанки
7. Клиническая картина системной красной волчанки
8. Диагностические критерии системной красной волчанки
9. Принципы лечения системной красной волчанки
10. Системная склеродермия – определение, код по МКБ 10.
10. Клиническая картина системной склеродермии
12. Диагностические критерии системной склеродермии
13. Принципы лечения системной склеродермии.
14. Дифференциальный диагноз системных заболеваний соединительной ткани.

**Системные заболевания соединительной  
ткани.  
СКВ. ССД.**

**О.А.Смульская**

1

**Общие характеристики СЗСТ**

- **Основа патогенеза и клинических проявлений СЗСТ – системный аутоиммунный воспалительный процесс**
- **Мишень для воспаления - соединительная ткань**
- **Соединительная ткань вездесуща**
- **Клиническая картина отличается разнообразием и вовлечением в патологический процесс многих органов и систем**

3

## Основные клинические синдромы СЗСТ

- Синдром общевоспалительных реакций
- Суставной синдром
- Кожный синдром
- Иммунологический синдром
- Гематологический синдром
- Васкулитный синдром
- Висцериты

4

## Алгоритм диагностики СЗСТ

- **Сбор анамнеза** (жалобы, провоцирующие факторы, последовательность появления отдельных симптомов, перенесенные заболевания, наследственность, аллергологический анамнез, профессиональные вредности, вредные привычки, эпидемиологический анамнез)
- **Общий осмотр** (пациента осматривают полностью, последовательно : руки, голова, шея, туловище, позвоночник, ноги).
- Конечности осматривают с дистальных отделов
- Поочередно исследуют проксимально расположенные соседние участки, сравнивают между собой симметричные области справа и слева
- Оценивают : состояние кожи, л/у, п/к образования, степень развития, тонус и силу мышц, внешний вид суставов, их консистенцию, болезненность при пальпации, особенности распределения суставной патологии, функциональные нарушения.

## Алгоритм диагностики СЗСТ

- **Общий осмотр**

- Пациента осматривают полностью, последовательно : руки, голова, шея, туловище, позвоночник, ноги
- Конечности осматривают с дистальных отделов
- Поочередно исследуют проксимально расположенные соседние участки, сравнивают между собой симметричные области справа и слева
- Оценивают : состояние кожи, л/у, п/к образования, степень развития, тонус и силу мышц, внешний вид суставов, их консистенцию, болезненность при пальпации, особенности распределения суставной патологии, функциональные нарушения.

6

## Алгоритм диагностики СЗСТ

- **Лабораторные методы**

- Клинический анализ крови (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, ретикулоциты, СОЭ, гемоглобин, гематокрит, цветной показатель, лейкоцит. формула)
- Биохимический анализ крови (почки-креатинин, печень-АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, мышечные ферменты – КФК, альдолаза, ЛДГ)
- Кальций (общий, ионизированный)
- Белки и белковые фракции (альбумины, глобулины)
- Мочевая кислота

7

## Алгоритм диагностики СЗСТ

- **Лабораторные методы**
  - Иммунологический анализ крови:
  - Аутоантитела первичные (скрининговые)
  
- Антинуклеарные антитела (АНА - СКВ)
- Ревматоидный фактор (РФ - РА)
- Антитела к циклическому цитруллиновому пептиду (АЦЦП – ранний РА)
- Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА- СВ с поражением сосудов мелкого калибра)
- Антифосфолипидные антитела (аФЛ – АФС)

8

## Алгоритм диагностики СЗСТ

- **Лабораторные методы**
  - **Острофазовые белки**
  - СРБ
  - Комплемент (общий, С3, С4–компоненты-СКВ, нефрит, ИК)
  - Иммуноглобулины (для РЗ – поликлональная гипериммуноглобулинемия)
  - Криоглобулины (криоглобулинемическая пурпура, м.б. – СКВ, СШ, РА)

10

## Алгоритм диагностики СЗСТ

- **Инструментальные методы**
- **Рентгенография:**
  - пораженных и им симметричных суставов (РА кисти, стопы)
  - органов грудной клетки(РА, ССД, СКВ, СШ)
- **УЗИ** (органов брюшной полости, суставов, слюнных желез-СШ)
- **МРТ** (суставов,
- **КТ** (орг. грудной клетки-РА, ССД, СКВ,СШ)
- **Диагностическая пункция суставов** (РА)
- **ЭХОКГ** (СКВ)
- **Электромиография** (ПМ/ДМ)

11

## Системная красная волчанка (СКВ)-

системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, патогенетически связанное с такими нарушениями иммунорегуляции, которые являются причиной гиперпродукции широкого спектра органонеспецифических аутоантител к различным компонентам ядра и иммунных комплексов, вызывающих иммуновоспалительное повреждение тканей и нарушения функций внутренних органов

17

## Диагностика СКВ

- Эритема «бабочка»
- Дискоидная сыпь
- Фотосенсибилизация
- Язвы в полости рта
- Артриты
- Серозиты
- Поражение почек
- Поражение нервной системы
- Гематологические изменения (анемия, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения)
- Иммунологические изменения (антитела к ДНК, анти-Sm-антитела, + RW)
- Антинуклеарный фактор (АНФ)

18

## Дифференциальный диагноз СКВ

Основные заболевания, с которыми необходимо дифференцировать СКВ:

- РА;
- системная склеродермия;
- дерматомиозит;
- узелковый периартериит;
- хронический активный гепатит с системными проявлениями;
- сепсис.

19

## Системная склеродермия -

**системное заболевание соединительной ткани, характеризующееся воспалением и прогрессирующим фиброзом кожи и висцеральных органов**

20

### Диагностические критерии ССД (АРА)

- Большой критерий
  - Проксимальная склеродермия: симметричное утолщение , уплотнение и индукция кожи пальцев проксимальнее пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставов.
  - Изменения могут затрагивать лицо, шею, туловище (грудную клетку, живот)
  - Малые критерии
  - Склеродактилия -кожные изменения, перечисленные выше, ограниченные пальцами
  - Дигитальные рубчики – участки западения кожи на кончиках пальцев или потеря вещества подушечек пальцев
  - Двусторонний базальный легочный фиброз
- Присутствие большого или двух малых критериев - достоверный диагноз ССД

22

### Классификационные критерии системной склеродермии ACR/EULAR (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

### **Классификационные критерии ССД ACR/EULAR, 2013**

- **Новые критерии позволяют поставить диагноз при маломанифестных вариантах заболевания и на ранних его стадиях, наиболее благоприятных для раннего начала терапии.**
- **Пациенты, «набравшие» в сумме 9 и более баллов классифицируются как имеющие определенную ССД.**
- **Чувствительность новых критериев ССД составляет 91%, специфичность – 92%.**

## Дифференциальный диагноз ССД

- 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 голени, 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.

25

## Лечение СЗСТ

- **Цель- подавление аутоиммунного воспаления**
- **Достижение клинико-лабораторной ремиссии**
- **Восстановление функций пораженных органов**

35

## Лечение СКВ

- **Системные глюкокортикостероиды**  
(при СКВ препаратом выбора считают преднизолон) в дозах от 0,5 до 2 мг/кг массы тела, в зависимости от степени активности заболевания. Пульс-терапия.
- **Цитостатики (ЦФ, МТ, АЗ, ЦсА)**
- **Аминохинолины (делагил, плаквенил, иммард)**
- **Микофенолата мофетил (сел-септ) – при волчаночном нефрите**
- **Анти В-клеточная терапия (ритуксимаб)**

36

## ССД. Лечение

**Противовоспалительная терапия**

**НПВП**

**ГКС**

**ЦФ**

**МТ**

**Микофенолата мофетил**

**ЦС-А**

**Антифиброзная терапия**

**Пеницилламин ?**

**Симптоматическая терапия**

37

### Самостоятельная работа

Работа с учебной и научной литературой.

Контроль выполнения работы – Собеседование.

Написание рефератов, выступления с докладами

1. Тема для написания рефератов:
  - Болезнь Шегрена: . Этиопатогенез . Клиническая картина. Диагностика. Дифференциальный диагноз. Лечение.
2. Темы для выступления с докладами:
  - Панникулит. Этиопатогенез. Клиническая картина. Лечение.

- Иммунологические тесты в диагностике системных заболеваний соединительной ткани.
- Ревматические маски онкологических заболеваний.

**Фонд оценочных средств:**

**Тесты:**

*ПК-5*

**1. Для системной красной волчанки характерны следующие патоморфологические изменения:**

- а) морфологические феномены, связанные с патологией ядер
- б) лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация
- в) распад клеток, образующих инфильтраты в тканях
- г) депозиты иммуноглобулинов и иммунных комплексов в ткани кожи и почек
- д) все перечисленное

*ПК-5*

**2. Проявлениями кожного синдрома при системной красной волчанке может быть все перечисленное, кроме:**

- а) алопеция
- б) витилиго
- в) сетчатое ливедо
- г) фотодерматоз
- д) дискоидные очаги

*ПК-5*

**3. Суставной синдром при системной красной волчанке характеризуется перечисленными признаками, кроме:**

- а) является ревматоидоподобным (симметрично поражаются проксимальные межфаланговые суставы)
- б) развиваются эрозии суставных поверхностей
- в) регрессирует на фоне лечения нестероидными противовоспалительными средствами
- г) возможно развитие асептических некрозов костей
- д) возможен генерализованный суставной синдром

*ПК-5*

**4. Для патологии сердца при системной красной волчанке верно все перечисленное, кроме:**

- а) чаще всего выявляется бессимптомный перикардит
- б) редко развивается недостаточность кровообращения
- в) возможно развитие бородавчатых эндокардиальных вегетаций
- г) характерна дилатационная кардиомиопатия
- д) возможно развитие коронарита

*ПК-5*

**5. При люпус-нефрите возможно развитие следующих вариантов поражения почек**

- а) изолированный мочевого синдром
- б) нефритический мочевого синдром
- в) нефротический мочевого синдром
- г) пиелонефритический мочевого синдром

д) все указанные синдромы

*ПК-5*

**6. При остром течении системной красной волчанки период развития полисиндромности составляет:**

- а) 1-6 месяцев
- б) 6-12 месяцев
- в) 8-10 месяцев
- г) 3 года
- д) 5 -10 лет

*ПК-5*

**7. Для хронического течения системной красной волчанки не характерно**

- а) дискоидные очаги на коже
- б) синдром Рейно
- в) полисерозит
- г) синдром Шегрена
- д) суставной синдром

*ПК-5*

**8. В диагностических критериях системной красной волчанки поражение кожи и слизистых оболочек представлены перечисленными признаками, кроме:**

- а) дискоидные очаги волчанки
- б) фотосенсибилизация
- в) эритема в зоне "бабочки"
- г) распространенной папулезной сыпи
- д) изъязвления слизистой оболочки ротовой полости

*ПК-5*

**9. При системной красной волчанке поражение нервной системы может проявляться:**

- а) преходящими нарушениями мозгового кровообращения
- б) судорогами
- в) периферической полинейропатией
- г) психозами
- д) всем перечисленным

*ПК-5*

**10. При системной красной волчанке выявляются все перечисленные нарушения, кроме:**

- а) наличие ревматоидного фактора
- б) снижение уровня комплемента СН50
- в) ложноположительная реакция Вассермана
- г) антитела к нативной ДНК
- д) высокий уровень С-реактивного белка

*ПК-5*

**11. Верны все положения в отношении терапии кортикостероидами системной красной волчанки, кроме:**

а) являются препаратами первого ряда

б) показаны на ранних этапах развития болезни

в) начальная доза должна быть не менее 1 мг/кг массы

г) длительность лечения не превышает 6-8 недель

д) лечение постоянное

*ПК-5*

**12. Антитела к какому экстрагируемому внутриядерному антигену специфичны для системной красной волчанки?**

а) Sm-антигену

б) Scl-70

в) Ro- SSA

г) La-SSB

д) RNP

*ПК-6*

**13. Цитостатическую терапию больным системной красной волчанкой назначают при:**

а) достоверном диагнозе

б) прогрессирующем течении болезни и неэффективности кортикостероидов

в) отсутствии противопоказаний к применению

г) возможности осуществления длительного контроля состояния пациента

д) соблюдении всех указанных положений

*ПК-5*

**14. При системной склеродермии преимущественно поражаются следующие кровеносные сосуды:**

а) артериолы и капилляры

б) сосуды среднего калибра

в) сосуды любого диаметра

г) крупные сосуды

д) крупные и средние сосуды

ПК-5

**15. При диффузной форме системной склеродермии поражается кожа следующих участков тела:**

- а) лица, пальцев кистей и стоп
- б) туловища и проксимальных отделов конечностей ( до пястно-фаланговых и плюсне-фаланговых суставов)
- в) туловища
- г) головы
- д) все перечисленное верно

ПК-5

**16. Первая фаза синдрома Рейно проявляется**

- а) реактивной гиперемией кожи пальцев кистей
- б) цианозом дистальных отделов конечностей
- в) "побелением" пальцев кистей и стоп за счет спазма сосудов
- г) парестезиями по всей руке, ноге
- д) реактивной гиперемией кожи пальцев стоп

ПК-5

**17. Развитие склеродермической нефропатии обусловлено первичным поражением:**

- а) клубочков
- б) канальцев
- в) артериол
- г) чашечно-лоханочной системы
- д) почечных артерий

ПК-5

**18. Основным показанием для назначения Д-пенициллина является:**

- а) выраженные лабораторные показатели активности воспаления
- б) высокий титр антинуклеарного фактора
- в) распространенное поражение кожи
- г) прогрессирующая легочная гипертензия
- д) легочный фиброз

ПК-5

**19. Антитела к какому экстрагируемому внутриядерному антигену специфичны для**

**диффузной формы системной склеродермии?**

а) Sm-антигену

б) Scl-70

---

в) Ro- SSA

г) La-SSB

д) антитела к центромерам

*ПК-5*

**20. Какой метод исследования позволяет подтвердить склеродермическое поражение сосудов микроциркуляторного русла?**

а) КТ с контрастированием органов грудной клетки

б) ангиография сосудов верхних конечностей

в) ангиография сосудов нижних конечностей

г) капилляроскопия сосудистого русла ногтевого ложа

д) МРТ кистей

*ПК-5*

**21. Какой метод визуализации наиболее информативен для выявления базального фиброза легких при системной склеродермии на ранних этапах развития болезни?**

а) рентгенография органов грудной клетки

б) высококонтрастная компьютерная томография органов грудной клетки

в) МРТ органов грудной клетки

г) сцинтиграфия легких

д) рентгенография органов грудной клетки с контрастированием пищевода

*ПК-5*

**22. Антитела к какому экстрагируемому внутридермному антигену специфичны для ограниченной формы системной склеродермии?**

а) Sm-антигену

б) Scl-70

в) Ro- SSA

г) La-SSB

д) антитела к центромерам

*ПК-5*

**23. Для CREST-синдрома характерно все перечисленное, кроме:**

а) кальциноз и феномен Рейно

б) эзофагит

в) склеродактилия

г) телеангиэктазии

д) узловатая эритема

*ПК-5*

**24. Для системной склеродермии типичны перечисленные проявления поражения костей**

**и суставов, кроме:**

- а) симметричный эрозивный артрит пястно-фаланговых суставов кистей
- б) акросклероз
- в) остеолиз ногтевых фаланг
- г) резорбция ребер, акромиона
- д) сгибательные контрактуры пальцев кистей

*ПК-5*

**25. Какой препарат из группы генноинженерных биологических препаратов используется для лечения тяжелых форм как системной красной волчанки так и системной склеродермии?**

- а) инфликсимаб (ремикейд)
- б) ритуксимаб (мабтера)
- в) цертолизумаб (симзия)
- г) этанерцепт (энбрел)
- д) адалимумаб (хумира)

### ***Контрольные вопросы***

1. Определение и сущность системной красной волчанки и системной склеродермии ПК-5
2. Общая характеристика системных заболеваний соединительной ткани. ПК-5
3. Основные клинические синдромы, характерные для системных заболеваний соединительной ткани. ПК-5
4. Основные механизмы патогенеза системной красной волчанки ПК-5
5. Основные механизмы патогенеза системной склеродермии ПК-5
6. Классификационные критерии системной красной волчанки ПК-5
7. Классификационные критерии системной склеродермии ПК-5
8. Клинические проявления системной красной волчанки ПК-5
9. Клинические проявления системной склеродермии ПК-5
10. Лабораторная и диагностика системной красной волчанки и системной склеродермии ПК-5
11. Инструментальные методы диагностики системной красной волчанки и системной склеродермии ПК-5
12. Основные принципы лечения системной красной волчанки и системной склеродермии ПК-6

### ***Ситуационные задачи***

ПК-5, ПК-6, ПК-8, ПК-9, ПК-10

#### **Задача 1.**

Женщина 35 лет обратилась к врачу общей практики с жалобами на общую слабость, боль в области суставов кистей (проксимальных межфаланговых) и лучезапястных суставов с их припухлостью, повышенное выпадение волос, высыпания на коже после пребывания на солнце, повышение температуры тела по вечерам сначала до субфебрильных, а в последние 3 дня до фебрильных цифр. Заболела 2 недели назад в период отдыха на юге (активно загорала). При осмотре врач обратил внимание на эритему в области скул и спинки носа, припухлость в области проксимальных пястно-

фаланговых суставов кистей и лучезапястных суставов, их болезненность при пальпации, отметил, что боль максимально беспокоит пациентку в ранние утренние часы.

Вопросы:

- О каком заболевании можно думать?
- Какие исследования следует выполнить для подтверждения диагноза?
- Какова тактика врача общей практики?
- Составить план реабилитации пациента.
- Способы мотивации пациента к приверженности лечению и ведению здорового образа жизни в будущем.
- Порядок взаимодействия врача общей практики с врачами-специалистами

### **Ответ к задаче1.**

Женщина детородного возраста, заболевшая в период пребывания на юге, когда впервые наблюдала фотодерматит, возникновение симметричного суставного синдрома, субфебрильную и далее фебрильную лихорадку с наличием эритемы в области скул и спинки носа требует исключения в первую очередь системной красной волчанки, и с учетом симметричного суставного синдрома - ревматоидного артрита.

Врач общей практики должен направить пациентку на консультацию к ревматологу, по возможности с данными первичного обследования (клинический анализ крови, общий анализ мочи, креатинин, СРБ, АНФ, РФ, рентгенография кистей и стоп, флюорография органов грудной клетки, ЭКГ, ЭХОКГ). В плане симптоматического лечения (до консультации ревматолога) – нестероидные противовоспалительные препараты.

ПК-5, ПК-6, ПК-8, ПК-9, ПК-10

### **Задача 2.**

Больная 45 лет, обратилась к врачу общей практики с жалобами на зябкость пальцев кистей, побеление кожи кистей при выходе на холод, поперхивание при глотании твердой пищи. Больна около 2-х лет, когда после стресса (развод с мужем) впервые заметила побеление кожи пальцев на холоде и зябкость кистей и стоп. Через несколько месяцев появились чувство стягивания в области кожи лица и отек кистей, появилась общая слабость, быстрая утомляемость, незначительная одышка на вдохе при подъеме на второй этаж., сухое покашливание. Объективно: вес сохранен. Кожные покровы диффузно гиперпигментированы с усилением в области спины (участок диаметром 5х6 см). Лимфатические узлы не увеличены. Лицо амимично. Складки лба отсутствуют, кожа лба и щек в складку не собирается. Со стороны внутренних органов – небольшое ослабление дыхания и крепитация над нижними отделами легких. Кожа кистей цианотична, кисти отечны. Отек носит плотный характер. Стибание кистей в кулак – 75%.

Вопросы:

1. О каком заболевании можно думать?
2. Необходимые обследования для уточнения диагноза?

3. Какова тактика врача общей практики?
4. План терапии?
5. Составить план реабилитации пациента.
6. Способы мотивации пациента к приверженности лечению и ведению здорового образа жизни в будущем.
7. Порядок взаимодействия врача общей практики с врачами-специалистами

### **Ответ к задаче 2.**

Женщина 44 лет заболела после стрессовой ситуации. Симптомы болезни (жалобы на чувство стягивания кожи в области лица, зябкость кистей и стоп, побеление кожи пальцев кистей на холоде, поперхивание при глотании твердой пищи), выявление плотного отека кистей, уплотнения кожи лица, наличие гиперпигментации кожи, крепитации над нижними отделами легких позволяют предположить у пациентки дебют системной склеродермии с возникновением у нее кроме кожных проявлений (синдром Рейно, плотный отек) типичных висцеритов: эзофагита и базального фиброза легких.

Для уточнения диагноза необходимо выполнить:

- Лабораторно: клинический анализ крови, общий анализ мочи, оценить уровень креатинина, АЛТ, АСТ, СРБ, выполнить протеинограмму, оценить наличие РФ, АНФ, антител к нативной ДНК, антител к внутриядерным антигенам (Scl-70, антител к центромерам).
- Инструментально: КТВР органов грудной клетки, рентгенографию контрастированного пищевода, ЭКГ и ЭХОКГ для уточнения состояния миокарда (фиброз), исследование функции внешнего дыхания с определением диффузионной способности легких.
- Для исключения вторичного характера заболевания выполнить обследование по онкопрограмме (УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, УЗИ органов малого таза, маммографию).
- Для уточнения диагноза и начала терапии пациентка должна быть направлена на консультацию к ревматологу.

ПК-5, ПК-6, ПК-8, ПК-9, ПК-10

### **Задача 3.**

Женщина 40 лет обратилась к врачу общей практики с жалобами на боль в области коленных суставов при физической нагрузке, повышение температуры тела до 38°C по вечерам, общую слабость, быструю утомляемость, усиленное выпадение волос. Из анамнеза известно, что считает себя больной в течение 5-6 месяцев, когда на фоне стресса (сменила работу: из учителя математики перешла в продавцы), смены характера труда (приходилось длительно стоять на ногах (до 8-10 часов в сутки) появились боли в коленных суставах, которые уменьшались на фоне отдыха. Через 3 месяца стала отмечать повышение температуры тела по вечерам до субфебрильных цифр, которая купировалась приемом НПВП (диклофенак). В последние несколько дней самочувствие резко ухудшилось: появились боли практически во всех суставах,

боли во всех мышцах, выросла общая слабость, температура тела стала постоянной, держится на уровне 38°C, не купируется НПВП. Работать не может.

При осмотре врач обратил внимание на наличие увеличения лимфоузлов в аксиллярных областях, эритемы в области скул и спинки носа, корочек в области красной каймы губ, энантемы на твердом небе, сетчатого ливедо в области кожи над коленными и локтевыми суставами. Аускультативно отмечена глухость тонов сердца без шумов, ослабление дыхания над нижними отделами легких.

Вопросы:

- О каком заболевании следует думать
- Сформулировать предварительный диагноз на основе расспроса и осмотра
- Составить план обследования
- Составить план лечения.
- Составить план реабилитации пациента.
- Способы мотивации пациента к приверженности лечению и ведению здорового образа жизни в будущем.
- Порядок взаимодействия врача общей практики с врачами-специалистами

### Ответ к задаче 3.

Молодая женщина заболела на фоне стрессовой ситуации. Характер жалоб позволяет предположить у нее дебют системной красной волчанки.

Предварительный диагноз: Системная красная волчанка с поражением кожи (эритема, хейлит), слизистых оболочек (энантема твердого неба), суставов (артрит), мышц (миалгии), антифосфолипидного синдрома (сетчатое ливедо), РЭС системы (лимфаденопатия). Острое течение. Активность 3 ст.

Для уточнения диагноза необходимо провести комплексное обследование для уточнения степени активности заболевания и вовлечения в патологический процесс внутренних органов (почек, сердца, легких).

Необходимо выполнить:

- Лабораторно: клинический анализ крови, общий анализ мочи, суточную потерю белка с мочой, оценить уровень креатинина, АЛТ, АСТ, СРБ, выполнить протеинограмму, оценить наличие РФ, АНФ, антител к нативной ДНК, антител к внутриядерным антигенам (Sm, Ro-SSA), уровень комплемента (С3и С4 компоненты), антитела к фосфолипидам, Реакцию Вассермана
- Инструментально: рентгенографию органов грудной клетки (исключить гидроторакс), ЭКГ и ЭХОКГ для уточнения состояния перикарда, миокарда.
- В плане лечения: кортикостероиды, аминохинолиновые препараты, цитостатики (при условии выявления поражения почек).
- Объем обследования и лечение должны быть согласованы с ревматологом.

ПК-5, ПК-6, ПК-8, ПК-9, ПК-10

#### **Задача 4.**

Женщина 56 лет обратилась к врачу общей практики с жалобами на боли в суставах кистей, лучезапястных суставах, локтевых суставах, плечевых суставах. Боли максимально беспокоят по ночам и в ранние утренние часы, сопровождаются общей слабостью. Субфебрильной лихорадкой, снижением веса на 5 кг за последний год. В последний месяц отмечает появление одышки, которая постепенно усиливается. Самостоятельно выполнила флюорографию органов грудной клетки: выявлен двусторонний гидроторакс. При осмотре врач обратил внимание на увеличение лимфатических узлов в области шеи, аксиллярных областях, бледность кожных покровов, ослабление дыхания в нижних отделах легких при аускультации, синовиты в области пястно-фаланговых суставов кистей и лучезапястных суставов.

Вопросы:

- О каком заболевании можно думать?
- С какими заболеваниями необходимо проводить дифференциальный диагноз?
- Какие исследования необходимо провести для установления диагноза?
- Каков план лечения?
- Составить план реабилитации пациента.
- Способы мотивации пациента к приверженности лечению и ведению здорового образа жизни в будущем.
- Порядок взаимодействия врача общей практики с врачами-специалистами

#### **Ответ к задаче 4.**

У женщины 56 лет имеет место симметричный суставной синдром воспалительного характера, сопровождающийся лихорадкой, лимфаденопатией, одышкой, обусловленной двусторонним гидротораксом.

Необходимо проводить дифференциальный диагноз между системной красной волчанкой пожилых, ревматоидным артритом, злокачественным новообразованием, в первую очередь молочных желез и щитовидной железы.

Необходимо выполнить весь комплекс обследования для подтверждения указанной аутоиммунной патологии, при ее исключении расширить обследование по онко-программе.

Необходимо выполнить :

- Лабораторно: анализ крови, общий анализ мочи, суточную потерю белка с мочой, оценить уровень креатинина, АЛТ, АСТ, СРБ, выполнить протеинограмму, оценить наличие РФ, АЦЦП, АНФ, антител к нативной ДНК, антител к внутриядерным антигенам (Sm, Ro-SSA), уровень комплемента (С3и С4 компоненты), антитела к фосфолипидам, Реакцию Вассермана

- Инструментально: КТ органов грудной клетки (исключить пневмонит), ЭКГ и ЭХОКГ для уточнения состояния перикарда, миокарда., рентгенографию кистей и стоп, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.
- В плане лечения: кортикостероиды, аминохинолиновые препараты, цитостатики (при условии выявления поражения почек).
- Объем обследования и лечение должны быть согласованы с ревматологом.

ПК-5, ПК-6, ПК-8, ПК-9, ПК-10

### **Задача 5.**

Женщина 47 лет обратилась к врачу общей практики с жалобами на зябкость кистей и стоп, побеление пальцев кистей при выходе на холод и при контакте с холодной водой, ощущение онемения кончиков пальцев кистей. В последний год стала отмечать общую слабость, утомляемость, одышку при быстрой ходьбе, которая постепенно усиливается, уплотнение кожи кистей, предплечий, лица, стоп, голеней.

Из анамнеза известно, что зябкость кистей и стоп беспокоит в течение 10 лет, но к врачу не обращалась.

При осмотре выявлен плотный отек кожи кистей, предплечий, стоп, голеней, лица. При аускультации легких выявлено ослабление дыхания и крепитация в нижних отделах

Вопросы:

- О каком заболевании можно думать?
- С какими заболеваниями необходимо проводить дифференциальный диагноз?
- Каков план обследования?
- Каков план лечения?
- Составить план реабилитации пациента.
- Способы мотивации пациента к приверженности лечению и ведению здорового образа жизни в будущем.
- Порядок взаимодействия врача общей практики с врачами-специалистами

### **Ответ к задаче 5.**

У женщины 47 лет длительно существует синдром Рейно, который в последний год стал сопровождаться уплотнением кожи, одышкой. Объективный осмотр выявил плотный отек кожи в области верхних и нижних конечностей, крепитацию в легких. Указанные признаки характерны для системной склеродермии, для подтверждения которой и должно быть проведено обследование.

Учитывая возможность вторичного характера склеродермии необходимо также обследование по онко-программе для исключения злокачественного новообразования.

Для уточнения диагноза необходимо выполнить:

- Лабораторно: клинический анализ крови, общий анализ мочи, оценить уровень креатинина, АЛТ, АСТ, СРБ, выполнить протеинограмму, оценить наличие РФ, АНФ, антител к нативной ДНК, антител к внутриядерным антигенам (Scl-70, антител к центромерам).
- Инструментально: КТВР органов грудной клетки, рентгенографию контрастированного пищевода, ЭКГ и ЭХОКГ для уточнения состояния миокарда (фиброз), исследование функции внешнего дыхания с определением диффузионной способности легких.
- Для исключения вторичного характера заболевания выполнить обследование по онко-программе (УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, УЗИ органов малого таза, маммографию).
- Для уточнения диагноза и начала терапии пациентка должна быть направлена на консультацию к ревматологу.

## **РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА:**

### **а) основная литература:**

1. Денисов И.Н., Общая врачебная практика. В 2 т. Т. 1 [Электронный ресурс] : национальное руководство / под ред. акад. РАМН И.Н. Денисова, проф. О.М. Лесняк. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 976 с. - ISBN 978-5-9704-4164-0 - Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970441640.html>
2. Денисов И.Н., Общая врачебная практика: национальное руководство: в 2 т. Т. II [Электронный ресурс] / под ред. акад. РАН И.Н. Денисова, проф. О.М. Лесняк - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 888 с. - ISBN 978-5-9704-3906-7 - Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970446539.html>
3. Основы внутренней медицины [Электронный ресурс] / Ж. Д. Кобалава, С. В. Моисеев, В. С. Моисеев ; под ред. В. С. Моисеева. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970427729.html>
4. Кишкун А. А., Назначение и клиническая интерпретация результатов лабораторных исследований [Электронный ресурс] / А. А. Кишкун - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 448 с. - ISBN 978-5-9704-3873-2 - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970438732.html>

### **б) дополнительная литература:**

1. Филоненко С.П., Боли в суставах: дифференциальная диагностика [Электронный ресурс] / С.П. Филоненко, С.С. Якушин - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 176 с. - ISBN 978-5-9704-2980-8 - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970429808.html>

### **Методическое обеспечение:**

1. набор ситуационных задач
2. набор заданий программированного контроля,
3. лекции кафедры
4. методические пособия:

## **Приложение**

### **Основные положения по диагностике и лечению системной красной волчанки**

**(клинические рекомендации АРР, 2013 г.)**

#### **Диагностика**

Диагноз системной красной волчанки должен быть обоснован наличием клинических проявлений и данными лабораторных исследований. Для подтверждения диагноза требуется не менее 4 из 11 критериев АСР, 1997 г.

#### **Диагностические критерии СКВ (АСР, 1997)**

1. Сыпь на скулах: фиксированная эритема, с тенденцией к распространению на носогубную зону.

2. Дискоидная сыпь: эритематозные приподнимающиеся бляшки с прилипающими кожными чешуйками и фолликулярными пробками, на старых очагах возможны атрофические рубцы.

3. Фотосенсибилизация: кожная сыпь, возникающая в результате реакции на солнечный свет.

4. Язвы в ротовой полости: изъязвления полости рта или носоглотки, обычно безболезненные.

5. Артрит: неэрозивный артрит, поражающий 2 или более периферических сустава, проявляющийся болезненностью, отеком и выпотом.

6. Серозит:

- ▶ плеврит (плевральные боли и/или шум трения плевры, и/или плевральный выпот),
- ▶ перикардит (шум трения перикарда при аускультации и/или признаки перикардита при эхокардиографии).

7. Поражение почек:

- ▶ персистирующая протеинурия не менее 0,5 г/сутки
- ▶ и/или цилиндрурия (эритроцитарная, зернистая или смешанная).

8. Поражение ЦНС:

- ▶ судороги,
- ▶ психоз (в отсутствие приема ЛС или метаболических нарушений).

9. Гематологические нарушения:

- ▶ гемолитическая анемия с ретикулоцитозом,
- ▶ лейкопения  $< 4,0 \times 10^9 /л$  (зарегистрированная 2 и более раза),
- ▶ тромбоцитопения  $< 100 \times 10^9 /л$  (при отсутствии приема лекарственных препаратов).

10. Иммунологические нарушения:

- ▲ 1. а-ДНК,
- ▲ 2. а-SM,
- ▲ 3. антитела к фосфолипидам,
- ▲ 4. положительный тест на волчаночный антикоагулянт,
- ▲ 5. стойкая ложно- положительная реакция Вассермана (не менее 6 месяцев) при лабораторно подтвержденном отсутствии сифилиса.

11. Повышение титров АНФ (при отсутствии лекарств, вызывающих волчаночноподобный синдром).

ИТОГО: |\_\_|\_\_| из 11 критериев

## **Лечение системной красной волчанки**

### **Общие рекомендации**

1. Основная цель фармакотерапии СКВ – достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания (уровень доказательности С), а также снижение риска коморбидных заболеваний (уровень доказательности С). Оценка эффекта терапии должна основываться на стандартизованных индексах: BILAG,SELENA-SLEDAI,SLEDAI2K, SRI, SFI включающих клинико-лабораторные признаки поражения внутренних органов и систем, также индекс глобальной оценки состояния пациента –PGA. Лечение пациентов с СКВ должно проводиться врачами-ревматологами (в виде исключения врач общей практики, но при консультативной поддержке врача-ревматолога) с привлечением специалистов других медицинских специальностей (нефрологи, дерматологи, гематологи, кардиологи, невропатологи, психиатры и др.) и основываться на тесном взаимодействии врача и пациента (уровень доказательности С).
2. Следует рекомендовать пациентам избегать факторов, которые могут провоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс, инсоляция, немотивированный прием медикаментов и др.), отказаться от курения, стремиться к поддержанию нормальной массы тела (уровень доказательности С). У больных СКВ повышен риск развития интеркуррентных инфекций, атеросклероза, артериальной гипертензии, диабета, злокачественных заболеваний, что в значительной степени увеличивает летальность. Пациенты с повышенным риском подлежат наблюдению и обследованию совместно с профильными специалистами.
3. Основное место в лечении СКВ занимают глюкокортикоиды (ГК), цитостатики и аминохинолиновые препараты (уровень доказательности А). Аминохинолиновые препараты

при отсутствии противопоказаний должны назначаться всем без исключения больным СКВ, длительный прием аминохинолиновых препаратов обеспечивает профилактику обострений, снижение активности и риск развития кардиоваскулярных осложнений (уровень доказательности А).

4. Для лечения СКВ с невысокой степенью активности и без поражения жизненно-важных органов должны быть использованы низкие дозы ГК и/или аминохинолиновые препараты. НПВП используются в течение короткого времени и только у пациентов с низкой степенью вероятности развития побочных эффектов. При недостаточной эффективности ГК или с целью уменьшения дозы возможно назначение цитостатиков (азатиоприн, мофетила микофенолат или метотрексат), (уровень доказательности А). Рекомендуемая ежедневная доза ГК не должна превышать 20-25 мг, плаквенил назначается в дозе 200-400 мг в день (уровень доказательности А). Пульс-терапия (инфузии 6- метилпреднизолона 3 дня по 500-1000 мг) назначается в случаях торпидного течения (уровень доказательности С). Наряду с основными препаратами при показаниях могут быть использованы антибиотики, препараты крови, противовирусные и противогрибковые препараты, анти-коагулянты, дезагреганты, мочегонные и гипотензивные препараты, статины. При поражении ЦНС могут назначаться седативные, противосудорожные и психотропные препараты.

5. У больных СКВ с высокой иммунологической и клинической активностью (высокий уровень анти –ДНК, снижение С3 и С4 компонентов комплемента, SLEDAI 6-10 баллов), без клинических признаков активного волчаночного нефрита и поражения ЦНС рекомендуется применение анти-BLyS терапии (Белимумаб) по 10 мг\кг ежемесячно (рекомендации FDA, 2011 г. уровень доказательности А). Белимумаб назначается больным СКВ с преимущественным поражением кожи, слизистых оболочек, суставов, неактивным волчаночным нефритом (протеинурия  $\leq$  2г), с не критическим уровнем анемии, тромбоцитопении, лейкопении, с частым развитием обострений и с зависимостью от приема средних и высоких доз ГК, высоким риском развития осложнений терапии (повреждения органов), инфекций. Первые 3 инфузии по 10 мг\кг веса назначаются в стационаре (0-14-28 день) и далее в амбулаторных условиях ежемесячно в течение не менее 6 месяцев.

6. Поражение жизненно-важных органов при СКВ может привести к необратимой утрате функции и/или летальному исходу. Например, при нефрите, к развитию терминальной почечной недостаточности, при поражении сердца к тяжелой сердечной недостаточности, угроза жизни нередко наблюдается при поражении ЦНС, развитии альвеолита, анемии и тромбоцитопении. В случаях прогрессирующего течения СКВ, с высокой активностью и тяжелыми поражениями внутренних органов ГК назначаются в высоких (подавляющих) дозах.

Обычно применяется преднизолон внутрь в дозах 40-60 мг (или 0.5-1.0 мг\кг веса) (уровень доказательности А). При критических ситуациях или неэффективности назначения преднизолона внутрь применяются инфузии 6-метилпреднизолона (пульс-терапия 3 дня подряд по 15-20 мг\кг) (уровень доказательности С). ГК гормоны в терапии СКВ занимают особое место и их назначение является обязательным при средней и высокой активности СКВ. Длительность терапии практически не ограничена и может продолжаться в течение многих лет. При достижении улучшения, снижения активности болезни - доза ГК может быть медленно уменьшена (обычно по 1 мг в 7-10 дней) до поддерживающей, которая варьирует в зависимости от течения болезни, поражения того или иного органа или системы, риска развития обострения, коморбидных заболеваний и осложнений. Препаратом выбора для системной или инфузионной терапии ГК является 6-метилпреднизолон. При длительном приеме ГК у больных необходимо контролировать и проводить профилактику остеопороза, сахарного диабета, атеросклероза, гиперлипидемии, артериальной гипертензии, поражения ЖКТ, катаракты, глаукомы. Рандомизированных исследований эффективности ГК при СКВ не проводилось (уровень доказательности С).

7. Цитостатики (цитостатические иммунодепрессанты) назначаются больным СКВ при прогрессирующем течении, высокой активности, сопровождающимся поражением жизненно-важных органов и систем. Для индукционной терапии используется циклофосфан (ЦФ) или мофетила микофенолат (ММФ). ЦФ назначается при развитии волчаночного нефрита по 1000 мг внутривенно ежемесячно в течение 6 месяцев или по 500 мг каждые 2 недели, до 6 инфузий. ММФ назначается в дозе 2-3 г в день в течение 6 месяцев. ЦФ и ММФ применяются в комбинации с пульс-терапией 6-метилпреднизолоном и последующим назначением ГК внутрь в дозе 0.5-1.0 мг\кг (уровень доказательности А). Индукционная терапия проводится в течение 3-6 месяцев. При достижении клинико-лабораторного эффекта цитостатики используются в качестве поддерживающей терапии: ММФ в дозах 1-2 г в день или азатиоприн 2 мг\кг в день в течение 6 месяцев. (уровень доказательности А). В отдельных случаях может быть использован циклоспорин. Цитостатики являются важнейшим компонентом лечения СКВ, особенно при угрожающем течении с поражением почек, ЦНС, генерализованном васкулите, альвеолите. Назначение цитостатиков как в индукционной фазе, так при поддерживающей терапии должно находиться под постоянным контролем. При назначении этих препаратов высок риск развития бактериальных и вирусных инфекций, токсического гепатита, угнетения костномозгового кроветворения.

## **8. Лечение волчаночного нефрита (ВН)**

### **Определение**

в настоящих рекомендациях ВН определяется соответственно критериям ACR:

- персистирующая протеинурия > 0,5 г\день,
- и\или : 5 эритроцитов, 5 лейкоцитов или цилиндров при отсутствии инфекции мочевых путей
- дополнительно: данные нефробиопсии с подтверждением иммуннокомплексного нефрита

Биопсия почки, при отсутствии противопоказаний должна проводиться у всех пациентов СКВ с активным нефритом. Результаты биопсии должны оцениваться по классификации ISN\RPS, (уровень доказательности A).

Классификация волчаночного нефрита Международной ассоциации нефрологов и нефропатологов <i>ISN\RPS</i> , 2003 г	
Класс I	Минимальные изменения мезангиума
Класс II	Мезангиально-пролиферативный ВН
Класс III	Очаговый ВН (< 50% пораженных клубочков) III A – активные поражения III A\C - активные и хронические поражения III C – хронические поражения
Класс IV	Диффузный ВН (> 50% пораженных клубочков) Диффузно-сегментарный (IV-S) или глобальный (IV-G) IVA - активные поражения IV A\C - активные и хронические IV C – хронические
Класс V изменения	Мембранозный ВН (одновременно могут быть III и IV классов.
Класс VI	Нефросклероз без признаков активности

8.1. Лечение ВН должно проводиться в соответствии с классификационным типом нефрита. При выявлении I или II класса назначение подавляющей иммуносупрессивной и ГК терапии не проводится (уровень доказательности C). В случаях выявления протеинурии  $\geq 0,5$  г\24 час. и эритроцитурии требуется назначение ГК и азатиоприна. При наличии III класса ВН (субэндотелиальные депозиты и пролиферативные изменения  $< 50\%$  клубочков) требуется агрессивная терапия ГК и иммунодепрессантами. Класс V (субэпителиальные депозиты и утолщение мембран капилляров клубочков) при сочетании с IIIIV классом, требуют терапии как III и IV класс. «Чистый V мембранозный класс ВН» рассматривается иначе, чем класс VI. Класс VI, склероз более 90% клубочков, требует подготовки к пересадке почки, а не иммуносупрессивной терапии. Классификационные разделы «А» и «С» указывают на степень хронизации и активности, при преобладании хронизации гистопатологических изменений незначительна вероятность ответа на иммуносупрессию.

8.2 При выявлении активного волчаночного нефрита, помимо основной терапии ГК и цитостатиками, должна назначаться дополнительная терапия:

- Аминохинолиновые препараты (плаквенил) назначается в дозах от 200 до 400 мг в день, при отсутствии противопоказаний (уровень доказательности C);
- При наличии протеинурии  $> 0,5$ г\24часа назначаются блокаторы ангиотензиновых рецепторов (уровень доказательности A);
- При повышении уровня липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови  $\geq 100$  мг\дл рекомендуется назначение статинов (уровень доказательности C)
  
- Рекомендация по целесообразности назначения плаквенила основана на данных проспективного контролируемого исследования, продемонстрировавшего уменьшение обострений СКВ при назначении гидроксихлорохина (ГХ). При назначении ГХ уменьшается индекс повреждения, включая повреждение почек и риск гиперкоагуляции с развитием тромбозов
- Блокаторы ангиотензиновых рецепторов снижают протеинурию на 30%, значительно уменьшают риск удвоения креатинина и развитие терминальной почечной недостаточности у больных с недиабетической нефропатией. Ангиотензин-конвертирующие ферменты и блокаторы рецепторов превосходят по эффективности блокаторы кальциевых каналов.

### 8.3 Рекомендации по индукционной терапии ВН III/IV класса.

- С целью подавления активности ВН обязательным компонентом индукционной терапии являются ЦФ и ММФ (уровень доказательности А). Иммуносупрессивная терапия назначается в комбинации с 3-х дневной пульс терапией 6-метилпреднизолоном (по 1000 мг в день) и последующим назначением ГК внутрь в дозах 0.5-1.0 мг\кг в день, снижение дозы при достижении эффекта (уровень доказательности С).
  - ММФ: назначается в дозах 2-3 г в день в течение всего периода индукционной терапии (6 месяцев).
  - ЦФ: рекомендуется 2 режима назначения ЦФ при ВН:
    1. ЦФ назначается в «низких дозах» по 500 мг внутривенно 1 раз в 2 недели, суммарно 6 доз, с последующим назначением Азатиоприна или ММФ внутрь (уровень доказательности В)
    2. «Высокие дозы» - ЦФ внутривенно по 500-1000 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела + 6 метилпреднизолон 1000 мг ежемесячно в течение 6 месяцев, затем назначается ММФ или Азатиоприн внутрь (уровень доказательности А).
- 
- ✓ По данным метаанализа и мнения экспертов ММФ и ЦФ являются эквивалентными компонентами индукционной терапии. Долгосрочные исследования ММФ и ЦФ при ВН немногочисленны но демонстрируют высокую эффективность 3 г ММФ ежедневно в течение 6 месяцев с последующим назначением более низких доз в течение 3 лет.
  - ✓ Выбор дозы ММФ зависит от клинико-морфологической картины заболевания, например при III классе нефрита без полулуний или при наличии протеинурии и стабильном уровне креатинина (при отсутствии данных биопсии почки), - приемлемой может быть доза ММФ в 2-3 г в день. При наличии III-IV класса с полулуниями, а также у больных с протеинурией и увеличением уровня креатинина в последние 1-3 месяца доза ММФ должна составлять 3 г в сутки. Оптимизация назначения ММФ может быть осуществлена заменой на микофеноловую кислоту или кишечнорастворимый микофено-лат натрия, особенно при развитии тошноты и рвоты.
  - ✓ Предыдущие исследования, проведенные Национальным Институтом Здоровья США подтверждают высокую эффективность «высоких доз» ЦФ, назначаемых ежемесячно 6 месяцев и далее ежеквартально в течение 2 лет. Такой режим лечения был более эффективен в отношении предотвращения обострения ВН, чем короткий 6-и месячный курс. В тоже время «короткие курсы» ЦФ, проводимые в течение 3-6 месяцев с последующим назначением Азатиоприна или ММФ также демонстрируют хорошие результаты

- ✓ Рекомендации по использованию Пульс-терапии в качестве индукционной терапии ВН базируются прежде всего на мнении экспертов.
- ✓ Отсутствие конкретных рекомендаций по темпу снижения дозы ГК объясняется разнообразием клинических проявлений ВН и внепочечных проявлений СКВ.

8.4 Рекомендуется в большинстве случаев начинать индукционную терапию ЦФ или ММФ и не вносить серьезных корректив в лечение в течение 6 месяцев кроме изменения ежедневной дозы ГК. Коррекция терапии возможно при наличии убедительных доказательств ухудшения через 3 месяца от начала лечения: увеличение на 50% протеинурии или креатинина сыворотки крови (уровень доказательности А).

8.5 Сохранение детородной функции одна из наиболее серьезных проблем у молодых женщин с ВН. В этой связи рекомендуется назначать ММФ в качестве индукционной терапии у женщин, планирующих беременность, в связи с тем, что высокие дозы ЦФ могут привести к необратимому бесплодию (уровень доказательности А для оценки гонадотоксичности).

#### **8.6 Рекомендации по индукционной терапии у больных с IV или IVV классом ВН с наличием полулуний**

Рекомендуется для достижения улучшения у пациентов с ВН данного класса проводить индукционную терапию с использованием ЦФ или ММФ (уровень доказательности С), а также начинать проведение Пульс-терапии 6-метилпреднизолоном и назначать ГК внутрь в дозах не менее 1 мг/кг/день. Наличие полулуний указывает на неблагоприятный жизненный прогноз даже при своевременном проведении интенсивной индукционной терапии, назначение ММФ в дозе 2 г/день не уступает по эффективности инфузиям высоких доз ЦФ (уровень доказательности С).

#### **8.7 Рекомендации по индукционной терапии у больных с V классом «Мембранозным» ВН.**

При подтверждении V «Мембранозного» класса ВН с массивной «нефротической» протеинурией рекомендуется назначать преднизолон (0.5 мг\кг\день) в комбинации с ММФ по 2-3 г в день (уровень доказательности А).

#### **8.8 Рекомендации по назначению поддерживающей терапии больным ВН у которых достигнуто улучшение после проведения индукционной терапии**

При достижении у больных с ВН хорошего клинико-лабораторного эффекта после проведения индукционной терапии, рекомендуется для поддержания результата и улучшения

отдаленного прогноза назначение ММФ в дозе 2 г\день или Азатиоприна 2 мг\кг\день (уровень доказательности В)

### **8.9 Рекомендации по изменению терапии у больных ВН не ответивших на индукционную терапию**

В случаях, когда не достигнут положительный результат после проведения 6-и месячной индукционной терапии глюкокортикоидами + ЦФ или ММФ, или ухудшения после 3 месяцев от начала терапии, рекомендуется переключение одного иммуносупрессивного препарата на другой, например с ММФ на ЦФ или наоборот в комбинации с 3-х дневной терапией пульс-терапией (уровень доказательности С). При переключении на ЦФ возможно использование как низких, так и высоких доз.

При отсутствии эффекта одной или двух схем индукционной терапии с применением ЦФ\ММФ может быть использован Ритуксимаб, (уровень доказательности С).

### **8.10 Лечение ВН при наличии беременности**

При наличии беременности у женщин с ЛН рекомендуется несколько вариантов терапии. При отсутствии активности нефрита и внепочечных проявлений СКВ специальной терапии не требуется. При незначительной активности рекомендуется назначение аминохинолиновых препаратов (плаквенил). При выраженной активности ЛН и\или внепочечных проявлений болезни назначаются ГК в дозах, позволяющих контролировать течение болезни, если необходимо возможно добавление Азатиоприна (уровень доказательности С).

- ✓ следует иметь в виду, что высокие дозы ГК у больных СКВ с наличием беременности сопряжены с высоким риском развития артериальной гипертензии и сахарного диабета. ММФ, ЦФ, Циклоспорин и Метотрексат не назначаются из-за высокого риска развития тератогенного эффекта. Тератогенный эффект Азатиоприна в дозах не более 2 мг\кг считается минимальным. Пациенткам с персистирующей высокой активностью ЛН, установленным или предполагаемым III\IV классом нефрита рекомендуется проведение кесарева сечения после 28 недель.

### **9.0. Лечение поражения центральной нервной системы (ЦНС)**

- ✓ Психоневрологические проявления являются наименее изученными, и возможно, одними из самых распространенных проявлений СКВ. Только в 1999 г. эксперты ACR

предложили классификацию и дефиниции 19 наиболее изученных проявлений поражения центральной и периферической нервной системы у больных СКВ.

- ✓ Для подтверждения поражения ЦНС при СКВ необходимо привлекать специалистов неврологов и психиатров, проводят специальные исследования: ЭЭГ, МРТ головного и спинного мозга.

9.1 При развитии тяжелых, жизненно-угрожающих состояний при поражении ЦНС : судороги, поперечный миелит, неврит зрительного нерва, цереброваскулит - рекомендуется незамедлительно начать проведение интенсивной терапии инфузии ЦФ по 1000-500 мг и – 6 метилпреднизолона по 1000 мг несколько дней подряд с последующим назначением ГК внутрь 0,5-1,0 мг\кг\день (уровень доказательности С).

9.2 При развитии комы, сопора, прогрессирующего миелита, наличии высокого уровня А-ДНК и\или криоглобулинов в сыворотке крови показано применение плазмафереза, ежедневно или через день, с эксфузией 20-30 мл/кг веса плазмы (уровень доказательности С). Назначение внутривенного иммуноглобулина в дозах 0,5-1,0 г\кг рекомендуется после окончания процедур плазмафереза.

9.3 При отсутствии эффекта в течение первых 3-4 дней от начала интенсивной терапии эксперты рекомендуют назначать Ритуксимаб по 500-1000 мг еженедельно (максимальная суммарная доза 2000 мг) (уровень доказательности С).

9.4 Рекомендации по применению Ритуксимаба при жизненноугрожающем поражении ЦНС основаны на данных о высокой эффективности анти В-клеточной терапии у больных СКВ с развитием комы, каталепсии, поперечного миелита и психоза, при отсутствии эффекта от применения массивных доз ГК, ЦФ, иммуноглобулина и плазмафереза.

### **Основные положения по диагностике и лечение системной склеродермии ( клинические рекомендации АРР, 2013 г.)**

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

<b>Параметры</b>	<b>Варианты признаков</b>	<b>Баллы</b>
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 полимеразы 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.

**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

**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

### **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 С*). Следует рекомендовать пациентам избегать психоэмоциональных перегрузок, длительного воздействия холода и вибрации, сократить пребывание на солнце (*уровень доказательности С*). 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, ассоциированном 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) значимо 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 гиповолемиа) 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-АНСА 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, ранее 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 макрорлиды (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 бактериальном ростом, показано поведение 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, 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. 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 гидрхлорохин, 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/ScI – антителам. Тактика ведения больных с тяжелой миопатией и факторами риска развития СПК не разработана.