

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ

### I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. **Системная склеродермия**

2. **Код протокола:**

3. **Коды по МКБ-10:**

M 34.0 Прогрессирующий системный склероз

M 34.1 Синдром CREST

M 34.2 Системный склероз, вызванный лекарственными средствами и химическими соединениями

M 34.8 Другие формы системного склероза

J 99.1с поражением легких

G 73.7 с миопатией

M 34.9 Системный склероз неуточненный

M 35.0 Сухой синдром (Шегрена)

M 35.1 Другие перекрестные синдромы

4. **Сокращения, используемые в протоколе:**

АТ- антитела

ГК-глюкокортикостероиды

ЖКТ- желудочно-кишечный тракт

ИЗЛ- интерстициальное заболевание легких

КТ - компьютерная томография

МКБ- международная классификация болезней

НПВП- нестероидные противовоспалительные препараты

ОАК- общий анализ крови

ОАМ- общий анализ мочи

РНК- рибонуклеиновая кислота

ССД- системная склеродермия

CREST- calcinosis, Raynaud's syndrome, esophageal dysmotility, sclerodactyly, telangiectasia.

СОЭ- скорость оседания эритроцитов

СКВ- системная красная волчанка

УЗДГ- ультразвуковая доплерография

ФГДС -фиброгастродуоденоскопия

ЭМГ- электромиография

5. **Определение:** Системная склеродермия (ССД)- аутоиммунное заболевание соединительной ткани, основные клинические признаки которого обусловлены

распространенными нарушениями микроциркуляции, фиброзом кожи и внутренних органов.

6. **Дата разработки протокола:** 2013 год

7. **Категория пациентов:** больные с ССД

8. **Пользователи протокола:** врачи ревматологи, терапевты, врачи общей практики.

9. **Указание на отсутствие конфликта интересов.**

## **II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

**10. Клиническая классификация (наиболее распространенные подходы, например: по этиологии, по стадии и т.д.).**

### **Клинические формы**

- Диффузная форма. Генерализованное поражение кожи конечностей, лица и туловища в течение года; синдром Рейно появляется одновременно или после поражения кожи. Ранее развитие висцеральной патологии (интерстициального поражения легких, поражения ЖКТ, миокарда, почек). Значительная редукция капилляров ногтевого ложа с формированием васкулярных участков (по данным капилляроскопии ногтевого ложа). Выявление АТ к топоизомеразе-1 (Scl-70).

- Лимитированная форма. Длительный период изолированного феномена Рейно. Поражение кожи ограничено областью лица и кистей/стоп. Позднее развитие легочной гипертензии, поражение ЖКТ, телангиэктазии, кальциноз (CREST-синдром). Выявление антицентромерных АТ. Расширение капилляров ногтевого ложа без выраженных аваскулярных участков.

- Склеродермия без склеродермы. Для склеродермии без склеродермы (sclerodermasinescleroderma) характерно: нет уплотнения кожи, феномен Рейно, признаки легочного фиброза, острой склеродермической почки, поражения сердца и ЖКТ, выявление антинуклеарных АТ (Scl-70, АСА, нуклеолярных).

- Перекрестные формы. Для перекрестных форм (overlap-syndromes) характерно сочетание клинических признаков ССД и одного или нескольких системных заболеваний соединительной ткани.

- Ювенильная склеродермия. Начало болезни до 16 лет. Поражение кожи нередко по типу очаговой или линейной (гемиформа) склеродермии. Склонность к образованию контрактур. Возможны аномалии развития конечностей. Умеренная висцеральная патология (выявляется главным образом при инструментальном исследовании).

- Пресклеродермия. Выделяют также так называемую пресклеродермию, к ней относят больных с изолированным феноменом Рейно в сочетании с капилляроскопическими изменениями или иммунологическими нарушениями, характерными для ССД.

### **Варианты течения**

1. Острое, быстро прогрессирующее течение характеризуется развитием генерализованного фиброза кожи (диффузная форма) и внутренних органов (сердца, легких, почек) в первые 2 года от начала заболевания; ранее нередко

заканчивалось летальным исходом; современная адекватная терапия улучшила прогноз этой категории больных.

2. При подостром, умеренно прогрессирующем течении клинически и лабораторно отмечается преобладание признаков иммунного воспаления (плотный отек кожи, артрит, миозит) нередко overlap-синдромы.

3. Хроническое, медленно прогрессирующее течение отличается преобладанием сосудистой патологии: в начале заболевания - многолетний синдром Рейно с постепенным развитием умеренных кожных изменений (лимитированная форма), нарастанием сосудистых ишемических расстройств, висцеральной патологии (поражение ЖКТ, легочная гипертензия). Прогностические различия вариантов течения иллюстрирует 5- и 10-летняя выживаемость, которая при остром течении составляет 4 и 0%, при подостром 75 и 61%, а при хроническом- 88 и 84% соответственно. В настоящее время при более ранней диагностике и современной терапии прогноз больных ССД улучшился, но различия в дебюте, основных клинических проявлениях и эволюции сохраняются.

#### **Стадии ССД:**

— начальная, когда выявляются 1—3 локализации болезни.

— стадия генерализации, отражающая системный, полисиндромный характер процесса.

— поздняя (терминальная), когда имеется уже недостаточность одного или более органов (сердца, лёгких, почек).

Все 3 параметра классификации ССД рекомендуется использовать при постановке диагноза, определении прогноза и выборе адекватной терапии.

#### **11. Показания к госпитализации:**

- Впервые выявленная ССД, особенно ранняя стадия диффузной формы.
- Множественные рецидивирующие язвенные поражения кожи и гангрена пальцев кистей и стоп.
- Прогрессирующее поражение лёгких (фиброзирующий альвеолит, лёгочная гипертензия), сердца (экссудативный перикардит), ЖКТ (абдоминальные боли, псевдо-илеус, синдром мальабсорбции).
- Развитие склеродермического почечного криза (злокачественная гипертензия, повышение креатинина крови).

#### **12. Диагностические критерии:**

Для верификации диагноза ССД используют критерии Американской ревматологической ассоциации.

А. «Большой» критерий. Проксимальная склеродермия: симметричное утолщение, уплотнение и индурация кожи пальцев и проксимально от пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставов. Изменения могут затрагивать лицо, шею, туловище (грудная клетка и живот).

Б. «Малые» критерии.

1. Склеродактилия: перечисленные выше кожные изменения, ограниченные пальцами.

2. Дигитальные рубчики - участки западения кожи на кончиках пальцев или потеря вещества подушек пальцев.

3. Двухсторонний базальный лёгочный фиброз: двухсторонние сетчатые или линейно-нодулярные тени, наиболее выраженные в базальных участках лёгких при стандартном рентгенологическом исследовании; могут быть проявления по типу «сотового лёгкого». Эти изменения не должны быть связаны с первичным поражением лёгких.

Критерии позволяют исключить больных с локальными формами склеродермии, эозинофильным фасциитом и различными типами псевдосклеродермы. У больного должен быть или главный критерий, или по крайней мере 2 малых критерия. Чувствительность - 97%, специфичность - 98%. Эти критерии пригодны для выявления характерной и достаточно выраженной ССД, но не охватывают все клинические формы заболевания, в том числе раннюю лимитированную, перекрёстную и висцеральную ССД.

**12.1. Жалобы:** слабость, утомляемость, потеря веса, субфебрильная лихорадка и др. наблюдаются в дебюте болезни (в основном у больных диффузной формой) и представляют диагностические затруднения до появления характерных кожных и висцеральных признаков ССД.

#### **12.2. Физикальное обследование:**

Конституциональные симптомы - слабость, утомляемость, потеря веса, субфебрильная лихорадка и др. наблюдаются в дебюте болезни (в основном у больных диффузной формой) и представляют диагностические затруднения до появления характерных кожных и висцеральных признаков ССД.

#### **Поражение сосудов:**

- Феномен Рейно - симметричный пароксизмальный спазм дигитальных артерий, кожных артериол и артериовенозных шунтов, индуцированный холодом или эмоциональным стрессом, характеризуется последовательным изменением окраски кожи пальцев (побеление, цианоз, покраснение). Вазоспазм часто сопровождается онемением пальцев и болью. У многих больных ССД атаки Рейно имеют пролонгированный характер вследствие структурных изменений сосудов и перманентно сниженного кровотока.

- Телангиэктазии - расширенные капилляры и венулы с характерной локализацией на пальцах кистей, ладонях и лице, в том числе на губах, являются поздним признаком болезни.

- Поражение кожи:

Уплотнение кожи (склеродерма) всегда начинается с пальцев кистей (склеродактилия). Выраженность уплотнения кожи оценивается пальпаторно по 4-балльной системе: 0 — уплотнения нет; 1 — незначительное уплотнение; 2 — умеренное уплотнение; 3 — выраженное уплотнение (невозможно собрать в складку). Для объективизации поражения кожи определяется кожный счёт, который представляет сумму балльной оценки выраженности уплотнения кожи в 17 анатомических областях: на лице, груди, животе и на симметричных отделах конечностей — пальцах, кистях, предплечьях, плечах, бёдрах, голених и стопах. При ССД отмечается стадийность поражения кожи: отёк, индурация, атрофия.

Выраженность уплотнения кожи различается между отдельными больными и достигает максимума в первые 3-4 года болезни. Кожный счёт коррелирует с

висцеральной патологией и является одним из предикторов неблагоприятного исхода ССД.

- Симптом «кисета» — уменьшение ротовой апертуры, истончение красной каймы губ, вокруг которых формируются радиальные складки.
- Дигитальные язвы - характерный признак ССД (включён в классификационные критерии), развивается на дистальных фалангах пальцев кистей; могут быть резко болезненными, отличаются торпидностью к лечению и рецидивирующим течением.
- Язвенные поражения кожи наблюдаются и на участках, подвергающихся механическим воздействиям, - над локтевыми и коленными суставами, в области лодыжек и пяток.
- Сухая гангрена - некроз кожи и подкожных мягких тканей начинается с дистальных фаланг пальцев и может распространяться на средние фаланги с последующей демаркацией и самоампутацией.
- Гиперпигментация — ограниченная или диффузная, с участками гипо- или депигментации («соль с перцем»).
- Дигитальные рубчики — точечные участки атрофии кожи дистальных фаланг пальцев кистей («крысиный укус»).
- Вследствие атрофии волосяных фолликулов, потовых и сальных желёз, кожа в местах уплотнения становится сухой и шершавой, исчезает волосяной покров.
- Кальцинаты - небольших размеров подкожные отложения солей кальция, обычно появляются на пальцах кистей и на участках, часто подвергающихся травмам. Кальцинаты могут вскрываться с выделением творожистой массы.
- Поражение слизистых оболочек, характерным признаком ССД является утолщение и укорочение уздечки языка.

### **Поражение суставов и костей**

- Полиартралгии и утренняя скованность являются частым проявлением ССД, особенно на ранних стадиях болезни.
- Артриты нехарактерны для ССД, в то же время у 20% больных выявляется эрозивная артропатия.
- Акроостеолиз — резорбция концевых отделов дистальных фаланг кистей вследствие длительной ишемии, проявляется укорочением и деформацией пальцев. В некоторых случаях наблюдается рассасывание дистального отдела лучевых костей и отростков нижней челюсти.
- Симптом трения сухожилий — крепитация, определяемая пальпаторно у больных диффузной формой ССД при активных сгибательных и разгибательных движениях пальцев и кистей; является предиктором последующего диффузного поражения кожи.
- Сгибательные контрактуры, преимущественно суставов кистей, являются следствием локального уплотнения кожи с вовлечением сухожилий и их оболочек. Встречаются чаще у больных с диффузной формой ССД, при которой могут выявляться контрактуры и крупных суставов конечностей. Усиление контрактур ассоциируется с активностью и прогрессирующим течением заболевания.

### **Поражение мышц:**

- Вовлечение мышц проявляется двумя различными формами миопатии:

Не воспалительная, не прогрессирующая фиброзная миопатия — является более частой формой поражения мышц при ССД, характеризуется незначительной слабостью проксимальных групп мышц и минимальным повышением уровня КФК.

Воспалительная миопатия — проявляется миалгиями, проксимальной мышечной слабостью, значительным (в 2 и более раза) повышением КФК, воспалительными изменениями ЭМГ и биоптатов.

- При диффузной форме ССД может развиваться атрофия мышц, связанная с нарушением подвижности и контрактурами.

### **Поражение желудочно-кишечного тракта:**

- Гипотония пищевода - наиболее частая форма поражения пищевода и ЖКТ в целом; проявляется дисфагией, чувством кома за грудиной после еды, стойкой изжогой, усиливающейся в горизонтальном положении.

- Стриктура — сужение просвета нижней трети пищевода, вследствие чего становится невозможным приём твердой пищи. Формирование стриктур приводит к значительному уменьшению выраженности изжоги.

- Эрозии и язвы пищевода появляются вследствие гастроэзофагеального рефлюкса, сопровождаются выраженной изжогой и болью за грудиной.

- Гипотония желудка - боль в эпигастрии и быстро наступающее чувство насыщения вследствие нарушения эвакуации содержимого желудка.

- Желудочное кровотечение - редкое, но серьёзное осложнение, может появиться при множественных телангиэктазиях слизистой желудка.

- Синдром мальабсорбции — проявляется метеоризмом, стеатореей, чередованием запоров и диареи, потерей веса.

- Интестинальная псевдообструкция — редкое осложнение, проявляется симптоматикой паралитического илеуса.

- Поражение толстой кишки приводит к запорам (менее 2 спонтанных дефекаций в неделю) и недержанию кала; встречается с такой же частотой, как и гипотония пищевода.

### **Поражение легких:**

Вовлечение лёгких наблюдается у 70% больных ССД и по частоте уступает только поражению пищевода. Основными клинико-морфологическими видами поражения лёгких при ССД являются интерстициальное заболевание лёгких (фиброз лёгких) и лёгочная гипертензия.

- Интерстициальное заболевание лёгких (ИЗЛ) развивается преимущественно в первые 5 лет болезни и более выражено при диффузной форме ССД. Клинические проявления ИЗЛ неспецифичны и включают одышку, сухой кашель и слабость. Характерным аускультативным признаком ИЗЛ является двухсторонняя базальная крепитация, которую часто описывают как «треск целлофана». Факторами риска ИЗЛ являются: диффузная форма ССД, снижение форсированной жизненной ёмкости лёгких в дебюте болезни и наличие Scl-70 АТ. На прогрессирование лёгочного фиброза указывают уменьшение форсированной жизненной ёмкости лёгких и диффузионной способности СО в течение

предшествующих 6—12 мес; распространение изменений типа матового стекла и картина «сотового» лёгкого при КТВР; увеличение числа нейтрофилов и/или эозинофилов в лаважной жидкости. Клиническим эквивалентом прогрессирующего ИЗЛ является усиление одышки.

Лёгочная гипертензия определяется как повышение давления в лёгочной артерии выше 25 мм Hg в покое или 30 мм Hg при физических нагрузках. Лёгочная гипертензия может быть первичной (изолированной) — вследствие поражения сосудов или вторичной — в результате поражения интерстициальной ткани лёгких, развивается в среднем у 10% больных, преимущественно на поздних стадиях болезни и при лимитированной форме ССД. Основным клиническим признаком лёгочной гипертензии, так же как и при ИЗЛ, является одышка, которая имеет тенденцию к быстрому прогрессированию в течение нескольких месяцев. Аускультативным признаком лёгочной гипертензии являются акцент и раздвоение второго тона на лёгочной артерии и трёхстворчатом клапане, особенно явное на высоте вдоха. Предиктором лёгочной гипертензии является изолированное уменьшение диффузионной способности СО (<60% от должной величины).

### **Поражение сердца:**

Симптомами поражения сердца являются чувство дискомфорта или длительные тупые боли в прекардиальной области, сердцебиение и аритмии, одышка в покое или при нагрузках. Боли в груди могут быть вызваны также поражением пищевода или мышц грудной стенки. Во многих случаях поражение сердца при ССД протекает бессимптомно и выявляется при инструментальном обследовании. Фиброз миокарда желудочков — характерный патоморфологический признак склеродермического поражения сердца, является причиной систолической и диастолической дисфункции левого желудочка со снижением фракции выброса.

Аритмии и нарушения проводимости сердца выявляются у 70% больных и отличаются большим разнообразием. Частыми нарушениями ритма являются суправентрикулярная тахикардия, политопные и групповые экстрасистолы. Выраженность аритмий коррелирует с тяжестью поражения сердца и существенно ухудшает прогноз, особенно у больных с одновременным вовлечением скелетных мышц, и могут быть причиной внезапной смерти. Нарушения проводимости сердца проявляются в основном удлинением интервала P—Q, дефектами внутри желудочковой проводимости и блокадой передней левой ножки пучка Гиса. Признаки миокардита наблюдаются почти исключительно у больных с симптоматикой полимиозита; миокардит ассоциируется с низкой выживаемостью больных. Поражение перикарда в виде адгезивного и, реже, экссудативного перикардита при специальном исследовании выявляется у 70—80% больных и чаще протекает бессимптомно. В редких случаях наблюдается значительный выпот в перикард, который может привести к тампонаде сердца. Сердечная недостаточность развивается редко, но в случаях появления отличается рефрактерностью к терапии и неблагоприятным прогнозом.

Изменения сердца могут развиваться вторично, вследствие патологии лёгких (лёгочная гипертензия) или почек (склеродермический почечный криз).

### **Поражение почек:**

В клинических исследованиях в среднем у 50% больных выявляются те или иные признаки почечной дисфункции: протеинурия, гематурия, незначительное повышение уровня креатинина в крови, артериальная гипертензия. Следует учитывать, что эти изменения могут быть вызваны и другими причинами, такими как сердечная недостаточность, лёгочная гипертензия, нефротоксическое действие лекарств и др.

- **Выраженное поражение почек** — склеродермический почечный криз, развивается у 5-10% больных, преимущественно у больных с диффузной формой ССД. Характерными проявлениями склеродермического почечного криза являются: остро развившаяся и быстро прогрессирующая почечная недостаточность, обычно в отсутствие предшествующего заболевания почек; злокачественная артериальная гипертензия, ассоциированная с высоким уровнем ренина; нормальный мочевой осадок или незначительные изменения (микроскопическая гематурия и протеинурия). Протеинурия может выявляться задолго до развития почечного криза и усиливаться при развитии данного осложнения, но обычно не бывает значительной.

- Изменения, связанные с поражением почечных сосудов и артериальной гипертензией, в том числе микроангиопатическая (неиммунная) гемолитическая анемия, тромбоцитопения, гипертензионная энцефалопатия и ретинопатия.

Особенностью склеродермического почечного криза является внезапное начало, без предшествующих признаков-предвестников. Приблизительно у 10% больных повышения АД не наблюдается — так называемый нормотензивный склеродермический почечный криз. Без лечения (обычно в течение 1—2 мес) развивается терминальная почечная недостаточность. Факторами риска склеродермического почечного криза являются диффузная форма, приём высоких доз ГК (более 15 мг/день), АТ к РНК-полимеразе III.

**Поражение нервной системы:** Полиневритический синдром, который может быть связан с феноменом Рейно или первичным поражением периферических нервов. Тригеминальная сенсорная невропатия наблюдается у 10% больных и проявляется одно- или двусторонним онемением лица, иногда в сочетании с болью или парестезиями. У больных диффузной формой ССД часто развивается синдром запястного канала. К другим проявлениям ССД относятся синдром Шёгрена (20%), поражение щитовидной железы (тиреоидит Хашимото, тиреоидит де Кервена), ведущее к развитию гипотиреоза; первичный билиарный цирроз у больных лимитированной формой ССД.

### **12.3. Лабораторные исследования:**

- **Общий анализ крови:** гипохромная анемия, умеренное повышение СОЭ (приблизительно у половины больных), снижение гематокрита; повышение СОЭ не коррелирует с клинической активностью ССД и может быть связано с латентной инфекцией (обычно бронхолёгочной).

- **Общий анализ мочи:** гипостенурия, микрогематурия, протеинурия, цилиндрурия, лейкоцитурия. Степень выраженности мочевого синдрома варьирует в зависимости от клинической формы поражения почек.

- **Биохимический анализ крови:** характерные изменения отсутствуют.



- **ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.** АНФ выявляется у 95% больных ССД, обычно в умеренном титре. Важное значение имеет определение так называемых склеродермаспецифических аутоантител.
- АТ Scl-70, или АТ к топоизомера-зе-1, чаще выявляются при диффузной, чем при лимитированной форме ССД. Присутствие АТ в сочетании с носительством HLA-DR3/DRw52 в 17 раз увеличивает риск развития лёгочного фиброза при ССД. Титр АТ коррелирует с распространённостью поражения кожи и активностью болезни. Обнаружение АТ Scl-70 у больных с изолированным феноменом Рейно ассоциируется с последующим развитием клиники ССД.
- Антицентромерные АТ (АЦА) обнаруживаются у 20% больных ССД, главным образом при лимитированной форме. Также выявляются у 12 % больных первичным билиарным циррозом (половина из которых имеет признаки ССД), очень редко при хроническом активном гепатите и первичной лёгочной гипертензии. АЦА рассматриваются как маркёр развития ССД при изолированном феномене Рейно.
- АТ к РНК-полимеразе III выявляются у 20-25% больных, преимущественно с диффузной формой и поражением почек, ассоциируются с неблагоприятным прогнозом.

Помимо перечисленных аутоантител, при ССД с меньшей частотой выявляются другие антинуклеолярные АТ, в том числе:

- АТ к Рm-Scl выявляются приблизительно у 3—5% больных ССД в сочетании с полимиозитом (ССД-по-лимиозит перекрёстный синдром);
- АТ к иЗ-РНП выявляются у 7% больных и ассоциируются с диффузной формой болезни, первичной лёгочной гипертензией, поражением скелетных мышц и ранним дебютом болезни;
- АТ к U1 -РНП выявляются в среднем у 6% больных ССД, ассоциируются с ССД-СКВ перекрёстным синдромом, артритами, изолированной лёгочной гипертензией и ранним дебютом болезни.

РФ обнаруживается у 45% больных, главным образом при сочетании с синдромом Шёгрена.

#### 12.4. Инструментальные исследования

Капилляроскопия ногтевого ложа выявляет характерные для ССД изменения (дилатация и редукция капилляров) на ранней стадии болезни, обладает высокой чувствительностью и специфичностью.

Поскольку для ССД характерно поражение многих висцеральных систем, которые могут протекать бессимптомно (особенно на ранней стадии болезни), для их своевременного выявления и оценки степени поражения необходимо проводить соответствующие инструментальные исследования, характер и частота которых определяются клинической формой, течением болезни и необходимостью контроля эффективности терапии (таблица 1).

**Таблица 1. Специальные исследования внутренних органов при системной склеродермии.**

Исследуемый орган	Вид поражения	Диагностические
Пищевод	Гипотония	Манометрия

	Рефлюкс-эзофагит	Эндоскопия/рН-метрия
	Стриктура	Рентгенография/эндоскопия
Желудок	Парез	Сцинтиграфия
	НПВП-индуцированная язва	Эндоскопия
Тонкая кишка	Гипотония	Рентгеноконтрастное исследование
	Избыточный рост микрофлоры	Дыхательный водородный тест
	Псевдообструкция, НПВП-индуцированная язва, пневматоз	Обзорная рентгенография
Толстая кишка	Гипотония, псевдодивертикулы	Бариевая клизма
	Псевдообструкция	Обзорная рентгенография
Аноректальный отдел	Поражение сфинктера	Манометрия
Легкие	Интерстициальный фиброз	Рентгенография, компьютерная томография высокого разрешения, функции внешнего дыхания, бронхоальвеолярный лаваж, сцинтиграфия, торакоскопическая биопсия легких
	Легочная гипертензия	Допплер-ЭХО-КГ, ЭКГ, рентгенография
Сердце	Аритмии	Холтер-ЭКГ мониторинг
	Очаговый фиброз миокарда	ЭКГ, ЭХО-КГ, сцинтиграфия
	Дисфункция миокарда	Допплер-ЭХО-КГ
	Перикадит	Эхо-КГ, рентгенография
Почки	Склеродермический почечный криз	Мониторинг АД, содержание креатинина, ренина в крови, ОАК (гемоглобин, шистоциты, тромбоциты), офтальмоскопия, биопсия почки

### 12.5. Показания для консультации специалистов

- При наличии признаков поражения почек больного следует направить к нефрологу для проведения биопсии почек.

- Консультация невропатолога показана в случае развития неврологической симптоматики для уточнения характера и степени поражения нервной системы и подбора симптоматической терапии.

- Пациентам со зрительными нарушениями необходима консультация окулиста с целью уточнения генеза данных нарушений (патология сосудов сетчатки в рамках ССД, проявления побочного действия ГК или синдрома Шегрена).

### **12.6. Дифференциальный диагноз:**

Дифференциальная диагностика ССД проводится с другими заболеваниями склеродермической группы, при большинстве которых отсутствует феномен Рейно и поражение внутренних органов.

- Диффузный эозинофильный фасциит- индурация кожи начинается с предплечий и/или голеней с возможным распространением на проксимальные отделы конечностей и туловище; пальцы кистей и лицо остаются интактными. Характеризуется поражением кожи по типу «апельсиновой корки», стигматическими контрактурами, эозинофилией, гипергаммаглобулинемией и повышением СОЭ. Примерно в 1/3 случаев прослеживается связь с предшествующей чрезмерной физической нагрузкой или травмой. Возможно развитие апластической анемии.

- Склеродрема Бушке - выраженная индурация в области лица, шеи, плечевого пояса. Нередкая связь с предшествующей инфекцией верхних дыхательных путей.

- Ограниченная склеродермия - очаговое (бляшечная) и линейное («удар саблей», гемиформа) поражение кожи и подлежащих тканей.

- Мультифокальный фиброз. Основные локализации: ретроперитонеальный, интраперитонеальный и медиастиальный фиброз; реже - очаги фиброза в лёгких, глазнице (псевдоопухоль глазницы), щитовидной железе (тиреоидит Риделя) и др. К малым формам относят также контрактуры Дюпюитрена и келоид. Нередко сочетание 2-3 и более локализаций процесса.

- Опухоль ассоциированная (паранеопластическая) склеродермия - вариант паранеопластического синдрома, который проявляется преимущественным развитием фиброза в периартикулярных тканях, контрактурами или по типу торпидной к терапии ССД с преобладанием периферической симптоматики.

- Псевдосклеродермия- изменения кожи, наблюдаемые при врождённых или приобретенных нарушениях метаболизма: порфирия, фенилкетонурия, амилоидоз, синдром Вернера, синдром Ротмунда; диабетическая псевдосклеродермия; склеромикседема и др.

- Синдром Вернера (прогерия взрослых, дефект гена ламина) проявляется склеродермоподобными изменениями кожи (особенно конечностей) и скелетных мышц, развитием катаракты, гипогенитализма, преждевременного артериосклероза, инсулярной недостаточности, повышенным риском развития остеосаркомы; наблюдают чаще у мужчин в возрасте 20-30 лет. Ротмунда-Томсона синдром (атрофическая пойкилодермия). Клинически: пойкилодермия лица и конечностей, двусторонняя катаракта, дистрофия волос (ногтей и зубов), гипогонадизм, нарушения эндохондрального окостенения, артериосклероз и

карликовость, гиперпигментация кожи, телеангиэктазии, атрофический дерматоз, анемия, повышен риск остеогенной саркомы. Синонимы: катаракта, дистрофия Ротмунда.

- Феномен Рейно является одним из основных симптомов, определяющих необходимость дифференциальной диагностики ССД с другими системными заболеваниями соединительной ткани: смешанным заболеванием соединительной ткани, антисинтетазным синдромом в рамках поли/дерматомиозита.

### **13. Перечень диагностических мероприятий:**

#### **А) Основных:**

1. ОАК
2. Биохимический анализ крови (креатинин,  $K^+$ ,  $Na^+$ , АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин, липидный спектр, глюкоза)
3. ОАМ
4. ЭКГ

#### **Б) Дополнительных:**

1. Коагулограмма
2. Суточная протеинурия
3. ЭХО-КГ
4. УЗДГ сосудов верхних и нижних конечностей, сосудов почек
5. УЗИ ОБП, почек
6. ФГДС, рН-метрия, манометрия пищевода
7. Рентгеноскопия пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки с контрастированием бариевой взвесью
8. КТ легких
9. Спирография
10. Биопсия кожно-мышечного лоскута, почки

**Консультация невропатолога, нефролога, окулиста, гинеколога.**

### **14. Цели лечения:**

- профилактика и лечение сосудистых осложнений
- подавление прогрессирования фиброза
- профилактика и лечение поражений внутренних органов.

### **15. Тактика лечения:**

. Ранняя диагностика и адекватная терапия в значительной степени определяют эффективность лечения и прогноз, особенно при быстро прогрессирующей диффузной ССД. Лечение должно быть максимально индивидуализированным в зависимости от клинических проявлений и активности заболевания.

#### **15.1. Немедикаментозное лечение:**

Избегать психоэмоциональных нагрузок, длительного воздействия холода и вибрации, уменьшить пребывание на солнце. Для уменьшения частоты и интенсивности приступов вазоспазма рекомендовать ношение тёплой одежды, в том числе сохраняющее тепло нижнее бельё, головные уборы, шерстяные носки и варежки вместо перчаток. С этой же целью рекомендовать больному прекращение курения, отказ от потребления кофе и содержащих кофеин напитков, избегать приёма симпатомиметиков (эфедрин, амфетамин, эрготамин), в-адреноблокаторов.

## 15.2. Медикаментозное лечение:

Основными направлениями медикаментозного лечения являются сосудистая, противовоспалительная и антифиброзная терапия, а также лечение висцеральных проявлений ССД.

1. Сосудистая терапия направлена в первую очередь на лечение феномена Рейно. Кроме того, при ССД применяют следующие ЛС:

Силденафил — ингибитор фосфодиэстеразы, в дозе 50 мг в день способствует заживлению дигитальных язв у больных ССД, у которых не наблюдалось эффекта при применении блокаторов кальциевых каналов.

Бозентан - неселективный антагонист рецепторов эндотелина-1, применяется для лечения лёгочной гипертензии; в дозе 125 мг/сут в 2 раза снижает вероятность появления новых дигитальных язв.

2. Противовоспалительные и цитотоксические препараты применяют на ранней (воспалительной) стадии ССД и быстро прогрессирующем течении заболевания:

- НПВП в стандартных терапевтических дозах показаны для лечения мышечно-суставных проявлений ССД, стойкой субфебрильной лихорадки (высокая лихорадка нехарактерна для ССД).

- Глюкокортикоиды показаны при прогрессирующем диффузном поражении кожи и явных клинических признаках воспалительной активности (миозит, альвеолит, серозит, рефрактерный артрит, тендосиновит) в небольших (не более 15-20 мг/сут) дозах. Приём более высоких доз увеличивает риск развития нормотензивно-склеродермического почечного криза.

- Циклофосфамид в комбинации с ГК применяется для лечения ИЗЛ (см. далее Поражение лёгких).

- Метотрексат способен уменьшить распространённость и выраженность уплотнения кожи, но не влияет на висцеральную патологию. Показанием для метотрексата является сочетание ССД с РА или полимиозитом.

- Циклоспорин положительно влияет на динамику кожных изменений, однако нефротоксичность и высокая вероятность развития острого почечного криза на фоне лечения серьёзно ограничивает применение препарата при ССД

3. Антифиброзная терапия показана на ранней стадии (в течение первых 5 лет болезни) или при нарастании выраженности и распространённости уплотнения кожи у больных диффузной системной склеродермией. Д-пеницилламин — основной препарат, подавляющий развитие фиброза. Эффективная доза препарата 250-500 мг/сут.

### **ЛЕЧЕНИЕ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ССД**

1. Поражение пищевода и желудка. Лечение направлено на уменьшение проявлений, связанных с желудочно-пищеводным рефлюксом и нарушением перистальтики. С этой целью больным рекомендуются частое дробное питание, не ложиться в течение 3 ч после приёма пищи, спать на кровати с приподнятым головным концом, отказаться от курения и алкоголя.

2. Следует иметь в виду, что блокаторы кальциевых каналов могут усилить проявления рефлюкс-эзофагита. Лекарственная терапия включает назначение антисекреторных препаратов и прокинетики.

Омепразол — ингибитор протонной помпы, является наиболее эффективным антисекреторным препаратом для лечения желудочно-кишечного рефлюкса.

В большинстве случаев однократный приём 20 мг купирует проявления эзофагита в течение суток, при необходимости доза препарата повышается до 40 мг в день.

Фамотидин — блокатор  $H_2$ -рецепторов гистамина, уменьшает проявления гастроэзофагеального рефлюкса

Ранитидин — блокатор  $H_2$ -рецепторов гистамина, уменьшает проявления гастроэзофагеального рефлюкса, но уступает по эффективности ингибиторам протонной помпы.

Метоклопрамид — прокинетики; длительное назначение метоклопрамида недопустимо, так как возможно развитие неврологических нарушений (паркинсонизм), вызванных воздействием на дофаминергические структуры головного мозга.

Прокинетики имеет и эритромицин, применение которого в дозе 100-150 мг 2 раза в день или азитромицина по 400 мг 1 раза в день в течение 4 недель уменьшает тошноту, рвоту и приступов боли в эпигастриальной области. Комбинация прокинетиков и антисекреторных препаратов улучшает состояние пациентов с рефлюкс-эзофагитом.

Выраженная стриктура пищевода является показанием для эндоскопической дилатации. При нарушении эвакуаторной функции желудка рекомендуется приём полужидкой пищи.

2. Поражение кишечника. Нарушения кишечной перистальтики способствуют избыточному росту микрофлоры и развитию синдрома мальабсорбции, для лечения которого применяют следующие антибактериальные препараты: тетрациклин - 250 мг в день, амоксициллин + клавулановая кислота 500 мг в день, ципрофлоксацин 250 мг в день, цефалоспорины. Антибиотики следует чередовать для предупреждения развития устойчивости микрофлоры. Длительность приёма антибиотиков зависит от выраженности диареи и стеатореи (обычно 7 — 10 дней в месяц). Если диарея появляется на фоне приёма антибиотиков, дополнительно назначают метронидазол (7—10 дней) для подавления анаэробной флоры. Назначение прокинетиков (метоклопрамид) нецелесообразно, так как они не оказывают ожидаемого эффекта. Улучшение перистальтики при интестинальной псевдообструкции наблюдается при применении длительно действующего аналога соматостатина — октреотида 50 мг в день подкожно.

3. Поражение лёгких.

• Интерстициальное заболевание лёгких. Наиболее эффективна комбинированная терапия ГК и циклофосфамидом. Эффективность Д-пенициллина не доказана. Преднизолон назначают в дозе 20—30 мг в день в течение 1 мес с постепенным снижением до поддерживающей дозы 10—15 мг в день; следует избегать назначения больших доз ГК из-за риска развития склеродермического почечного криза. Циклофосфамид 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. В/в введение считается предпочтительным, так как наблюдается меньшая частота

побочных эффектов (в том числе геморрагического цистита) по сравнению с пероральным приёмом. Пульс-терапию циклофосфамидом продолжают в этой дозе по меньшей мере в течение 6 мес (при отсутствии побочных эффектов). При положительной динамике лёгочных функциональных тестов и рентгенологических изменений интервал между пульс-терапией циклофосфамидом увеличивают до 2 мес, а при сохранении положительной динамики — до 3 мес. Пульс-терапию циклофосфамидом необходимо проводить по меньшей мере в течение 2 лет. Об эффективности терапии свидетельствует стабилизация форсированной жизненной ёмкости лёгких, так как улучшение функции внешнего дыхания на стадии ретикулярных изменений в лёгких маловероятно.

- ММФ может назначаться пациентам ССД с ИПЛ в случае непереносимости или неэффективности (в том числе вторичной) ЦФ в сочетании с ГК. ММФ назначают с дозы 1000 мг/сут. (в два приёма), увеличивая её до 2000 мг/сут. (в два приёма) в случае хорошей переносимости. Длительность курса ММФ должна быть не менее 6 мес.

- В случае неэффективности лекарственной терапии и прогрессирующей дыхательной недостаточности показана трансплантация одного лёгкого (эффективность сопоставима с трансплантацией обоих лёгких).

- Лёгочная гипертензия. Лечение лёгочной гипертензии следует начинать как можно раньше (на стадии латентного течения) из-за высокой смертности больных (3-летняя выживаемость менее 50%). Для лечения лёгочной гипертензии применяются вазодилататоры (блокаторы кальциевых каналов, синтетические аналоги простаглицина или антагонисты рецепторов эндотелина) и антикоагулянты.

- Нифедипин. До назначения длительной терапии лёгочной гипертензии нифедипином необходимо проведение катетеризации правого желудочка с тест-пробой (измерение давления в лёгочной артерии до и после однократного приёма нифедипина), так как нифедипин вызывает снижение давления в лёгочной артерии только у 25% больных и не влияет на резистентность лёгочных сосудов у остальных больных. Блокаторы кальциевых каналов не оказывают влияния на выживаемость больных.

- Варфарин. Длительный приём препарата улучшает выживаемость больных с первичной лёгочной гипертензией. Суточная доза определяется величиной МНО, которую следует удерживать в пределах 2—3.

- Илопрост и эпопростенол— синтетические аналоги простаглицина, применяются для инфузионной терапии, эффективно снижают давление в лёгочной артерии. Разработаны также препараты простаглицина для подкожного и ингаляционного введения.

- Поражение почек. Адекватный контроль АД занимает основное место в лечении склеродермического почечного криза. Агрессивное лечение артериальной гипертензии может стабилизировать или даже улучшить функцию почек при своевременном начале терапии, до развития необратимых изменений почечных сосудов. Препаратами выбора являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (лизиноприл, каптоприл, эналаприл и др.).

Дозу ЛС подбирают таким образом, чтобы сохранять диастолическое давление на уровне 85-90 мм рт.ст. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) также могут улучшить исход нормотензивносклеродермического почечного криза. 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). При стабилизации АД можно перейти на прием иАПФ более длительного действия. 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 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.
- Поражение сердца. Проявлениями первичного склеродермического поражения сердца (т.е. поражений, которые не являются следствием системной или лёгочной гипертензии) могут быть перикардит, аритмия, миокардит, фиброз миокарда. Лечение перикардита проводится при клинически манифестных формах и включает применение НПВП и ГК (15 — 30 мг/сут). При значительном выпоте проводят перикардиоцентез или перикардиотомию. Миокардит обычно наблюдается у больных с воспалительным поражением скелетных мышц; лечение ГК часто приводит к увеличению фракции выброса левого желудочка. Нарушение ритма обычно не требует лечения. При выраженных аритмиях (групповые и политопные экстрасистолы, желудочковая тахикардия и др.) препаратом выбора является амиодарон. Приём (в-адреноблокаторов может усилить проявления феномена Рейно.
- ССД и беременность. У большинства больных ССД в анамнезе имеется одна и более беременностей и родов. Лимитированная форма и хроническое течение ССД не являются противопоказанием для беременности. Однако во время беременности может развиваться органная патология, что требует регулярного обследования. Противопоказания к беременности: диффузная форма ССД, выраженные нарушения функций внутренних органов (сердца, лёгких и почек). В случаях выявления ССД во время беременности необходим тщательный мониторинг функций почек и сердца.

#### **Перечень основных медикаментов:**

*Нестероидные противовоспалительные средства*

*Глюкокортикоиды*

1. Преднизолон, 5 мг, таб
2. Метилпреднизолон 4 мг, 16мг, табл.



3. Метилпреднизолон 250мг, 500мг, фл.
4. Преднизолон, 30 мг, амп

*Базисные антифиброзные лекарственные средства*

1. Д-пеницилламин (купренил) 250мг, табл.

*Иммуносупрессивные лекарственные средства*

1. Циклоспорин 25 мг, 100 мг, капс
2. Циклофосфамид 50 мг, драже
3. Циклофосфамид 200 мг, флак
4. Метотрексат 2,5 мг, табл

### **Перечень дополнительных медикаментов:**

*Сосудистая терапия:*

1. Пентоксифиллин 2%, 5 мл, амп
2. Вазапростан 20 мг/5мл

*Антикоагулянты:*

1. Гепарин 5000 МЕ, флак
2. Клексан 0,4 мл, шприц
3. Фраксипарин 0,3 мл, 0,4 мл, шприц
4. Варфарин

*Гастропротекторы (омепразол)*

*Прокинетики (домперидон, метоклопрамид)*

*Антигипертензивные средства (нифедипин, амлодипин, эналаприл)*

*Антибактериальные средства (макролиды, цефалоспорины, комбиниров.а/б)*

**15.3. Профилактические мероприятия:** Этиология ССД неизвестна, в связи с чем первичная профилактика заболевания не проводится. Профилактические мероприятия сводятся к предотвращению обострения заболевания и развития побочных эффектов лекарственной терапии.

**15.4. Ведение больных:**больные ССД подлежат диспансерному наблюдению с целью оценки текущей активности болезни, своевременного выявления органной патологии и, при показаниях, коррекции терапии. Врачебный осмотр осуществляется каждые 3—6 мес в зависимости от течения болезни, наличия и выраженности висцеральных поражений. Одновременно с этим проводятся общие и биохимические анализы крови и мочи. При повторных визитах к врачу необходимо проводить активный расспрос больного с целью оценки динамики феномена Рейно, усиления проявлений пищевода рефлюкса, одышки, аритмии сердца и др. При осмотре больного следует обращать внимание на распространённость и выраженность уплотнения кожи, базальной крепитации лёгких, на повышение АД, наличие дигитальных язв и отёков. Рекомендуются исследование функции внешнего дыхания и эхокардиография. У больных, принимающих варфарин, следует контролировать протромбиновый индекс и МНО, а при лечении циклофосфаном — исследовать общие анализы крови и мочи раз в 1—3 месяца.

**16. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:** Снижение активности воспалительного процесса.

**III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:**

**17. Критерии оценки для проведения мониторинга и аудита эффективности внедрения протокола**

**18. Рецензент:** Кушекбаева А.Е., к.м.н., доцент кафедры ревматологии АГИУВ

**19. Результаты внешнего рецензирования:** оценка положительная, рекомендуется к использованию

**20. Список использованной литературы:**

1. Ревматические заболевания. Под ред. Дж.Х. Клиппела, Дж.Х. Стоуна, Л.Дж. Крофффорд, П.Х. Уайт, 2012г.

2. Ревматология, Под ред. Н.А. Шостак, 2012г.

3. Диагностика и лечение в ревматологии. Проблемный подход, Пайл К., Кеннеди Л. Перевод с англ. / Под ред. Н.А. Шостак, 2011г.

4. Ревматология: Клинические рекомендации / под ред. Акад. РАМН Е.Л. Насонова. – 2-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

5. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. AnnRheumDis, 2010; 69:964–75.

6. Диффузные болезни соединительной ткани: руководство для врачей/ под ред. проф. В.И. Мазурова. – СПб: СпецЛит, 2009г. 192 с.

7. Вест С.Дж. - Секреты ревматологии, 2008г.

8. Ревматология: национальное руководство/ под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008 г. - 720

9. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск VIII. Москва, 2007.

10. Белоусов Ю.Б. - Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний, 2005г.

11. Дифференциальный диагноз внутренних болезней: алгоритмический подход. П.М. Хили, Э.Дж. Джекобсон. Бином, Москва, 2003.

12. .Васкулиты. Гринштейн Ю.И., Красноярск: ИПК "Платина", 2003., 224 с.

13. Системная красная волчанка- Донецк: КП Регион, 2003 - 464 с..

14. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Руководство для практикующих врачей. Под редакцией В.А. Насоновой, Е.Л.Насонова. Литтерра, Москва, 2003.

15. Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения- В.Н. Коваленко, Н.М. Шуба - К.: ООО "Катран груп", 2002. - 214 с.

16. Васкулиты и васкулопатии. Е.Л. Насонов, А.А. Баранов, Н.П. Шилкина. Верхняя Волга, Ярославль, 1999.

17. Редкие и атипичные синдромы и заболевания в клинике внутренних болезней - Ганджа И. М., Децик Ю. И., Пелешук А. П. и др.; Под ред. И. М. Ганджи.- Киев :Здоров'я. 1983.- 544 с.

**21. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных**

1. Тогизбаев Г.А. – доктор медицинских наук, главный внештатный ревматолог МЗ РК, заведующий кафедрой ревматологии АГИУВ
2. Сейсенбаев А.Ш. - доктор медицинских наук, профессор
3. Аубакирова Б.А.- главный внештатный ревматолог г.Астана
4. Сарсенбайулы М.С. - главный внештатный ревматолог Восточно-Казахстанской области
5. Омарбекова Ж.Е. – главный внештатный ревматолог г.Семей
6. Нургалиева С.М. - главный внештатный ревматолог Западно - Казахстанской области
7. Куанышбаева З.Т. - главный внештатный ревматолог Павлодарской области

**22. Указание условий пересмотра протокола:** наличие новых методов диагностики и лечения, ухудшение результатов лечения, связанных с применением данного протокола.