

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно - Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

КАФЕДРА

Внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Рецензия КМН, доцента кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО Павловой Натальи Юрьевны на реферат ординатора 1 года обучения специальности «Терапия» Галанина Владислава Васильевича по теме: «Системная склеродермия»

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление возможных недочетов и рекомендации по оценке. Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако, автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии рецензии на реферат ординатора первого года обучения специальности «Терапия»:

Оценочный критерий	Положительный/ отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	-
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8. Круг использования известных научных источников	+
9. Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка: положительная/отрицательная

Комментарии рецензента:

Дата:

Подпись рецензента:

Подпись ординатора:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Реферат на тему: «Системная склеродермия»

Выполнил: Ординатор 1 года
Кафедры внутренних болезней и
иммунологии с курсом ПО
Галанин Владислав Васильевич

Проверил: КМН, доцент Павлова Наталья
Юрьевна

Красноярск, 2020г.

Содержание:

1. Определение и клиническая классификация заболевания;
2. Варианты течения заболевания, активность, стадии;
3. Диагностические критерии системной склеродермии;
4. Факторы риска неблагоприятных исходов, определяющих тактику ведения больных;
5. Принципы лечения системной склеродермии;
6. Реабилитационные мероприятия;
7. Список литературы.

1 Определение и клиническая классификация заболевания

Системная склеродермия (ССД), или прогрессирующий системный склероз – полиорганное заболевание, в основе которого лежат иммунные нарушения и вазоспастические сосудистые реакции по типу феномена Рейно, сопровождающиеся активацией фиброобразования и избыточным отложением компонентов внеклеточного матрикса (коллагена) в тканях и органах. Прогрессирующее течение системной склеродермии (ССД) приводит к развитию необратимых фиброзных изменений, приводящих к нарушению функции органов, что определяет высокую инвалидизацию больных и общий плохой прогноз болезни. Первичная заболеваемость составляет 2,7 – 12 случаев на 1 млн. населения в год.

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

Клиническая классификация ССД.

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

2 Варианты течения

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

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

Активность заболевания

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

Стадии

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

3 Диагностические критерии.

1. Склеродермическое поражение кожи. Ранний симптом - **плотный отек кожи кистей** (из-за отечности пальцев кисть плохо сжимается в кулак). При прогрессировании развивается индурация кожи (увеличение плотности и толщины и уменьшение эластичности), гипер - и диспигментация, затем атрофия. В мягких тканях появляются **кальцинаты** (которые могут вскрываться с выделением творожистой массы и образованием длительно незаживающих язв) и телеангиэктазии («сосудистые звездочки» - сгруппированные в пучок расширенные капилляры и венулы). Количество телеангиэктазий увеличивается со временем, локализуются они на лице, руках, зоне декольте и др. Вокруг рта формируются радиальные складки («кисет»), заостряется кончик носа, лицо становится амимичным. Типичен акроостеолит — резорбция концевых отделов дистальных фаланг кистей вследствие длительной ишемии; проявляется уменьшением объема мягких тканей кончиков пальцев, укорочением и деформацией пальцев. Из-за фиброза кожи и околосуставных тканей формируются склеродактилия и сгибательные контрактуры как мелких, так и крупных суставов. Существует корреляция распространенности кожных изменений с выраженностью висцеральных проявлений, скоростью прогрессирования заболевания и прогнозом.
2. Синдром Рейно (90-95%) - симметричный пароксизмальный спазм дигитальных артерий и артериол, вызванный холодом, эмоциональным стрессом. Эпизоды вазоспазма сопровождаются онемением, болью, бывают асимметричными и нередко ассоциируются с рецидивирующими ишемическими повреждениями кожи – дигитальными рубчиками и язвочками, сухими некрозами.
3. Поражение опорно-двигательного аппарата (практически в 100%): Характерны упорные полиартралгии, нередко развивается полиартрит с выраженным синовитом (в дебюте нередко - по типу РА), а также теносиновиты. При хроническом течении преобладают склерозирующие теносиновиты и поражение других периартикулярных тканей. Типична **невоспалительная фиброзная миопатия**, проявляющаяся незначительной слабостью проксимальных групп мышц и небольшим повышением уровня КФК. Может встречаться и воспалительная миопатия, которая проявляется миалгиями, проксимальной мышечной слабостью, значительным повышением уровня КФК, воспалительными изменениями на ЭМГ и в биоптатах. При диффузной форме склеродермии развивается атрофия мышц вследствие нарушения подвижности и появления контрактур. Поражение мышц (истинный миозит – мышечная слабость, миастенический синдром), акльциноз мягких тканей (синдром Тибържа-Вейсенбаха).
4. Поражение слизистых (сухой синдром Шегрена)
5. При ССД закономерно поражаются органы пищеварения, сердце, легкие и почки. **Гипотония пищевода** встречается у 75-90% больных и проявляется изжогой, дисфагией. Часто появляются эрозии и язвы пищевода, являющиеся следствием гипотонии нижнего сфинктера пищевода и **гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР)**. В результате длительного течения рефлюксной болезни может происходить метаплазия эпителия пищевода в эпителий, напоминающий слизистую оболочку желудка или тонкой кишки («пищевод Барретта»). Это состояние считают предраковым и предрасполагающим к развитию аденокарциномы пищевода. Поражение тонкого и толстого кишечника сопровождается поносами и/или

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

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

Таблица 1. Классификационные критерии системной склеродермии (2013)

Параметры	Варианты признаков	Баллы
1. Уплотнение и утолщение кожи обеих рук выше пястно-фаланговых суставов (ПФС)		9
2. Уплотнение и утолщение кожи пальцев	• Отек пальцев • Все пальцы дистальнее ПФС	2 4
3. Дигитальная ишемия	• Язвочки • Рубчики	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

Пациенты, «набирающие» в сумме 9 и более баллов, классифицируются как имеющие достоверную (definite) ССД.

4 Факторы риска неблагоприятных исходов, определяющих тактику ведения больных

Тактику ведения определяют следующие факторы.

- К общим факторам риска неблагоприятного прогноза при ССД относят пожилой возраст дебюта заболевания, мужской пол, быстрое прогрессирование, диффузную форму, высокую степень уплотнения и распространения кожи в дебюте, раннее вовлечение внутренних органов, обнаружение Scl-70.
- Прогноз ССД ухудшает прогрессирование интерстициального поражения легких (ИПЛ). Риск прогрессирования ИПЛ выше у больных с низкими показателями функциональных легочных тестов при первом обращении и большим объемом распространения фиброзирующего процесса по данным мультиспиральной КТ органов грудной клетки. Назначение лечения иммуносупрессивными препаратами показано больным с одышкой в первые 5-7 лет от начала болезни, если по данным мультиспиральной КТ органов грудной клетки объем поражения легких превышает 20%, и/или форсированная жизненная емкость легких меньше 70% должной и/или отмечено снижение форсированной жизненной емкости легких более чем на 10% исходной за предшествующие 3-12 мес.
- Прием ГК у больных ССД ассоциируется с более высоким риском острого повреждения почек, чем у больных, не получавших ГК. Именно поэтому при назначении ГК необходим тщательный контроль за АД и функциями почек. Следует с большой осторожностью назначать ГК больным ССД с факторами риска развития склеродермического почечного криза, к которым относятся диффузная форма, ранняя стадия (особенно 1-3-й годы), быстрое прогрессирование кожного синдрома и суставных контрактур, мужской пол, пожилой возраст, наличие антител к рибонуклеопротеазе III, прием больших доз ГК (больше 15 мг/сут).
- Эффективность приема ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в целях профилактики развития склеродермического почечного криза не доказана и, возможно, ухудшает последующее его течение. Однако при наличии показаний, таких как АГ, выраженный феномен Рейно, ХСН, протеинурия, назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента целесообразно.

5 Принципы лечения системной склеродермии

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 Дпеницилламином, 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/м²

- 750 мг/м²

в месяц или перорально в дозах 1- 2

мг/кг/день в зависимости от эффективности и переносимости препарата. (Уровень доказательности А). Способ введения ЦФ (пероральный или внутривенный) значительно не влияет

на уровень изменения показателей функциональных лёгочных тестов Длительность курса ЦФ

должна быть не менее 6 месяцев. (Уровень доказательности С). Имеются данные о большей эффективности более длительных курсов (12-24 месяцев) ЦФ с большей его кумулятивной дозой. Применение ЦФ в больших дозах (600-750 мг/кв. м) в болюсном режиме может оказывать

кардиотоксическое действие, особенно у больных пожилого возраста, при этом кардиотоксическое действие наиболее выражено в течение 4–6 дней после введения ЦФ (уровень

доказательности С). Частота развития угрожающих жизни или необратимых побочных реакций у пациентов с ССД незначительная. Контроль эффективности терапии осуществляют по уровню форсированной жизненной емкости лёгких (уровень доказательности А), которую необходимо определять не реже 1 раза в 6 месяцев (уровень доказательности В). Об эффективности терапии свидетельствует стабилизация или повышение уровня ФЖЕЛ.

В случае неэффективности или непереносимости терапии ЦФ возможно применение других иммуносупрессивных препаратов: ММФ, Азатиоприна, Циклоспорина А (уровень доказательности С). При применении азатиоприна в дозах 100 мг/сут. в сочетании с ГК в течение 12-18 месяцев отмечалась стабилизация ФЖЕЛ с некоторой тенденцией к её нарастанию (уровень доказательности С). Основной проблемой при назначении Циклоспорина А остаётся

подбор оптимальной дозы, которая не вызывала бы артериальной гипертензии и нефротоксичности, и в то же время обеспечивала бы необходимый терапевтический эффект. Применение Циклоспорина А при ССД, особенно в дозах, равных или превышающих 3 мг/кг/сут, вызывало развитие побочных реакций более, чем у половины пациентов. В то же время при длительной терапии ЦС (от 3 до 5 лет) в дозах, не превышающих 2,5 мг/кг/сут., отмечен положительный эффект в отношении лёгочной патологии при отсутствии серьёзных побочных реакций.

На фоне приема ММФ достигается стабилизация процесса в легких, в связи с чем он может применяться в качестве поддерживающей терапии (уровень доказательности А).

Длительность

курса ММФ должна быть не менее 6 мес. (уровень доказательности С). Ретроспективно показано улучшение 5-летней выживаемости на фоне приёма ММФ. Препарат назначают с дозы

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

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

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

Наряду с СПК при ССД могут развиваться ишемическая нефропатия на фоне стеноза почечных артерий; МРО-ANCA ассоциированный гломерулонефрит; нефропатия, ассоциированная с антифосфолипидными антителами; тромботическая ангиопатия после трансплантации гематопозитических стволовых клеток. Поэтому при развитии острой нефропатии

при ССД необходим дифференциально-диагностический поиск, особенно при подозрении на ишемическую нефропатию, при которой иАПФ противопоказаны.

Прием ГК у больных ССД ассоциируется с более высоким риском развития СПК, чем у больных, не получающих ГК (уровень доказательности В). Поэтому при назначении ГК необходим тщательный контроль АД и функции почек. Назначение ГК, в особенности высоких

доз, должно быть тщательно взвешено, превышение дозы более 15 мг в сутки нежелательно, а

потенциально нефротоксические препараты (Д-пенициламин, циклоспорин А) лучше не назначать больным с факторами риска СПК (к факторам риска СПК относят диффузную форму

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

ПОРАЖЕНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Качественные клинические испытания лечения больных ССД с желудочно-пищеводным рефлюком и гастро-эзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) отсутствуют, но имеется обширная доказательная база, основанная на изучении этих состояний при других нозологиях и

в общей популяции. Полагают, что данные могут быть экстраполированы и на больных ССД. В

качестве общих рекомендаций показано дробное питание, сон на кровати с приподнятым головным концом, нежелательно ложиться в течение 2-х часов после приема пищи, нужно

отказаться от приема жирной пищи, алкоголя и курения. При желудочно-пищеводном рефлюксе,

ГЭРБ, язвах и стриктурах пищевода применяют антисекреторные препараты, в первую очередь - ингибиторы протонной помпы (омепразол 20 - 40мг). Блокаторы протонной помпы эффективнее снижают кислотность желудочного сока и уменьшают проявления ГЭРБ, в сравнении с применением блокаторов H₂-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 предотвращения

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, псевдообструкция 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 нейрорепептикам, противорвотными свойствами. Однако, в отличие от этих лекарственных препаратов, домперидон плохо проникает через гематоэнцефалический барьер и не вызывает экстрапиримидных расстройств.

Прокинетический

эффект имеют макролиды (эритромицин 100-150 мг 2 раза в день или азитромицин 400 мг 1 раз

в день в течение 4 недель), которые уменьшают тошноту, рвоту и приступы болей в эпигастриальной области. Комбинация прокинетиков и антисекреторных препаратов улучшает

состояние пациентов с рефлюкс-эзофагитом.

При развитии синдрома мальабсорбции, обусловленного избыточным бактериальным ростом,

показано проведение антибиотикотерапии. Применяются следующие антибактериальные препараты: тетрациклин 250 мг 4 раза в сутки, доксициклин 0,1 2 раза в сутки, миномицин 100

мг 2 раза в сутки, 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 гидрохлорохин, метотрексат (с осторожностью при одновременном поражении легких!) или сульфосалазин в виде монотерапии при общей низкой активности болезни или в сочетании с низкими дозами ГК.

ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ МИОПАТИЯ

При воспалительных миопатиях назначают КС как монотерапию или в сочетании с метотрексатом. Дозы ГК, необходимые для курации пациентов с ССД, могут быть ниже, чем при

идиопатических воспалительных миопатиях, особенно у пациентов, позитивных по РМ/ScI – антителам. Тактика ведения больных с тяжелой миопатией и факторами риска развития СПК не разработана.

6 Реабилитационные мероприятия

Активная реабилитация показана пациентам с хроническим течением заболевания, минимальной степенью активности (вазоспастические и трофические нарушения, СОЭ до 20 мм/ч). При активной реабилитации мероприятия включают ЛФК, массаж, физиотерапию, рефлексотерапию, трудотерапию, образовательные программы (Уровень доказательства В/С). ЛФК состоит из комплекса упражнений для органов дыхания, внутренних органов, коррекции движения, мимики лица, гимнастики для кистей и стоп, занятий на тренажерах. Физиотерапевтические методы лечения включают электрофорез и ионофорез с сосудистыми, антиоксидантными, антифиброзными и противовоспалительными препаратами, парафином. Местно на наиболее пораженные области (кисти, стопы и др.) рекомендуется использовать 50—70% раствор диметилсульфоксида (ДМСО) в виде аппликаций, возможно его сочетание с сосудистыми и противовоспалительными препаратами: на курс 10 аппликаций по 30—40 мин; при хорошей переносимости — повторные курсы или длительное в течение года применение ДМСО. Возможно применение электропроцедур — электрофорез или ионофорез с лидазой на кисти и стопы, использование ультразвука, лазерной терапии, акупунктуры и др.

Умеренная реабилитация показана пациентам с системной склеродермией при подострой и обострении хронической формы, умеренной степенью активности (артралгии, артриты, адгезивный плеврит, кардиосклероз, СОЭ в пределах 20-35 мм/ч). Реабилитационные мероприятия состоят из ЛФК, трудотерапии, образовательных программ. ЛФК состоит из комплекса упражнений для органов дыхания, мимики лица, гимнастики для кистей и стоп.

Пассивная реабилитация показана пациентам с острым течением системной склеродермии, высокой степенью активности (лихорадка, полиартрит, миозит, кардиопатия, нефропатия, СОЭ более 35 мм/ч). Проводится психокоррекция и ЛФК в частично постельном режиме.

Санаторно-курортное лечение, которое показано в основном больным с хроническим течением ССД, включает реабилитационные мероприятия с дифференцированным использованием бальнео-, физиотерапии, грязелечения и других курортных факторов. При преимущественном поражении кожи хороший эффект дают сероводородные и углекислые ванны, при поражении преимущественно опорно-двигательного аппарата — радоновые ванны, при наличии фиброзных контрактур — пелоидотерапия. Бальнеогрязелечение обычно сочетается с назначенной ранее медикаментозной терапией и другими видами лечения: проводится на курортах Пятигорска, Сочи, Евпатории, Сергиевских минеральных волах и др.

7 Литература

1. РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. РЕВМАТОЛОГИЯ под редакцией Насонова Е.Л. 2020г.
2. СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ Шилова Л.Н. учебное пособие / Волгоград, 2016.
3. ЛОКАЛИЗОВАННАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ Тимошенко В.А., Шиманская И.Г., Хартоник А.А. Дерматовенерология. Косметология. 2017. № 1. С. 42-52.
4. СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ И ХРОНИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК Захарова А.Ю., Гордеев А.В., Мутовина З.Ю., Ананьева Л.П., Галушко Е.А. Терапия. 2017. № 4. С. 69-74.
5. СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ Корой П.В. Вестник молодого ученого. 2018. № 2 (21). С. 29-36.
6. OVERLAP-СИНДРОМ В КЛИНИЧЕСКОЙ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ Башкуева Е.В., Батудаева Т.И. Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. 2018. № 1. С. 17-26.