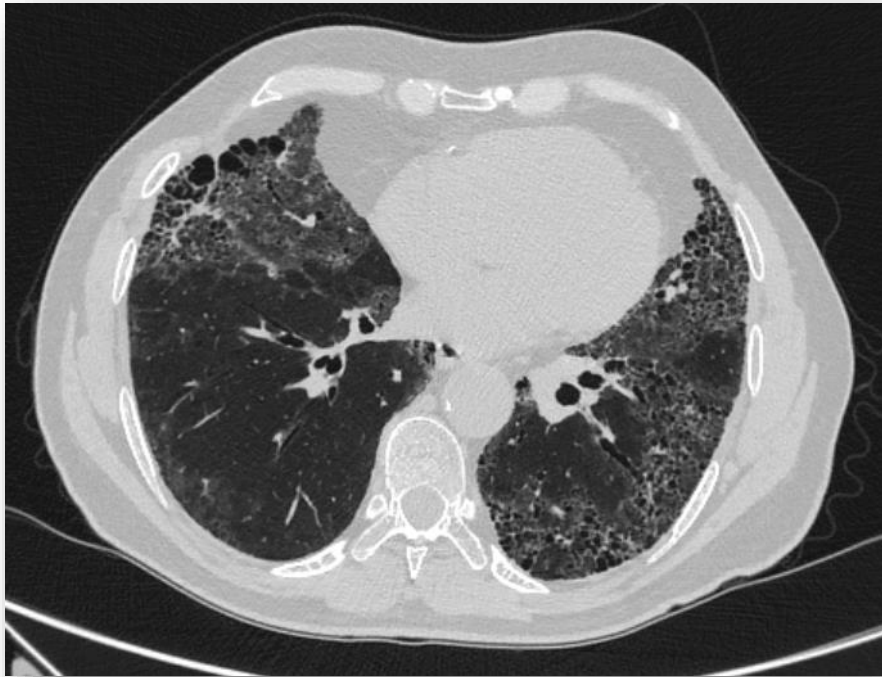


Поражение легких при системной склеродермии. Современные подходы к лечению.



Моногарова Надежда Егоровна – д.мед.н., зав. кафедрой факультетской терапии им. А.Я. Губергрица ФГБОУ ВО ДонГМУ

Шпилевая Наталья Ивановна – к.м.н., зав. городским ревматологическим отделением ГБУ «ГКБ №5 города Донецка»

Мильнер Ирина Анатольевна – к.м.н., зам. глав. врача по терапевтической работе ГБУ ДНР «РКБ им. М.И. Калинина»

Горбачева Яна Николаевна – врач ревматологического отделения ГБУ ДНР «РКБ им. М.И. Калинина»

Глухов Александр Васильевич – заведующий пульмонологическим отделением ГБУ ДНР «РКБ им. М.И. Калинина»

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

Распространенность ССД во всем мире¹: 17,6 на 100 000 $\approx$ 0,018%

Заболеваемость: 1,4 на 100 000

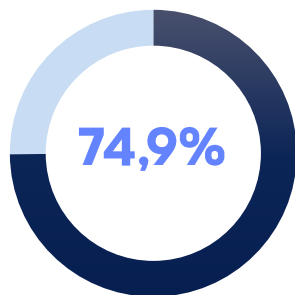
 /  **Женщины болеют в 5-7 раз чаще мужчин**

Дебют заболевания чаще всего в возрасте 30 - 60 лет

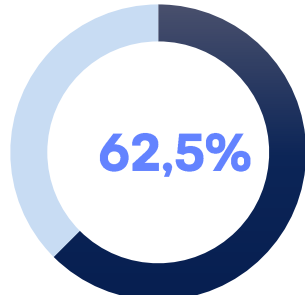
В детском возрасте не более 10% случаев, пик заболеваемости приходится на возраст от 10 до 16 лет³.



**5-летняя
выживаемость**



**10-летняя
выживаемость**



Наиболее частой причиной смерти является ассоциированное с ССД интерстициальное заболевание легких (ССД-ИЗЛ) - 35% смертей.

¹Baird M., et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2021;60:3121–3133. doi: 10.1093/rheumatology/keab190.

²Rubio-Rivas M., et al. Mortality and survival in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Semin. Arthritis Rheum*. 2014;44:208–219. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.010; Cottin V., et al. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD) *Respir. Res*. 2019;20:13. doi: 10.1186/s12931-019-0980-7.

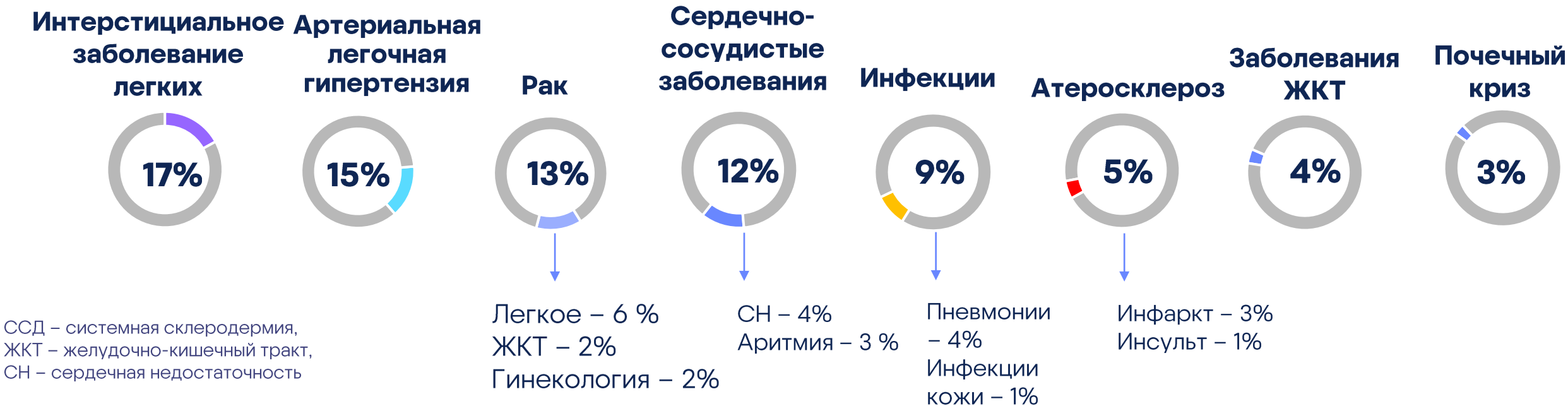
³ Клинические рекомендации. ССД у детей. 2017г

Анализ основных причин смерти пациентов с системной склеродермией

Анализ Европейской базы данных базы данных пациентов с ССД (EUSTAR):

- 11 193 пациентов на конец мая 2014г из них 1072 (9,6 %) умерли, ССД – причина смерти у 57,6%.
- Средний возраст на момент смерти - $63,6 \pm 13,4$ лет,
- Средняя продолжительность заболевания - $12,3 \pm 12,4$ года

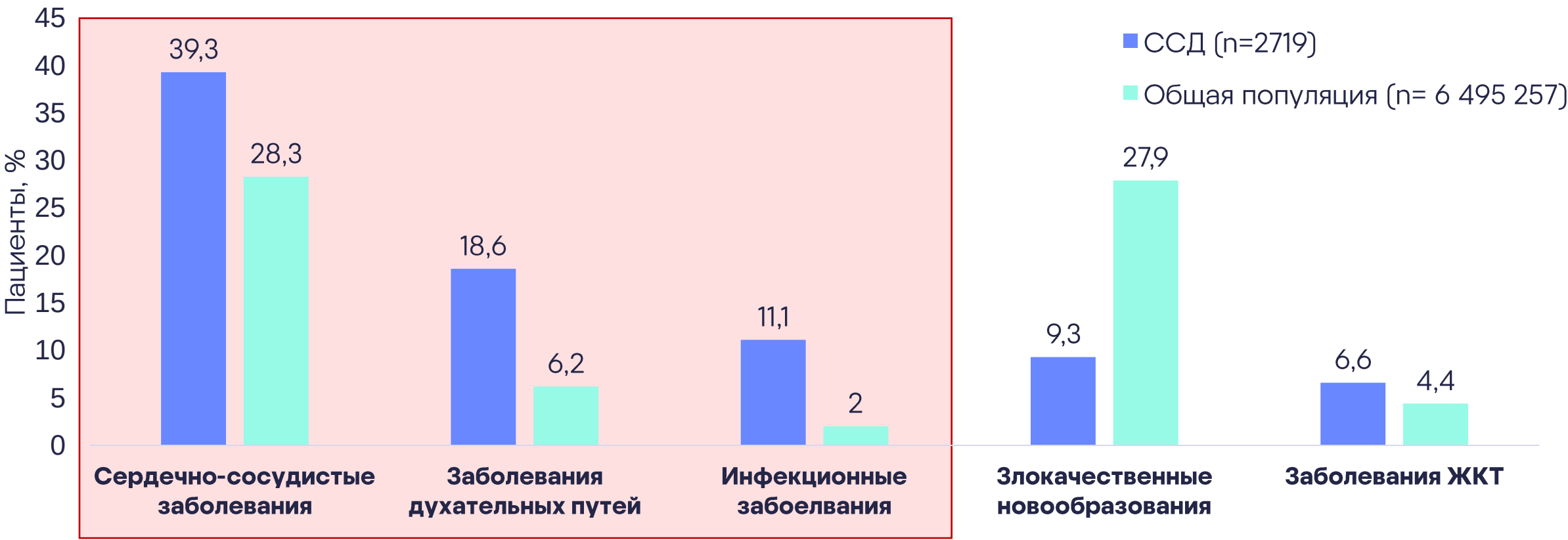
Наиболее частые причины смерти пациентов с ССД



Сравнение причин смерти пациентов с ССД и общей популяцией

Анализ базы данных умерших во Франции в период с 2000 по 2011 год.

- 2 719 умерших имели диагноз ССД, из них у 1 608 ССД была указана основной причиной смерти.
- Более высокая смертность у пациентов с ССД была связана с сердечно –сосудистыми заболеваниями, заболеваниями дыхательных путей и инфекционными заболеваниями (отношение рисков составило 1,36, 2,99 и 5,61 соответственно).





синдром Рейно



дигитальные язвы



сухая гангрена



симптом «кисета»



склеродактилия

ССД. Основные клинические жалобы

- **Поражение кожи:** диспигментация, отек, уплотнение, склеродактилия $\approx 100\%$
- **Поражение ЖКТ:** ксеростомия, микростомия (симптом «кисета»), нарушение моторики ЖКТ, эзофагит
- **Сосудистые изменения:** синдром Рейно, дигитальные язвы, сухая гангрена
- **Скелетно-мышечные проявления:** артралгии, артрит, миозит, тендинит.
- **Интерстициальное заболевание легких (фиброз) $\approx 80\%$ (25-30% прогрессирующее)**
- **Легочная артериальная гипертензия**
- **Острая нефропатия (склеродермический почечный криз) – 2-5% (летальность 40-50%)**

Основные причины смерти: интерстициальное поражение легких, легочная артериальная гипертензия

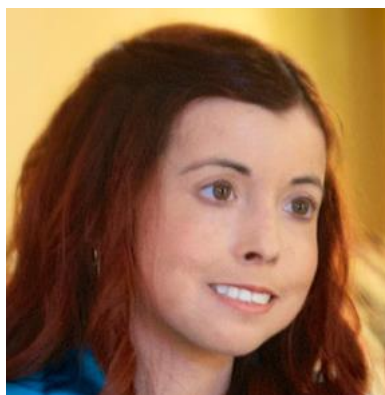
Системная склеродермия (системный склероз) (ревматология)

Поражение кожи при системной склеродермии

склеродактилия



СИМПТОМ «КИСЕТА»



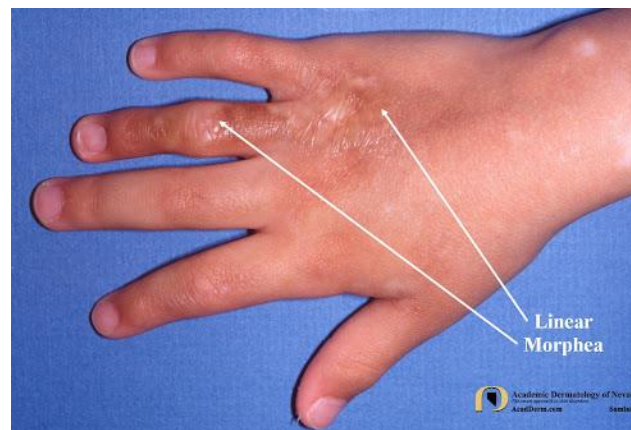
Локализованная склеродермия (дерматология)

хроническое заболевание соединительной ткани, характеризующееся появлением на различных участках кожного покрова **очагов локального воспаления (эритемы, отёка) с последующим формированием в них склероза и/или атрофии кожи и подлежащих тканей.**

Бляшечная склеродермия



Линейная склеродермия (изменения по типу «удар саблей»)



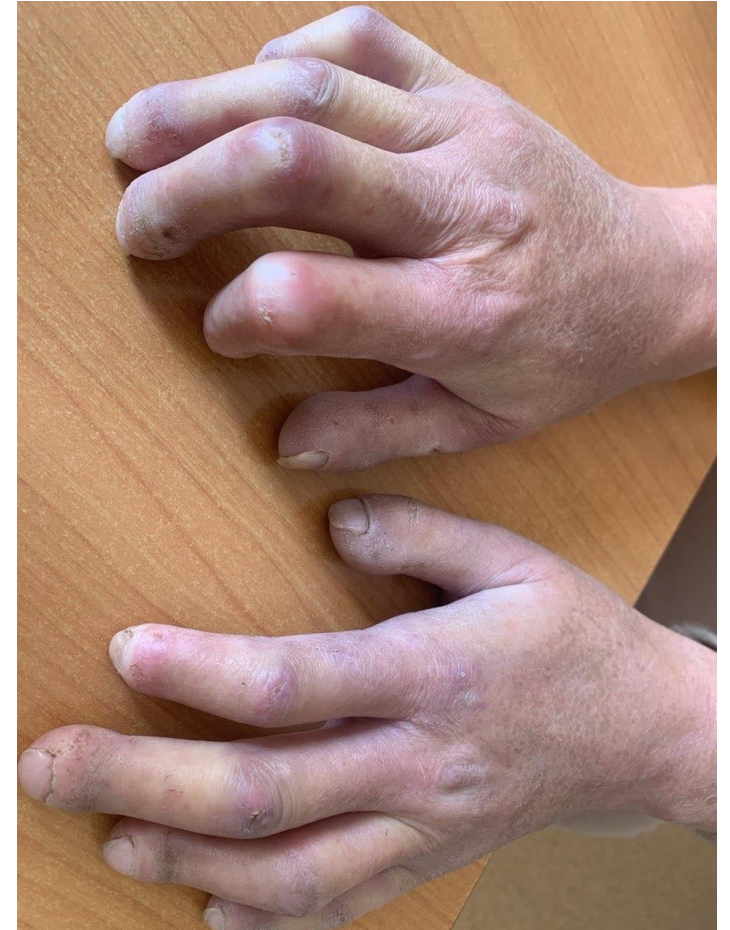
Клиническое наблюдение

Пациентка Ч. 1967г.р., находится на лечении в ревматологическом отделении ГБУ ДНР «РКБ им.М.И. Калинина»

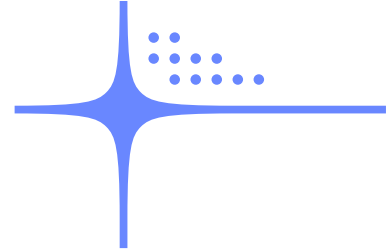


Жалобы:

- сухость в глазах,
- сухость во рту,
- уплотнение кожи кистей, предплечий, стоп, голеней, лица, затруднение при открытии рта;
- одышку смешанного характера
- боли в мелких суставах кистей и стоп,
- периодически сухой кашель,
- учащенное сердцебиение,
- затруднение при глотании твердой пищи,
- участки изъязвления на коже кистей (на дистальных фалангах и по разгибательной поверхности межфаланговых суставов обеих кистей), повышенное выпадение волос.



Анамнез заболевания



Считает себя больной с 2007года, когда впервые отметила отечность стоп, в последующем появилась отечность кистей, затем уплотнение кожи рук и ног. С 2010г. появился цианоз, зябкость кистей и стоп. С 2011г. одышка при физ. нагрузке, затруднение при глотании твердой пищи. В дальнейшем отметила стянутость кожи на лице и конечностях, сердцебиение, перебои в сердце, нарастание одышки, выраженную зябкость и онемение пальцев кистей и стоп. Выставлен диагноз системной склеродермии, назначен купренил 1т. в сутки. Неоднократно лечилась в условиях ревматологического отделения ДоКТМО.

Последняя госпитализация в мае 2025г., связанная с усилением одышки, появлением кашля.

Объективно:



Уплотнение и гиперпигментация кожи кистей, предплечий, стоп, голеней, уплотнение кожи лица, спины, амимичное лицо, кисетообразный рот, затруднение при открытии рта.

Цианоз пальцев кистей и стоп; кисти и стопы прохладные на ощупь. Пульсация на периферических сосудах сохранена. Остеолиз ногтевых фаланг II пальцев кистей.

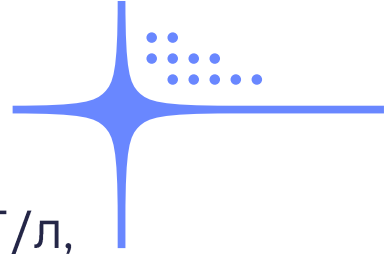
Неполное сжатие пальцев кистей в кулак, снижена мышечная сила в кистях.

Дефигурация коленных суставов, движения в них болезненные, ограничены (сгибание-90°, разгибание-170°). Дефигурация лучезапястных суставов, движения в них болезненные, ограничены (сгибание-15°, разгибание-15°, радиальное отведение-2°, ульнарное отведение-10°). Деформация мелких суставов стоп. Сколиоз грудного отдела позвоночника. В легких дыхание везикулярное, сухие хрипы в небольшом количестве, в нижних отделах крепитирующие. Деятельность сердца ритмичная, на верхушке 1 тон равен 2, систолический шум проводится вдоль левого края грудины, акценты на основании не выражены.

ЧД-19/мин, SpO2-91%.

АД-120/80мм рт.ст. ЧСС-92 в мин.

Данные дополнительных методов исследований



30.04.25 общий анализ крови: Л-6,78Г/л, Нв-136г/л, Эр-4,45Т/л, тромбоциты-230Г/л, СОЭ-41мм/час; п-1, с-69, э-1, л-22, м-7.

30.04.25 ФВД: вероятное наличие рестриктивных нарушений - ЖЕЛ вдоха+94%, индекс Тиффно-70%.

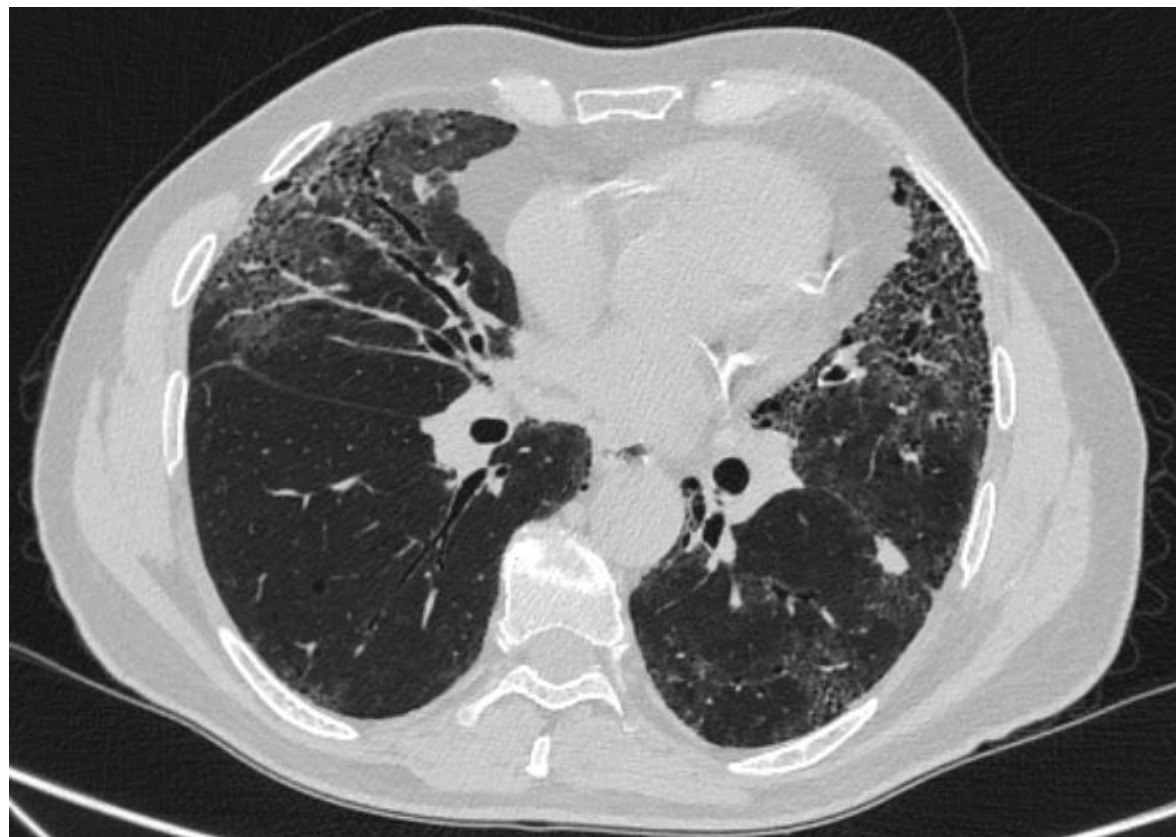
07.05.25г. ЭФГДС, заключение: Нормальная эндоскопическая картина пищевода. Поверхностный гастрит. Поверхностный дуоденит.

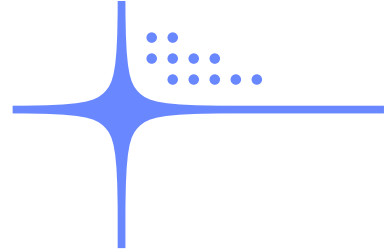
13.05.25г. эхо-КГ: прогиб передней створки митрального клапана в систолу до 2мм. Давление в легочной артерии 30мм рт.ст. Некоторое уплотнение стенок аорты, створок аортального клапана. Уплотнение створок митрального клапана. Недостаточность аортального клапана 1 степени. Митральная недостаточность 1 степени. Трикуспидальная регургитация 1 степени. Начальное расширение полости левого предсердия. Миокард не утолщен. Участки повышенной эхогенности в толще межжелудочковой перегородки – признаки кардиосклероза. Сократимость миокарда удовлетворительная. Перикард выпота не содержит.

Консультирована окулистом ДОКТМО – диагноз: Синдром сухого глаза. Консультирована гастроэнтерологом – выводы: Поражение органов ЖКТ имеет вторичный характер. Системная склеродермия, хроническое течение, с поражением ЖКТ (гипотония пищевода, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь без эзофагита); хронический гастродуоденит активная фаза; полип антрального отдела желудка.

Компьютерная томография органов грудной клетки

Интерстициальное поражение легких, с формированием «сотового легкого»,
наличием бронхоэктазов и признаки обструктивного процесса.





Диагноз

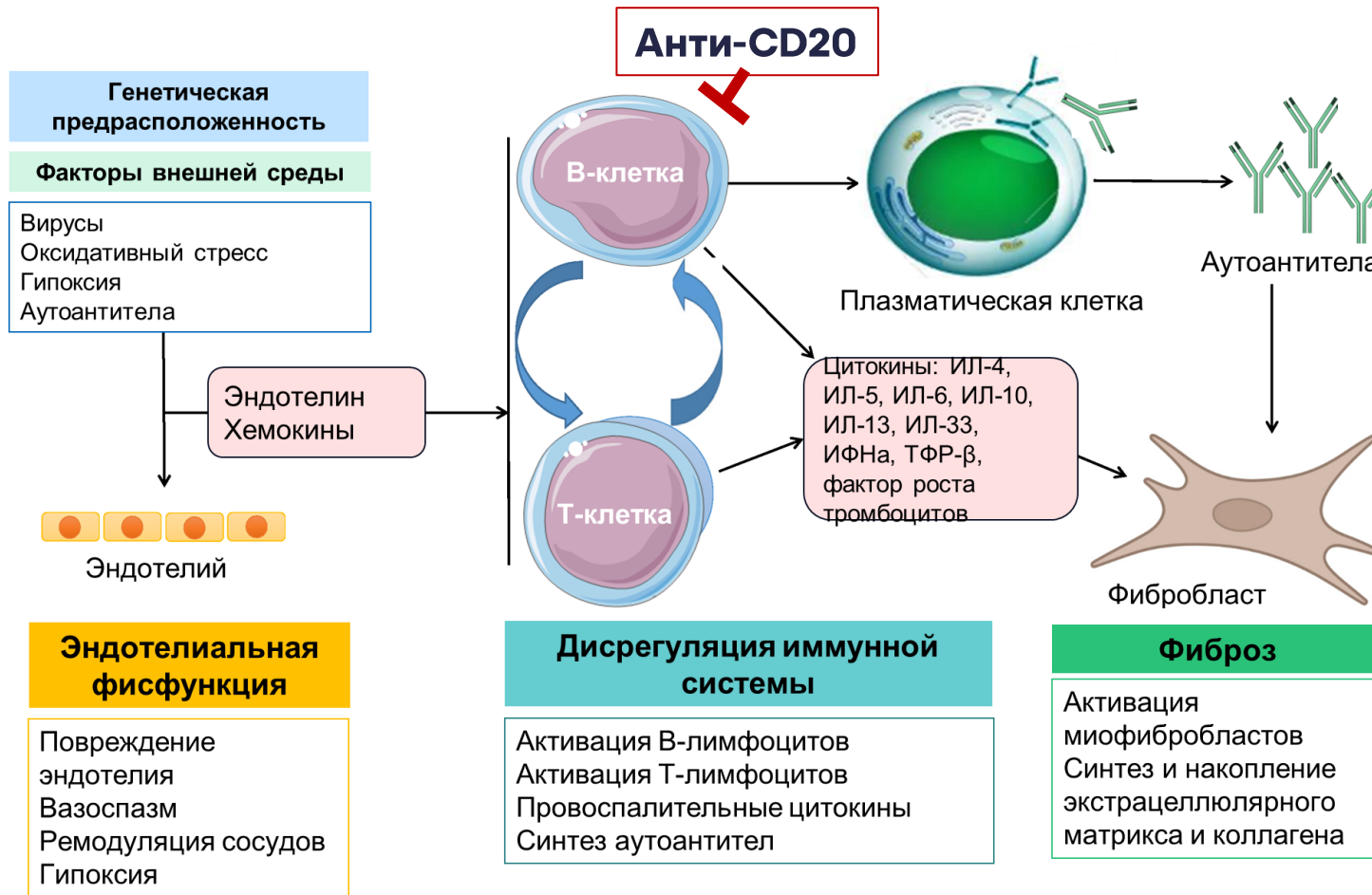
Системная склеродермия, хроническое течение, активность-2, с поражением кожи (индурация, гиперпигментация), суставов (полиартрит, ФК II), сосудов (синдром Рейно), легких (диффузный интерстициальный процесс), ЖКТ (гипотония пищевода), с синдромом Шегрена (с поражением слюнных и слезных желез).

Красные флаги ССД

Пациента с наличие этих симптомов необходимо направить на консультацию к ревматологу:

- ☐ **Феномен Рейно** - эпизоды преходящей дигитальной ишемии вследствие вазоспазма артерий пальцев кистей, прекапиллярных артериол и кожных артериовенозных шунтов под влиянием холодной температуры и эмоционального стресса
- ☐ **Отек кистей** - увеличение массы мягких тканей пальцев рук, из-за отечности кожи, сопровождается уменьшением выраженности кожного рисунка и разглаживанием складок кожи.
- ☐ **Склеродактилия** - уплотнение кожи пальцев рук дистальнее пястно-фаланговых суставов, сгибательные контрактуры пястно-фаланговых суставов за счет периартикулярного фиброза, уменьшение объема мягких тканей концевых фаланг.
- ☐ **Антинуклеарный фактор**

В-лимфоциты играют ключевую роль в развитии системной склеродермии



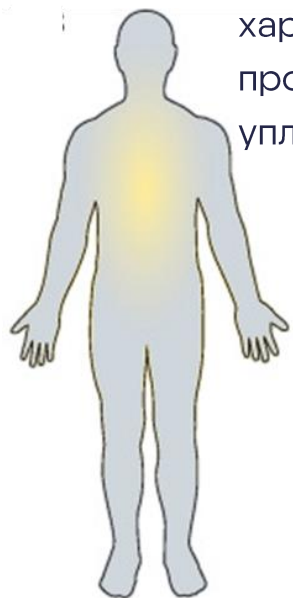
Роль В-лимфоцитов:

- ✓ Продукция аутоантител
- ✓ Продукция профибротических и провоспалительных цитокинов
- ✓ Взаимодействие с фибробластами и другими иммунными клетками

Анти-В-клеточная терапия является эффективной патогенетически обоснованной опцией терапии классического аутоиммунного заболевания – системной склеродермии

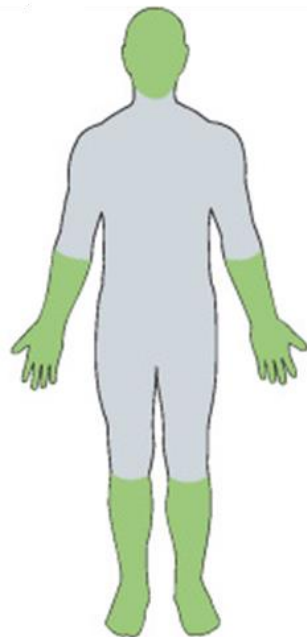
Клинические формы ССД

ССД без склеродермы или висцеральная форма ($\leq 5\%$)



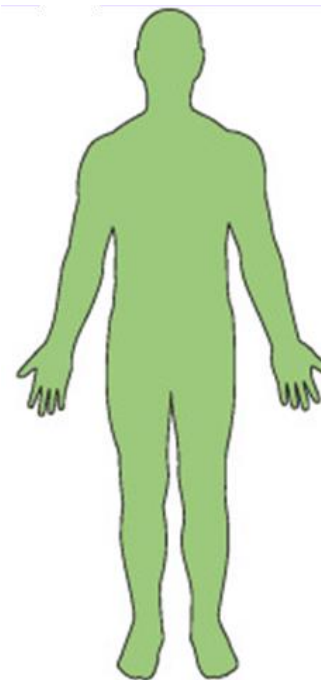
Болезнь имеет все характерные проявления, кроме уплотнения кожи.

Лимитированная форма $\approx 70\%$



Проявляется феноменом Рейно, **поражение кожи, ограниченные область кистей, стоп, лица, появляются в среднем через 5 лет от начала феномена Рейно.** Течение медленно-прогрессирующее и относительно доброкачественное. Характерно обнаружение антицентромерных антител (АЦА).
5-летняя выживаемость – 85-90%.

Диффузная форма (20-30%)



Острое начало и быстро прогрессирующее течение. **Феномен Рейно сочетается с поражением кожи, распространяющимся проксимально выше локтевых и коленных суставов, захватывая кожу лица, груди, живота.** Рано вовлекаются жизненно важные органы: сердце, легкие, почки и ЖКТ. Характерно обнаружение антител к топоизомеразе -1 (анти-*ScI70*) и РНК-полимеразе III (анти-РНКП III).
5-летняя выживаемость – 50-60%

- Ювенильная ССД – около 10% заболевают в детском возрасте. У детей реже встречается феномен Рейно и поражение внутренних органов, поражение кожи часто представлено очаговым или линейным поражением. Специфичные для ССД иммунологические маркеры встречаются у половины больных.
- Перекрестная форма – у больного ССД одновременно имеются признаки другого ревматического заболевания (РА, дерматомиозит/полимиозит, СКВ и др).

Фиброз легких в два раза чаще развивается у пациентов с диффузной формой ССД

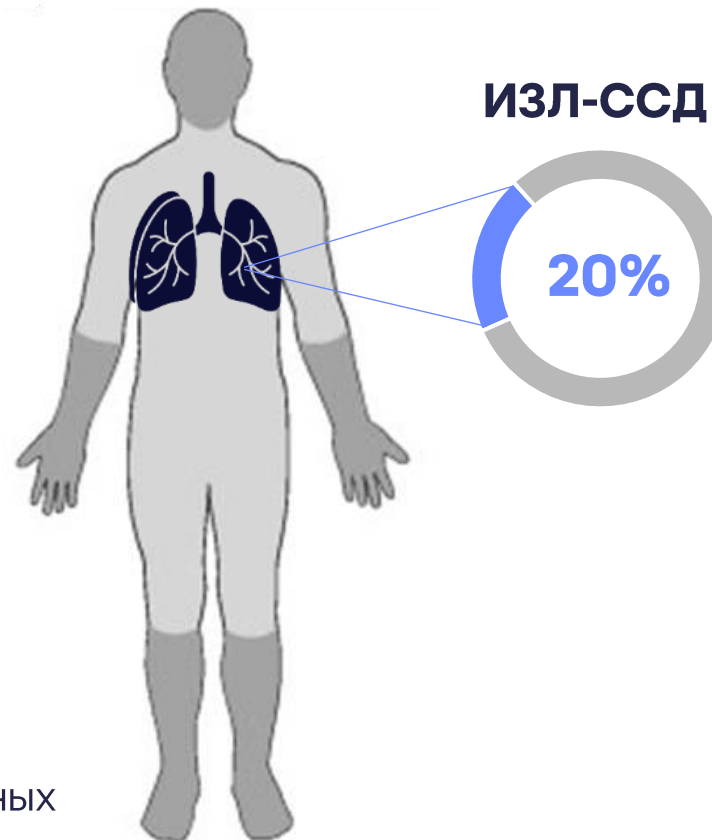
Диффузная форма ССД



Риски прогрессирования ИЗЛ:

- Диффузная форма ССД
- Наличие анти-Scl-70
- Старший возраст
- Мужской пол
- Раса: афроамериканцы, азиаты
- Исходно низкие показатели функциональных легочных тестов
- Фиброз легких по результатам КТ

Лимитированная форма ССД



Варианты течения ССД

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 ССД

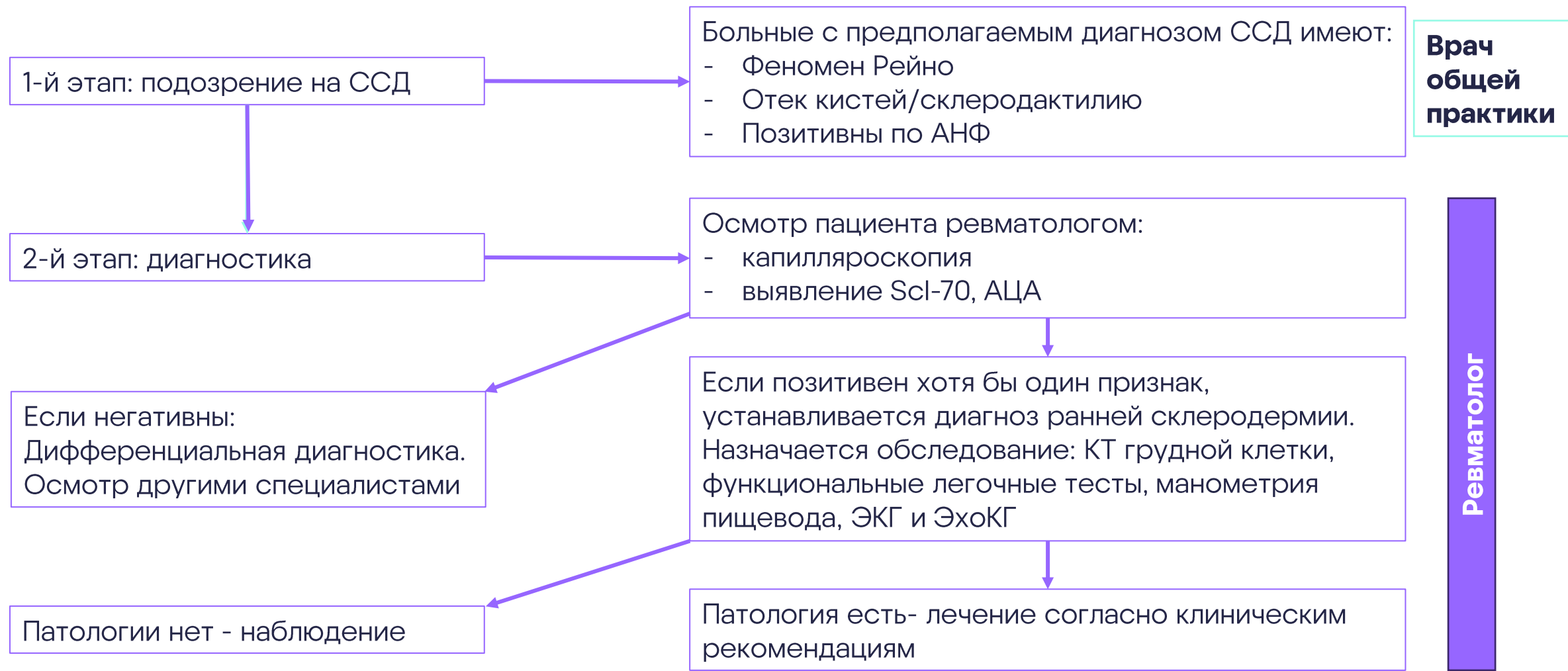
Очень ранняя (или доклиническая), когда у больного с феноменом Рейно выявляют позитивный АНФ ($> 1:160$ (непрямая реакция иммунофлюоресценции)) и/или «склеродермические» аутоантитела, а также склеродермический тип изменений при капилляроскопии;

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.

Алгоритм ранней диагностики ССД



Клинические рекомендации по лечению ССД. EULAR 2023

Сосудистые поражения

Синдром Рейно

Дигитальные язвы

Легочная гипертензия

Фиброз

Фиброз кожи

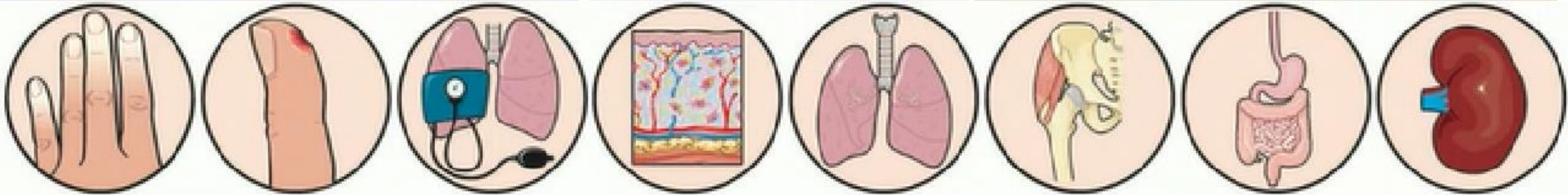
Интерстициальное заболевание легких

Висцериты

Скелетно-мышечные симптомы

Поражение ЖКТ

Почечный криз



A

БКК иФДЭ5	иФДЭ5 БОЗЕНТАН ИЛЛОПРОСТ	иФДЭ5 АРЭ ИЛЛОПРОСТ	РИТУКСИМАБ МЕТОТРЕКСАТ	РИТУКСИМАБ ММФ ЦФ НИНТЕДАНИБ			
		РИОЦИГУАТ СЕЛЕКСИПАГ	ММФ	ТЦЗ		ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ	НЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ иАПФ для профилактики
		не назначать варфарин	ТЦЗ			ПРОКИНЕТИКИ	иАПФ
					МЕТОТРЕКСАТ	АНТИБИОТИКИ	

B

C

D

БКК – блокаторы кальциевых каналов, иФДЭ5 – ингибиторы фосфодиэстеразы-5, АРЭ — антагонисты рецепторов эндотелина, ММФ – микофенолата мофетил, ТЦЗ – тоцилизумаб, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЦФ - циклофосфамид

Клинические рекомендации по лечению ССД. EULAR 2023

Фиброз кожи и лёгких

Фиброз кожи



Интерстициальное заболевание легких

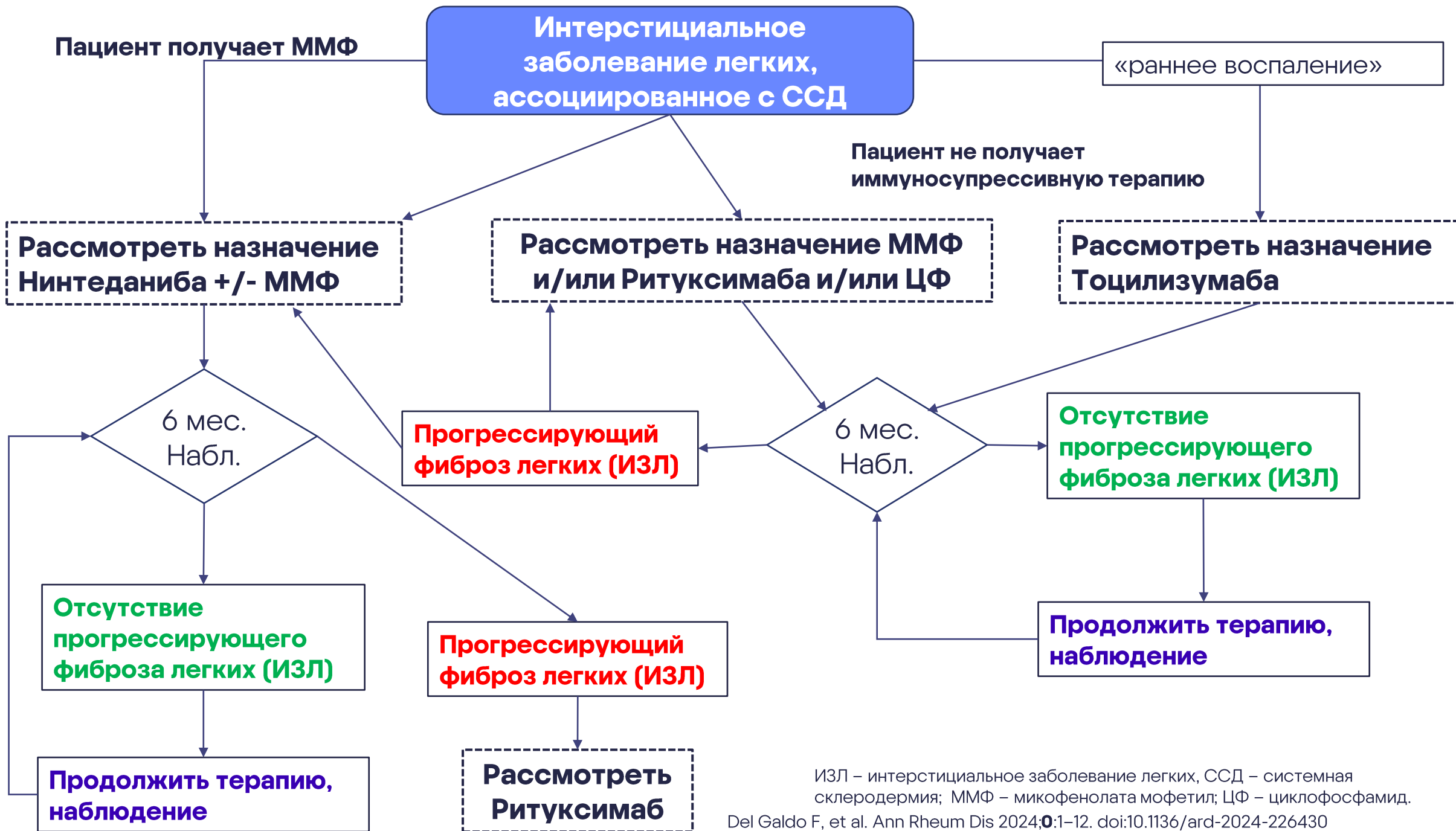


A	Ауто-ТГСК Ритуксимаб Метотрексат	Ауто-ТГСК Ритуксимаб Микофенолата мофетил Циклофосфан Нинтеданиб
	Микофенолата мофетил	тоцилизумаб
	тоцилизумаб	

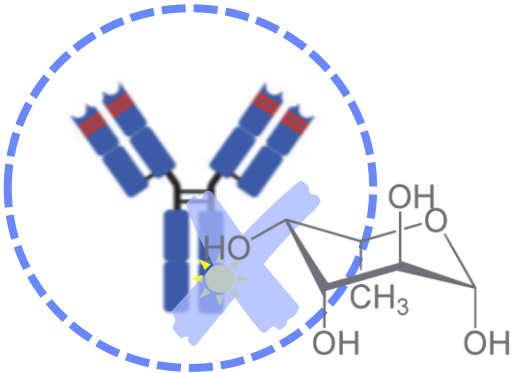
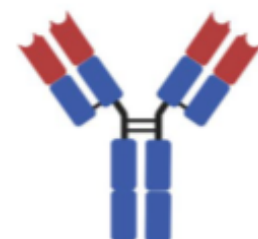
Поражение кожи
Метотрексат (1B[§]), микофенолата мофетил (1B) и/или ритуксимаб* (1A) следует назначать для лечения кожного фиброза при ССД
Тоцилизумаб* (1C) может быть назначен для лечения кожного фиброза при ранней диффузной ССД с признаками воспаления

Интерстициальное заболевание легких, ассоциированное с ССД (ИЗЛ-ССД)
Микофенолата мофетил (1A), циклофосфамид (1A) или ритуксимаб* (1A) следует назначать для лечения ИЗЛ-ССД
Нинтеданиб следует назначать в монотерапии или в комбинации с микофенолатом мофетил
Тоцилизумаб* (1B) следует назначать для лечения ИЗЛ-ССД

*Препарат не зарегистрирован в РФ для лечения ССД
Ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
§ уровень доказательности и сила рекомендации



Anti-B-клеточная (anti-CD20) терапия в ССД



Параметр сравнения	Ритуксимаб	Дивозилимаб* (ИВЛИЗИ®)
Антитела	Химерное	Гуманизированное
Степень гуманизации	65%	90%
Fc - фрагмент	Не модифицирован	Модификация профиля гликозилирования (низкое содержание фукозы)
Способ применения и дозы	Off-label 2000 - 1000 мг в\в 1 раз в 6-12 месяцев	500 мг в\в 1 раз в 6 месяцев

Эффективность препаратов в отношении фиброза кожи при ССД

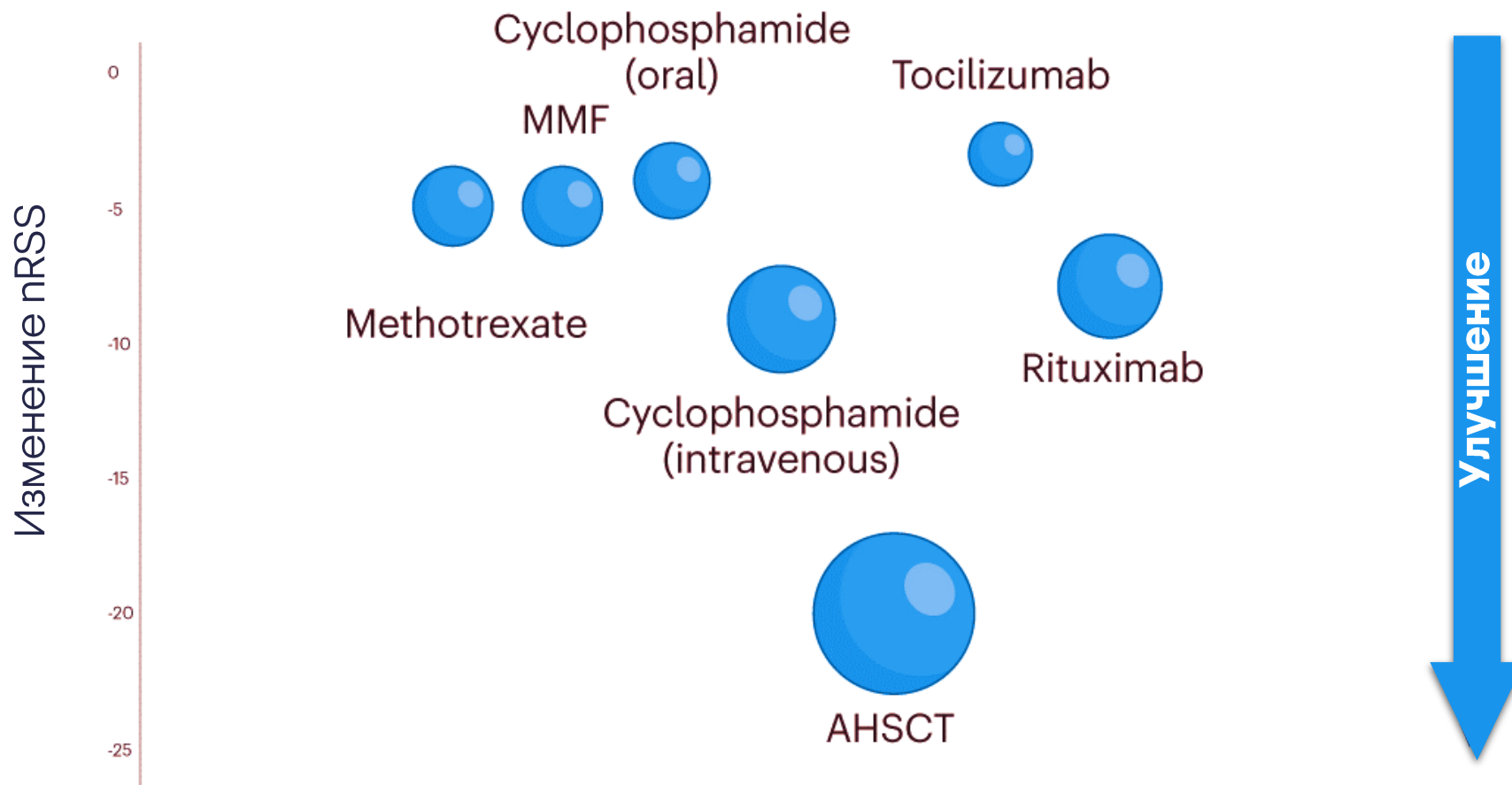


Диаграмма иллюстрирует влияние иммуносупрессивной терапии на кожу при системной склеродермии (ССД). Изменение балла модифицированного кожного счета по Роднан (mRSS) измеряется по шкале от 0 до 51 баллов. Размер каждой окружности отражает данные по эффективности для каждого препарата (с учетом значения показателя и стандартного отклонения), отражая изменение балла mRSS от исходного на фоне лечения от наименьшего (тоцилизумаб) к наибольшему (аутологичная трансплантация стволовых клеток)



Rheumatology, 2024, **63**, 2956–2975

<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keae394>

Advance access publication 11 September 2024

BSR Guidelines



British Society for
Rheumatology

RHEUMATOLOGY

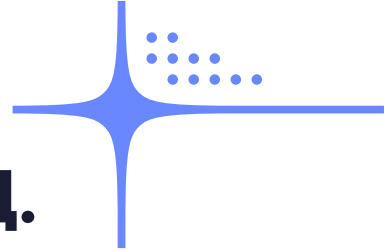
OXFORD

BSR Guidelines

The 2024 British Society for Rheumatology guideline for management of systemic sclerosis

Christopher P. Denton ^{1,*}, Enrico De Lorenzis ², Elen Roblin³, Nina Goldman¹,
Begonya Alcacer-Pitarch ², Emma Blamont⁴, Maya H. Buch ⁵, Maresa Carulli⁶, Caroline Cotton⁷,
Francesco Del Galdo ², Emma Derrett-Smith⁸, Karen Douglas⁹, Sue Farrington⁴, Kim Fligelstone³,
Luke Gompels¹⁰, Bridget Griffiths¹¹, Ariane Herrick ⁵, Michael Hughes⁵, Clare Pain ¹²,
Georgina Pantano¹³, John D. Pauling ¹⁴, Athiveeraramapandian Prabu⁸, Nuala O'Donoghue¹⁵,
Elisabetta A. Renzoni¹⁶, Jeremy Royle¹⁷, Muditha Samaranayaka¹⁸, Julia Spierings¹⁹, Aoife Tynan³,
Louise Warburton²⁰, Voon H. Ong ¹

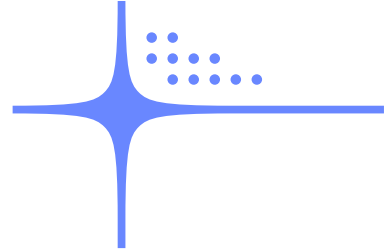
BSR Guidelines (2024г.): Лечение интерстициальной болезни легких при ССЦ-ИВЛД.



Интерстициальная болезнь легких (фиброз легких). Лечение: на момент публикации последнего руководства BSR Guidelines, только циклофосфамид был доказан при лечении ССЦ-ИВЛД. Исследование SLSII показало, что микофенолата мофетил был одинаково эффективен в сравнении с циклофосфамидом, но значительно лучше по переносимости. Его можно рекомендовать как препарат первой линии.

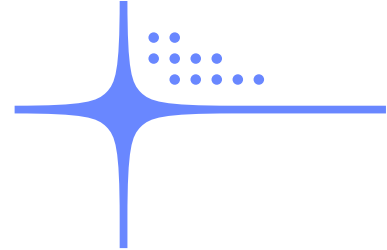
Нинтеданиб получил одобрение в результате продолжительной оценки медицинских технологий NICE, где прогрессирующий фиброз легких в течение предыдущих 24 месяцев, определяется снижение FVC не менее чем на 10% или снижение FVC от 5 до 10% и ухудшение симптомов или КТ-признаков.

Тоцилизумаб (биологический препарат, блокирующий рецепторы интерлейкина-6). Ритуксимаб также был изучен в небольшом РКИ, посвященном SSc (DESIREs), и в более крупном исследовании, включавшем SSc-ILD, смешанные заболевания соединительной ткани и миозит-ассоциированную ИЛД (RECITAL), было обнаружено благоприятное воздействие на функцию легких и симптоматику. В недавнем исследовании было высказано предположение, что ритуксимаб в сочетании с ММФ может превосходить по эффективности только ММФ в смешанной когорте больных NSIP.



Выводы

- 1. Системная склеродермия – полиорганное заболевание, сопровождающееся активным фиброобразованием.**
- 2. Интерстициальные заболевания легких, ассоциированное с ССД является частой причиной смерти пациентов (35% случаев).**
- 3. Мультидисциплинарный подход (ревматолог, пульмонолог, рентгенолог) необходим для постановки диагноза и обсуждений рекомендаций по лечению.**
- 4. Антифибротическая терапия (нинтеданиб), иммуносупрессивная (циклофосфамид, микофенолата мофетил), биологические препараты, блокирующие рецепторы интерлейкина-6 (тоцилизумаб, ритуксимаб) эффективны при прогрессирующем интерстициальном процессе легких у больных ССД.**



**БЛАГОДАРИМ
ЗА ВНИМАНИЕ!**