



# **ДИФФУЗНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

Доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии  
к.м.н. С.И. Щаднева

Диффузные  
заболевания  
соединительной  
ткани (ДЗСТ)

Это группа заболеваний,  
характеризующихся  
системным  
иммуновоспалительным  
поражением  
соединительной ткани и  
ее производных.

ДЗСТ объединяют  
достаточно большое  
число заболеваний.

## **Диффузные заболевания соединительной ткани**

- Системная красная волчанка (СКВ)
- Системная склеродермия (ССД)
- Дерматомиозит (ДМ)
- Полимиозит (ПМ)
- Диффузный фасциит (ДФ)
- Синдром Шегрена
- Перекрестный синдром
- Рецидивирующий полихондрит
- Антифосфолипидный синдром

## **Диффузные заболевания соединительной ткани**

◦ общность патогенеза (нарушение иммунного гомеостаза в виде неконтролируемой выработки аутоантител и образования иммунных комплексов антиген-антитело, с последующим развитием тяжелой воспалительной реакции (особенно в микроциркуляторном русле, почках, суставах и пр.),

◦ сходство морфологических изменений (фибриноидное изменение основного вещества соединительной ткани, васкулиты, лимфоидные и плазмноклеточные инфильтраты и пр.);

◦ многосистемность поражения (кожи, суставов, серозных оболочек, почек, сердца, легких);

◦ лечебный эффект иммуносупрессорных средств (глюкокортикоидов (ГК), цитостатиков).

# Системная красная волчанка

Это хроническое полисиндромное заболевание преимущественно молодых женщин и девушек, развивающееся на фоне генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, приводящего к неконтролируемой продукции антител к собственным клеткам и их компонентам. (Насонова В.А.)

Это аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, патогенез которого заключается в нарушениях иммунорегуляции, вызывающих гиперпродукцию широкого спектра органонеспецифических аутоантител к различным компонентам ядра и иммунных комплексов, что приводит к иммуновоспалительному повреждению тканей и нарушению функции внутренних органов.

- Встречается во всех географических зонах.
- Распространенность составляет 50–250 случаев на 100 тыс. населения.
- Около 80-90% заболевших составляют женщины.
- Пик дебюта приходится на второе-третье десятилетие жизни.
- Более 70% людей заболевают в возрасте от 14 до 40 лет.

## Системная красная волчанка

- Мультифакторная концепция (наследственная, иммунологическая, факторы окружающей среды):
- вирусы
- другие инфекционные агенты
- УФО
- лекарства
- кремниевая пыль (особенно у мужчин)
- курение

## **Этиология СКВ**

## Классификация СКВ

◦ *Острое течение* заболевания: быстрое развитие мультиорганных проявлений, включая поражение почек и ЦНС, и высокая иммунологическая активность.

◦ *Подострое течение*: полиорганная симптоматика развивается в течение 2-3 лет с момента появления первых симптомов, в дебюте чаще поражение кожи и суставов, заболевание протекает волнообразно, с периодическими обострениями.

◦ *Первично-хронический вариант* течения: множественные органические поражения появляются к 5-10 году болезни (дискоидные высыпания, синдром Рейно, артрит, гематологические нарушения). Часто наблюдается при сочетании СКВ и вторичного антифосфолипидного синдрома (АФС).



## Клинические симптомы: СКВ может проявляться разнообразными симптомами

Система	Симптомы
Общие	Утомляемость, лихорадка (в отсутствие инфекции), потеря веса
<b>Костно-мышечная</b>	Артриты, боль в суставах, миозиты
<b>Кожа</b>	Сыпь в виде «бабочки», фотосенсибилизация, поражение слизистых оболочек, алопеция, феномен Рейно, пурпура, крапивница, васкулит
<b>Почки</b>	Гематурия, протеинурия, цилиндрурия, нефротический синдром
ЖКТ	Тошнота, рвота, боли в животе
<b>Легкие</b>	Плеврит, легочная гипертензия, поражение легочной паренхимы
<b>Сердце</b>	Перикардит, эндокардит, миокардит
<b>Ретикуло-эндотелиальная</b>	Лимфаденопатия, спленомегалия, гепатомегалия
<b>Кроветворение</b>	Анемия, тромбоцито- и лейкопения
<b>ЦНС и ПНС</b>	Психоз, судороги, синдром органического поражения мозга, поперечный миелит, черепно-мозговые невропатии, периферической невропатии

**Причин  
ы  
смерти  
больных  
СКВ**

Инфекции

Волчаночный нефрит,  
почечная  
недостаточность, ее  
осложнения

Поражение сердечно-  
сосудистой системы

Поражение ЦНС

## Диагностические критерии СКВ SLICC (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics), 2012

### ◦ 1. Острое, активное поражение кожи:

- сыпь на скулах (не учитываются дискоидные высыпания)
- буллезные высыпания
- токсический эпидермальный некроз как вариант СКВ
- макулопапулезная сыпь
- фотосенсибилизация:
  - — кожная сыпь, возникающая в результате реакции на солнечный свет, или
  - — подострая кожная волчанка (неиндурированные псориазоформные и/или круговые полициклические повреждения, которые проходят без образования рубцов, но с возможной поствоспалительной депигментацией или телеангиэктазиями)

### ◦ 2. Хроническая кожная волчанка:

- классическая дискоидная сыпь локализованная (выше шеи) или генерализованная (выше и ниже шеи)
- гипертрофические (бородавчатые) поражения кожи
- панникулит
- поражение слизистых оболочек
- отечные эритематозные бляшки на туловище
- капилляриты (красная волчанка обморожения (Гатчинсона), проявляющаяся поражением кончиков пальцев, ушных раковин, пяточных и икроножных областей)
- дискоидная красная волчанка по типу красного плоского лишая, или overlap

◦

## Диагностические критерии СКВ SLICC (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics), 2012

- **3. Язвы слизистых оболочек** (при отсутствии следующих причин, таких как васкулит, болезнь Бехчета, инфекция вируса герпеса, воспалительные заболевания кишечника, реактивный артрит и употребление кислых пищевых продуктов):
  - • ротовой полости (неба, щек, языка)
  - • носовой полости
- **4. Нерубцовая алопеция** — диффузное истончение волос или повышенная хрупкость волос с видимыми обломанными участками (при отсутствии следующих причин, таких как очаговая алопеция, лекарственная, вследствие дефицита железа, и андрогенная)
- **5. Артрит:**
  - • синовит с вовлечением 2 или более суставов, характеризующийся отеком или выпотом, или
  - • болезненность 2 или более суставов и утренняя скованность по крайней мере 30 мин
- **6. Серозит:**
  - • типичный плеврит в течение более чем 1 дня, или плевральный выпот, или шум трения плевры
  - • типичная перикардиальная боль (боль в положении лежа, купируемая в положении сидя с наклоном вперед) в течение более чем 1 дня, или перикардиальный выпот, или шум трения перикарда, или ЭКГ-признаки перикардита
  - • при отсутствии следующих причин, таких как инфекция, уремия и перикардит Дресслера
  -

## Диагностические критерии СКВ SLICC (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics), 2012

### ◦ **7. Поражение почек:**

- • соотношение уровня белок/креатинин (или суточная протеинурия) в моче более 500 мг белка за 24 ч или
- • эритроциты в моче 5 или более, или цилиндры в моче 5 или более

### ◦ **8. Нейропсихические поражения:**

- • эпилептический приступ
- • психоз
- • моно-/полиневрит (при отсутствии других причин, таких как первичный васкулит)
- • миелит
- • патология черепно-мозговых нервов / периферическая нейропатия (при отсутствии других причин, таких как первичный васкулит, инфекции и сахарный диабет)
- • острое нарушение сознания (при отсутствии других причин, в том числе токсических/метаболических, уремии, лекарственных)

### ◦ **9. Гемолитическая анемия**

- **10. Лейкопения**  $< 4,0 \times 10^9/\text{л}$  по крайней мере один раз (при отсутствии других причин, таких как синдром Фелти, лекарственные и портальная гипертензия), или лимфопения  $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$  по крайней мере один раз (при отсутствии других причин, таких как прием глюкокортикоидов, лекарства, инфекция)
- **11. Тромбоцитопения**  $< 100 \times 10^9/\text{л}$  по крайней мере один раз (при отсутствии других причин, таких как лекарства, портальная гипертензия и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура)

## Диагностические критерии СКВ SLICC (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics), 2012

- 
- **Иммунологические критерии**
- **1. АНФ** выше уровня диапазона референс-лаборатории
- **2. АТ к двуспиральной ДНК** выше уровня диапазона референс-лаборатории (или > 2-кратного увеличения методом ELISA)
- **3. Наличие Anti-Sm** (АТ к ядерному антигену Sm)
- **4. аФЛ** положительные, определенные любым из следующих способов:
  - • положительный волчаночный антикоагулянт
  - • ложноположительная реакция Вассермана
  - • средний или высокий титр АТ к кардиолипину уровня IgA, IgG или IgM
  - • положительный результат теста на анти-2-гликопротеин I (IgA, IgG или IgM)
- **5. Низкий комплемент**
  - • низкий C3, C4, или
  - • низкий CH50
- **6. Положительная реакция Кумбса** при отсутствии гемолитической анемии
- *Для установления диагноза СКВ должно быть не менее 4 критериев, один из которых должен быть иммунологическим.*

## Поражение кожи при СКВ

- У 85-90% больных, у 20-25% возникает в дебюте (начальный синдром), ассоциируется с высокой активностью СКВ

- Специфические изменения кожи при СКВ:

дискоидная КВ, центробежная эритема, диссеминированная КВ, фотосенсибилизация, люпус-хейлит, капилляриты ладоней и стоп, энантемы и стоматит

- Неспецифические изменения:

алопеция, буллезные, узловатые, уртикарные, геморрагические высыпания, сетчатое ливедо, сухость кожи, деформации и ломкость ногтей, телеангиэктазии.



## Поражение опорно-двигательного аппарата при СКВ

- **Артралгии** - у 100% больных при СКВ, чаще кратковременный, мигрирующий характер
- **Артриты** - при высокой активности, симметричное поражение, быстрая динамика на фоне адекватной терапии
- **Связочный аппарат** - тендиниты, тендовагиниты (преходящие сгибательные контрактуры, у некоторых - фиброзирующий тендинит (в 5%))
- **Уменьшение прочности сухожилий** (разрывы), деформация кисти (ревматоидоподобная кисть или артрит Жаку)
- **Асептические некрозы костей** - головка бедренной кости в 25%
- **Поражения мышц** - миалгии у 35-45% больных, истинный миозит встречается редко



## Поражение легких при СКВ

- Плеврит – у 50-80% больных, чаще двусторонний на фоне активности заболевания, необходимо исключать туберкулез
- ТЭЛА, легочная гипертензия – в рамках вторичного АФС
- На фоне лечения СКВ могут быть пневмонии, кандидоз, туберкулез, пневмоцистные пневмонии, инфекционные заболевания

## Поражение сердечно-сосудистой системы при СКВ

- Перикардит
- **Миокардит** – при высокой активности, может быть диффузный миокардит с развитием АВ-блокад
- **Эндокардит** (чаще поражение митрального клапана, редко гемодинамически значимые пороки)
- **Поражение коронарных артерий** (причина смерти в 5-10%), связано с активностью СКВ, атеросклерозом, АФС
- **Синдром Рейно** – показатель доброкачественного течения болезни в целом

## **Поражение желудочно-кишечного тракта при СКВ**

- Диспепсия (50%)
- Болевой синдром
- «Абдоминальный криз»
- Асцит
- Периспленит
- Перигепатит
- Редко острый панкреатит
- Гепатоспленомегалия
- Люпус-гепатит (редко)

## Поражение почек при СКВ

◦ Волчаночный нефрит (ВН):

Быстропрогрессирующий ВН – 12%

Нефрит с нефротическим синдромом – 40%

Нефрит с активным мочевым осадком – 33%

Нефрит с минимальным мочевым синдромом – 15%

◦ Протеинурия более 1 г/сут

◦ Эритроцитурия более 10000 в 1 мл

◦ Цилиндры гиалиновые и зернистые более 250 в 1 мл

◦ Увеличение креатинина

◦ Снижение клубочковой фильтрации

# Поражение ЦНС при СКВ

**Диффузное поражение**  
(выработка антител к  
клеткам нервной ткани):

Головная боль (мигрень),  
генерализованные  
судорожные припадки,  
асептический менингит,  
психические  
расстройства,  
другие поражения  
головного мозга,  
кома

**Очаговое поражение** (окклюзия  
сосудов, повышение титра  
антифосфолипидных антител):

Нарушение мозгового  
кровообращения  
Локальные судорожные  
припадки,  
двигательные  
нарушения (хорея),  
поперечный миелит  
(грозное осложнение)

## Лабораторные нарушения при СКВ

- Анемия, лейкопения, тромбоцитопения, лимфоцитопения, увеличение СОЭ, увеличение СРБ, гипергаммаглобулинемия
- Антинуклеарный фактор (АНФ)
- Антиядерные антитела:
  - антитела к двуспиральной ДНК (dsDNK) – у 50%,
  - антитела к односпиральной ДНК – у 60-70%,
  - антитела к гистону (у 70%),
  - антитела к Sm-антигену (у 30-40%),
  - антитела к Ro (SSA) – у 30-40%,
  - La (SSB) – у 15%,
- ложноположительная RW, антифосфолипидные антитела, снижение уровня комплемента и его компонентов,

*LE-клетки, увеличение ЦИК, РФ – клиническое значение не велико*

## **LE-КЛЕТКИ при различных заболеваниях**

- СКВ - 70-80%
- Лекарственная волчанка - 70-80%
- Дискоидная красная волчанка - 20%
- Хронический активный гепатит - 15%
- РА, синдром Шегрена - 5-15%
- У здоровых могут быть - до 5%
  
- *Антитела к ДНК - 60%, наиболее специфичны, титр коррелирует с высокой активностью, может быть предиктором обострения СКВ.*

## **Препараты, которые могут вызвать волчаночно-подобный синдром**

- Новокаинамид
- Гидралазин
- Метилдопа
- Изониазид
- Противосудорожные препараты
- Бета-адреноблокаторы
- Сульфасалазин
- Контрацептивы
- Д-пеницилламин



## Оценка активности СКВ

Степень активности	Клинические проявления
Высокая активность (III степень)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Высокая лихорадка</li> <li>• Выраженные изменения со стороны внутренних органов (нефрит с нефротическим синдромом, эндомиокардит, экссудативный перикардит и/или плеврит); тяжелое поражение ЦНС, кожи (дерматит), опорно-двигательного аппарата (острый полиартрит и/или полимиозит)</li> <li>• СОЭ более 45 мм/ч</li> <li>• АНФ и АТ к ДНК — в высоком титре</li> <li>• Значительное снижение общей гемолитической активности комплемента и его компонентов С3, С4</li> <li>• «Волчаночный криз»: функциональная недостаточность какого-либо органа на фоне чрезмерно высокой активности патологического процесса</li> </ul>
Умеренная активность (II степень)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лихорадка обычно субфебрильная</li> <li>• Полиартралгии или полиартрит</li> <li>• Дерматит</li> <li>• Умеренная реакция со стороны серозных оболочек</li> <li>• Нефрит без нефротического синдрома и нарушения почечных функций</li> <li>• СОЭ повышена в пределах 25–45 мм/ч</li> <li>• АНФ, АТ к ДНК, ЦИК — в умеренном титре</li> </ul>
Низкая активность (I степень)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Общее состояние пациента обычно не нарушено</li> <li>• Лабораторные показатели изменены мало</li> <li>• Признаки поражения внутренних органов определяются только при комплексном инструментальном обследовании</li> <li>• Неяркие проявления кожного и суставного синдромов</li> </ul>
Ремиссия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие у пациента клинических и лабораторных признаков активности процесса</li> </ul>

## **Цели терапии больных СКВ**

1. Достижение клинико-лабораторной ремиссии
2. Предотвращение поражения жизненно-важных органов
3. Профилактика осложнений
4. Улучшение качества жизни

## **Препараты для лечения СКВ**

- Глюкокортикоиды – основной метод лечения
- Цитостатические иммунодепрессанты – при поражении почек и ЦНС
- Аминохинолиновые производные – всем больным при отсутствии противопоказаний
- НПВП - симптоматические

## **Гидроксихлорохин (плаквенил) при СКВ**

- Профилактический эффект в отношении развития тромбозов
- Увеличение болевого порога у больных СКВ с артритом и фибромиалгией
- Влияние на лекарственную резистентность
- Стероид-сберегающее действие
- Гиполипидемическое действие
- Фотопротективное действие
- Антитромботическое действие
- Антиоксидантное действие

## Глюкокортикоиды при СКВ

◦ В какой дозе?

1 степень активности - 15-20 мг/сут

2 степень активности - 30-40 мг/сут

3 степень активности - 40-100 мг/сут (1 мг/кг массы тела), не более 60 мг/сут - рациональная доза

◦ Подавляющая доза - как долго?

*До снижения клинико-лабораторных параметров активности, не менее 1 месяца, при поражении почек, ЦНС - 2-3 месяца (до 6 месяцев)*

◦ Как снижать глюкокортикоиды?

60 мг/сут - 2 месяца, через 6 месяцев - до 30 мг/сут, через 12 месяцев - до 15 мг/сут, через 24 месяца - до 10 мг/сут

*Идеальная поддерживающая доза - 5-10 мг/сут*

## Причины неэффективности ГК при СКВ

- Нерегулярный прием
- Неадекватная доза
- Позднее начало лечения
- Тяжелая иммунокомплексная патология
- Индивидуальная резистентность

## **СКВ с невысокой степенью активности**

- низкие дозы ГК (20-25 мг в сутки) и/или аминохинолиновые препараты (ГХ (плаквенил) 200-400 мг в сутки).
- НПВП используются в течение короткого времени и только у пациентов с низкой степенью вероятности развития побочных эффектов.
- При недостаточной эффективности ГК или с целью уменьшения дозы возможно назначение цитостатиков (азатиоприн, мофетила микофенолат (ММФ) или метотрексат).
- Пульс-терапия (инфузии 6-метилпреднизолона 3 дня по 500-1000 мг) применяется в случаях торпидного течения.
- При поражении ЦНС могут назначаться седативные, противосудорожные и психотропные препараты.

## СКВ с высокой степенью активности

- без клинических признаков активного волчаночного нефрита и поражения ЦНС рекомендуется **применение генно-инженерной терапии (Белимумаб)** по 10 мг/кг ежемесячно.
- С тяжелыми поражениями внутренних органов ГК назначаются в высоких (подавляющих) дозах (40-60 мг или 0,5-1,0 мг/кг веса).
- При критических ситуациях или неэффективности назначения преднизолона внутрь применяется **пульс-терапия 6-метилпреднизолоном** 3 дня подряд по 15-20 мг/кг).



## **Показания к назначению цитостатиков при СКВ**

- Высокая активность процесса и быстро прогрессирующее течение
- Активные формы нефрита
- Диффузное поражение ЦНС
- Недостаточная эффективность ГК
- Необходимость снижения подавляющей и поддерживающей дозы преднизолона

## Цитостатики для лечения СКВ

- Циклофосфан - пульс-терапия в сочетании с метилпреднизолоном (общая доза ЦФ не более 30 г):

Первые 2 месяца - 2 г ежемесячно,

3-12 месяцев - 1 г ежемесячно,

12-24 месяцев - 400-800 мг ежемесячно, далее - отмена циклофосфана, назначение азатиоприна или мофетила микофеналата

- Азатиоприн - 50-200 мг/сут
- Хлорбутин - 4-8 мг/сут
- Метотрексат 7,5-15 мг/неделю

Это аутоиммунное заболевание соединительной ткани с поражением кожи, сосудов, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов (легких, сердца, почек, желудочно-кишечного тракта), в основе которого лежат нарушения микроциркуляции, воспаление и генерализованный фиброз.

**Патогенез:**

1. Гиперфункция фибробластов с повышенной выработкой коллагена и усилением фибриллообразования.
2. Нарушение микроциркуляции → синдром Рейно

Нарушения микроциркуляции обусловлены как поражением сосудистой стенки, так и изменением внутрисосудистых, плазменных и клеточных свойств крови.

3. Развитие синдрома Рейно, включая его эквивалент в легких и почках, распространенных трофических, ишемических и некротических изменений в различных органах и тканях.

## Системная склеродерми я

- Распространенность составляет 30–300 случаев на 1 млн населения.
- Женщины болеют в 5–7 раз чаще, чем мужчины.
- Начало заболевания возможно в любом возрасте, но чаще от 30 до 60 лет.
- Встречаются семейные случаи ССД.

## **Системная склеродерми я**

## Клинические формы системной склеродермии

- **Диффузная ССД** (имеет острое начало и быстро прогрессирующее течение, в дебюте часто артрит, миозит, лихорадка и значительная потеря массы тела, рано вовлекаются жизненно важные органы (сердце, легкие, почки, ЖКТ), характерно обнаружение АТ к топоизомеразе I (Scl-70), пятилетняя выживаемость 50-60%);
- **Лимитированная ССД** (проявляется феноменом Рейно, поражение кожи появляется в среднем через 5 лет от начала феномена Рейно, преобладают ишемические сосудистые расстройства на пальцах, склеротическое поражение внутренних органов выражено умеренно, характерно обнаружение антицентромерных АТ, течение медленно прогрессирующее и относительно доброкачественное, пятилетняя выживаемость 85-90%);
- **ССД без склеродермы или висцеральная форма** (имеются все характерные проявления, кроме уплотнения кожи, часто феномен Рейно, фиброзирующий процесс в легких, поражение сердца);
- **Ювенильная ССД** (у детей реже феномен Рейно и поражение внутренних органов, часто линейное или очаговое поражение кожи, или гемиформы, около 10% заболевают в детском возрасте, прогноз более благоприятный у заболевших в возрасте до 16 лет);
- **Перекрестная форма** (overlap-синдром) (у больного ССД одновременно имеются признаки другого ревматического заболевания (РА, ДМ/ПМ, СКВ и др.);

## Течение системной склеродермии

- **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, ЖКТ));
- **Подострое, умеренно прогрессирующее** (с признаками иммунного воспаления (плотным отеком кожи, миозитом, артритом), нередко перекрестные формы);
- **Хроническое, медленно прогрессирующее** (преобладание сосудистой патологии с нарастанием периферических ишемических расстройств (язвы, некрозы), умеренных кожных проявлений (склеродактилия, «склеродермическое» лицо) и висцеральной патологии (поражение ЖКТ, ИПЛ, легочная артериальная гипертензия (ЛАГ))).

## Стадии системной склеродермии

- **Очень ранняя (доклиническая):** у больного с феноменом Рейно выявляется АНФ и/или «склеродермические» аутоантитела (антицентромерные АТ (10-20%), Scl-70 (20-30%) и АТ к полимеразе III рибонуклеиновой кислоты (РНК) (4-6%)) и склеродермический тип изменений при капилляроскопии; обычно больной имеет только один тип аутоантител, не меняющийся в процессе развития болезни;
- **I (начальная):** кроме феномена Рейно выявляют 1-3 клинически очевидных локализации болезни: отек кистей или склеродактилия, гипотония пищевода, телеангиэктазии, дигитальные рубчики и др.;
- **II стадия развернутых клинических проявлений,** отражающих системный характер процесса: индурация, контрактуры, поливисцеральная патология (легкие, сердце, желудочно-кишечный тракт, реже — почки), сосудисто-трофические нарушения (синдром Рейно, изъязвления);
- **III (терминальная):** развитие необратимой недостаточности внутренних органов.

## Активность системной склеродермии

Степень активности	Признаки
I степень (низкая)	Преимущественно функциональные, дистрофические и склеротические изменения различной локализации, сосудистые расстройства.
II степень (умеренная)	Фиброзные изменения различной локализации с преобладанием пролиферации: индурация кожи, индуративно-пролиферативный полиартрит, адгезивный плеврит, кардиосклероз, склеродермический эзофагит, дуоденит, субклиническая нефропатия и др.
III степень (высокая)	Преобладают экссудативные, острые и подострые, интерстициальные и сосудистые проявления в виде плотного отека (индурации) 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.



## Осложнения системной склеродермии

- Выраженный феномен Рейно – дигитальные язвы, некрозы;
- Инфицирование кожных язв, развитие остеомиелита;
- Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмии, ХСН, внезапная смерть;
- Легочный фиброз, ЛАГ – дыхательная недостаточность;
- Со стороны ЖКТ: стриктуры нижней трети пищевода, аноректальная недостаточность – недержание кала (редко);
- ХБП (редко);
- Туннельные синдромы – запястного канала, сдавления локтевого, большеберцового нервов (редко).

# Клинические проявления системной склеродермии

1. Синдром Рейно
2. Кожный синдром
3. Суставной синдром
4. Мышечный синдром
5. Поражение ЖКТ
6. Поражение легких - у 70%
7. Легочная гипертензия - у 10%
8. Поражение сердца
9. Поражение почек - более чем у 80%
10. Поражение нервной системы

# Системная склеродермия



**Синдром Рейно:** вазоспастические нарушения кистей, стоп, в области губ, части лица, кончика языка, мигренеобразные головные боли, висцеральная локализация вазоспастических нарушений в легких, сердце, почках и др.

## Поражение кожи при системной склеродермии

- Маскообразность лица
- Склеродактилия
- Выраженные трофические нарушения (изъязвление, гнойники, деформация ногтей, облысение)
- Гиперпигментация с участками гипопигментации
- Телеангиэктазии
- Поражение слизистых оболочек (хронический конъюнктивит, атрофический ринит, стоматит, фарингит)



## Суставной синдром при системной склеродермии

- Один из начальных признаков заболевания
- Полиартралгии
- Ревматоидоподобный артрит
- Фиброзно-индуративные изменения и периартрит с развитием контрактур
- Остеолиз ногтевых фаланг



## **Поражение скелетных мышц при системной склеродермии**

- 1) фиброзный интерстициальный миозит или миопатия с разрастанием соединительной ткани и атрофией собственно мышечных волокон
- 2) полимиозит с дегенеративно-некротическими изменениями в мышечных волокнах и последующим склерозом

Кальциноз мягких тканей

## **Поражение пищеварительного тракта при системной склеродермии**

Наблюдается в 60-70% случаев

- Картина своеобразного эзофагита:

Дисфагия, диффузное расширение пищевода, сужение в нижней трети, ослабление перистальтики и ригидность стенок, явления рефлюкс-эзофагита, возможно развитие пептических язв, стриктур, грыжи пищеводного отверстия

- Упорные запоры

## **Поражение органов дыхания при системной склеродермии**

Наблюдается у 70% больных

- Развитие фиброзирующего альвеолита и диффузного пневмофиброза с преимущественной локализацией в базальных отделах легких
- Наличие спаечного процесса и утолщения плевры



## Поражение сердца при системной склеродермии

*Является ведущим висцеральным признаком как по частоте, так и по значимости. Это основная причина смерти больных ССД.*

- В основе кардиальной патологии – процессы фиброзирования наряду с поражением мелких сосудов и нарушением микроциркуляции (при интактных коронарных артериях), развитие зон ишемии и некоронарогенного кардиосклероза.
- Нередко – увеличение сердца, нарушения ритма и проводимости, снижение сократительной функции миокарда, иногда инфарктоподобные изменения на ЭКГ.

### Диагностика:

- Суточное мониторирование ЭКГ
- Эхокардиография
- Вентрикулография
- Сцинтиграфия миокарда (выявление дефектов перфузии, в том числе и при нормальной ЭКГ)

# Поражение почек при системной склеродермии

Клинически выявляется у 1/3 больных

- Острая нефропатия (истинная склеродермическая почка) - бурное развитие почечной недостаточности вследствие генерализованного поражения сосудов почек с возникновением кортикальных некрозов - нарастающая протеинурия, изменения в осадке мочи, олигурия, нередко артериальная гипертензия, ретинопатия, энцефалопатия.
- Хроническая нефропатия, протекающая субклинически (функциональные нарушения) или с умеренной лабораторной и клинической симптоматикой гломерулонефрита.

## Серологические маркеры ССД

- Специфические для ССД анти-Scl-70 (характеризуют острое течение и диффузную форму ССД) и антицентромерные антитела (преимущественно при лимитированной форме ССД)
- Увеличение фактора Виллебранда, эндотелина, молекул адгезии, интерлейкина-2, гипергаммаглобулинемия
- Предикторы неблагоприятного течения ССД:
  - Диффузная форма ССД
  - Возраст начала болезни более 45 лет
  - Мужской пол
  - Фиброз легких, легочная гипертензия, аритмия, поражение почек в первые 3 года
  - Анемия, высокая СОЭ, протеинурия в начале болезни

## Классификационные критерии ССД ACR-EULAR 2013 г.

Параметры	Варианты признаков	Баллы
1. Проксимальная склеродерма: симметричное уплотнение и утолщение (индурация) кожи обеих рук выше пястно-фаланговых суставов		9
2. Утолщение кожи пальцев*	Плотный отек пальцев Склеродактилия всех пальцев (дистальнее пястнофаланговых суставов и выше проксимальных межфаланговых суставов)	2 4
3. Дигитальная ишемия*	Язвочки Рубчики	2 3
4. Телеангиоэктазии		2
5. Капилляроскопические изменения		2
6. Легочная артериальная гипертензия и/или интерстициальное поражение легких		2
7. Феномен Рейно		3
8. Специфические АТ (анти-Scl-70, анти-РНК к полимеразе III)		3

**9 и более баллов – достоверная ССД.**

# Ранняя диагностика ССД

**Характерная триада первоначальных признаков заболевания:**

- Синдром Рейно
- Суставной синдром (чаще полиартралгии)
- Плотный отек кожи
  
- Реже – висцеральные локализации процесса

**Антинуклеарный фактор (АНФ)**

- Широкопальная капилляроскопия ногтевого ложа (расширение и извитость капиллярных петель, «аваскулярные поля», геморрагии)
- Биопсия кожи, синовиальной оболочки и мышц (фиброзная трансформация тканей, поражение сосудов и т.д.)

## **Обследование больного с подозрением на системную склеродермию**

- мультиспиральная КТ органов грудной клетки,
- спирометрия и определение диффузионной способности легких,
- манометрия или рентгенография пищевода, или фиброгастроскопия,
- ЭКГ и ЭХОКГ

## **Цели терапии системной склеродермии**

1. Профилактика и лечение сосудистых осложнений
2. Подавление прогрессирования фиброза
3. Воздействие на иммуновоспалительные процессы

## **Фармакологическая терапия системной склеродермии**

1. Сосудистая
2. Антифиброзная
3. Противовоспалительная и иммуносупрессивная
4. Симптоматическая
5. Препараты для лечения легочной гипертензии



## **Сосудистая терапия при системной склеродермии**

1. Блокаторы кальциевых каналов (нифедипин продленного действия 30-60 мг/сут, амлодипин 5-10 мг/сут, дилтиазем 180 мг/сут)
2. Антиагреганты (аспирин, курантил, тиклопидин, пентоксифиллин)
3. Антикоагулянты (гепарин, варфарин)
4. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ5) (силденафил по 50-100 мг в сутки (по 20-25 мг 3 раза в сутки))
5. Простаноиды для внутривенного применения (илопрост (из расчета 0,5-2,0 нг/кг в минуту по 20 (реже 50) мкг на инфузию (продолжительностью более 6 часов) 3-5 дневными курсами 2-3 раза в год) и аналог простагландина E алпростадил
6. селективный ингибитор обратного захвата серотонина флуоксетин в дозе 20 мг в сутки внутрь
7. Селективный ингибитор обратного захвата серотонина флуоксетин в дозе 20 мг в сутки внутрь
8. При легочной гипертензии: антагонисты рецепторов эндотелина-I (бозентан в стартовой дозе 62,5 мг 2 раза в сутки с увеличением дозы через 4 недели до 125 мг 2 раза в сутки или мацитентан, или амбризентан)

# Антифиброзная терапия

Д-пеницилламин (купренил) 250-500 мг/сут

◦ Лечение висцеральных поражений:

Фиброз легких - ГКС, циклофосфан (пульс-терапия)

Легочная гипертензия - антикоагулянты, простагландины E1  
(вазапростан, босентан), антагонисты кальция

Перикардит - ГКС, НПВП

Склеродермическая почка - иАПФ, сартаны

Гипотония пищевода - омепразол, прокинетики

Поражение кишечника - доксициклин, октреатид

# Противовоспалительная терапия

НПВП - артралгии, мышечные боли, стойкая субфебрильная лихорадка

ГКС - не более 15-20 мг/сут - миозит, альвеолит, серозит, рефрактерный артрит, теносиновит в ранней отечной стадии

*Более высокие дозы ГКС могут привести к почечному кризу.*

# Дополнительная терапия

Поражение пищевода - омепразол, мотилиум

Поражение тонкого кишечника - антибиотики

Интерстициальный легочный фиброз - циклофосфан

**Склеродермический почечный криз** (увеличение уровня креатинина более 265 мкмоль/л в течение 48 часов или увеличение уровня сывороточного креатинина более, чем в 1,5 раза от изначального уровня, развившееся в течение 7 суток) - каптоприл по 12,5-25 мг с титрованием дозы до максимальной (50 мг 3 раза в сутки) до снижения АД, плазмаферез, пульс-терапия, **противопоказаны ГКС**

## **Генно-инженерная биологическая терапия при ССД (ГИБТ)**

° Наибольший опыт накоплен в отношении моноклональных антител к CD-20 антигену В-лимфоцитов – ритуксимаба (РТМ).

° На фоне лечения РТМ отмечены уменьшение кожного фиброза и стабилизация и улучшение функций легких.

° РТМ применяют при неэффективности или невозможности проведения стандартной терапии иммуносупрессантами, при тяжелом течении заболевания с высокой активностью и неблагоприятными факторами прогноза.

° РТМ назначают по 2 г внутривенно через 6-12 месяцев, уменьшая дозу до 1,0-0,5 г при достижении эффекта, лечение проводят в течение 2-4 лет.

Это гетерогенная группа хронических воспалительных заболеваний с преимущественным поражением скелетной мускулатуры, относящихся к ДБСТ.

**Идиопатическое  
воспалительное  
миопатии  
(дерматомиозит и  
полимиозит)**

## Классификация воспалительных миопатий

### 1. Дерматомиозит (ДМ), включая:

- 1a – классический ДМ, в том числе связанный с ДЗСТ и злокачественными опухолями;
- 1b – ювенильный ДМ;
- 1c – клинический амиопатический ДМ.

### 1. Полимиозит, включая:

- 2a – классический ПМ;
- 2b – неспецифические, или перекрестные (overlap), миозиты, связанные с ДЗСТ.

### 1. Аутоиммунная некротизирующая миопатия, связанная с применением статинов, новообразованиями или ДЗСТ.

### 2. Спорадический миозит с включениями.

## Дерматомиозит

- Это системное прогрессирующее заболевание с преимущественным поражением поперечнополосатой и гладкой мускулатуры с нарушением двигательной функции, а также поражением кожи в виде эритемы и отека.
- Термин «полимиозит» используют в тех случаях, когда кожа не вовлекается в патологический процесс.



°Согласно современным данным, распространенность ДМ в общей популяции составляет 9,63 на 1 млн населения. Заболевание чаще развивается в возрасте от 5 до 15 лет и от 45 до 65 лет. Женщины заболевают в 2 раза чаще мужчин.

## **Дерматомиозит**

## Клиническая картина

- Наиболее часто отмечается постепенное, прогрессирующее нарастание слабости в проксимальных группах мышц конечностей, как правило, не сопровождающееся болями в мышцах и похуданием больного.
- Появление кожной сыпи при дерматомиозите может предшествовать развитию миопатии.



## Клиническая картина

- Слабость проксимальных групп мышц конечностей и мышц, участвующих в сгибании шеи, - затруднение при подъеме с низкого стула, посадке в транспорт, при умывании и причесывании. Больные часто падают, не могут оторвать голову от подушки.
- Поражение мышц глотки, гортани, пищевода - дисфония, затруднение проглатывания пищи, приступы кашля.
- Кожные проявления - эритематозная и гелиотропная сыпь (на верхних веках, скулах, крыльях носа, в области носогубной складки, в зоне «декольте» и верхней части спины, над локтевыми и коленными суставами, пястно-фаланговыми и проксимальными межфаланговыми суставами. «Рука механика» или «рука машиниста».
- Поражение суставов: двустороннее и симметричное, может напоминать ревматоидный артрит.



## Клиническая картина

- Экспираторная одышка – неспецифический, но прогностически неблагоприятный симптом интерстициального поражения легких.
- Поражение сердца – чаще протекает бессимптомно, нарушения сердечного ритма, иногда застойная сердечная недостаточность.
- Поражение почек при ДМ и ПМ очень редко.

## Диагностика дерматомиозита, полимиозита

Диагноз ДМ устанавливается при наличии:

- нарастающей симметричной слабости в проксимальных мышцах конечностей в сочетании с
- повышением КФК,
- типичным поражением кожи и
- системными проявлениями (лихорадкой, артритом/артралгиями, повышением СОЭ и СРБ).
  
- Увеличение концентрации мышечных ферментов (КФК, альдолазы, лактатдегидрогеназы, АСТ и АЛТ).
- Электромиография – чувствительный, но неспецифический метод диагностики ИВМ.
- Биопсия скелетных мышц – необходимо проводить во всех случаях (хроническая воспалительная инфильтрация периваскулярной и интерстициальной зон вокруг миофибрилл)

## Диагностические критерии воспалительных миопатий, разработанные Bohan и Peter, 1975

Критерии диагностики	Критерии исключения
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Симметричная мышечная слабость проксимальных групп мышц</li><li>2. Повышение концентрации мышечных ферментов (КФК, АЛТ, АСТ, ЛДГ, альдолазы)</li><li>3. Изменения на ЭМГ: короткие, низкоамплитудные, полифазные потенциалы двигательных единиц; потенциалы фибрилляции в состоянии мышечного расслабления и высокочастотные повторяющиеся разряды</li><li>4. Результаты биопсии скелетной мускулатуры: некроз, инфильтрация фагоцитами</li><li>5. Специфические кожные изменения</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Установленное неврологическое заболевание, проявляющееся мышечной слабостью</li><li>2. Миастения</li><li>3. Мышечные дистрофии</li><li>4. Гранулематозный миозит (саркоидоз)</li><li>5. Инфекционный миозит</li><li>6. Метаболическая миопатия</li><li>7. Миопатия, вызванная эндокринным заболеванием</li></ol>

**Диагноз ДМ: 4 критерия, включая кожный синдром.**

**Диагноз ПМ: 4 критерия без кожного синдрома.**

## Лечение полимиозита и дерматомиозита

- Глюкокортикоиды в дозе 1 мг/кг/сутки, уменьшение дозы не раньше, чем через 4-6 недель от начала лечения (при улучшении клинико-лабораторных показателей)
- К препаратам второго ряда относят азатиоприн, метотрексат, мофетила микофеналат (ММФ), циклоспорин А, такролимус, циклофосфамид (ЦФ). Последний считается препаратом выбора при тяжелом интерстициальном поражении легких (ИПЛ).
- У больных ДМ, рефрактерным к ГК и/или иммуносупрессивным препаратам, в том числе для лечения таких угрожающих жизни осложнений, как дисфагия и ИПЛ, может быть использован внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) в высокой дозе (2 г/кг за 2-5 дней).