

Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «19» марта 2025 года
Протокол №228

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

СИСТЕМНЫЙ СКЛЕРОЗ (СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ)

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
M34.	Системный склероз
M34.0.	Прогрессирующий системный склероз
M34.1.	Синдром CREST
M34.2.	Системный склероз, вызванный лекарственными средствами и химическими соединениями
M34.8.	Другие формы системного склероза
	- с поражением легких (J 99.1)
	- с миопатией (G 73.7)
M34.9.	Системный склероз не уточненный

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2016 г (пересмотр 2024 г)

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АЗА	–	азатиоприн
АК	–	антагонисты кальция/блокаторы кальциевых каналов
АРА II	–	антагонисты рецепторов ангиотензина II
АЛТ	–	аланинаминотрансфераза
АРР	–	Ассоциация ревматологов России
АСТ	–	аспартатаминотрансфераза
АТ	–	антитела
АЦА (АСА)	–	антицентромерные антитела
БАК	–	биохимический анализ крови
ВОП	–	врач общей практики
ГИБП	–	генно-инженерные биологические препараты
ГИБТ	–	генно-инженерная биологическая терапия

ГКС	–	глюкокортикостероиды
ГЭРБ	–	гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь
ДСЛ	–	диффузионная способность легких
ИЗЛ	–	интерстициальное заболевание легких
ИАПФ	–	ингибиторы ангиотензин – превращающего фермента
ЖКТ	–	желудочно-кишечный тракт
КТ	–	компьютерная томография
КФК	–	креатининфосфокиназа
ЛАГ	–	легочная артериальная гипертензия
МКБ - 10	–	международная классификация болезней 10-го пересмотра
ММФ	–	микофенолата мофетил
МП	–	метилпреднизолон
МСКТ	–	мультиспиральная компьютерная томография
МТ	–	метотрексат
НПВП	–	нестероидные противовоспалительные препараты
НРИФ	–	непрямая реакция иммунофлюоресценции
ОАК	–	общий анализ крови
ОАМ	–	общий анализ мочи
ОПН	–	острая почечная недостаточность
ПФС	–	пястно-фаланговые суставы
РА	–	ревматоидный артрит
РКИ	–	рандомизированные контролируемые исследования
РТМ	–	ритуксимаб
СД	–	суточная доза
СКВ	–	системная красная волчанка
СОЭ	–	скорость оседания эритроцитов
СПСТ	–	системные поражения соединительной ткани
СРБ	–	С – реактивный белок
ССЗ	–	сердечно-сосудистые заболевания
ТЦЗ	–	тоцилизумаб
УД	–	уровень доказательности
ФДЭ-5	–	фосфодиэстераза-5
ФЖЕЛ	–	форсированная жизненная емкость легких
ФР	–	феномен Рейно
ХПН	–	хроническая почечная недостаточность
ЦНС	–	центральная нервная система
ЦФ	–	циклофосфан
ЭКГ	–	электрокардиография
ЭхоКГ	–	эхокардиография
ЭФГДС	–	эзофагофиброгастродуоденоскопия
ACR	–	Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology)
ANA	–	антиядерные антитела (Antinuclear antibody)

ANF	–	антиядерный фактор (Antinuclear factor). ANA (АНА)=ANF (АНФ)
BHPR	–	(British Health Professionals in Rheumatology) Британские специалисты здравоохранения в области ревматологии
BSR	–	(British Society of Rheumatology) Британское общество ревматологов
CREST	–	синдром, включающий в себя кальциноз, феномен Рейно, поражение пищевода, склеродактилию и телеангиоэктазии (Calcinosis +Raynaud's phenomenon+ Esophageal dysfunction +Sclerodactyly +Telangiectasia)
DcSSc	–	диффузный системный склероз (Diffuse cutaneous systemic sclerosis)
EULAR	–	Европейская антиревматическая лига (European League Against Rheumatism)
EUSTAR	–	группа EULAR по изучению склеродермии (EULAR Scleroderma Trials and Research group)
lcSSc	–	лимитированный системный склероз (Limited cutaneous systemic sclerosis)
LS	–	локализованный (очаговый) склероз (limited sclerosis)
Scl-70	–	антитела к топоизомеразе 1
SSc	–	системный склероз = системная склеродермия (ССД, systemic scleroderma)
VEDOSS	–	очень ранний диагноз системного склероза (Very Early Diagnosis Of Systemic Sclerosis)

1.4 Пользователи протокола: врачи общей практики, терапевты, ревматологи, нефрологи, пульмонологи, невропатологи, гастроэнтерологи, ангиохирурги, дерматологи.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
В	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследование случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.

С	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов

1.7 Определение (модифицированное) Системный склероз (СС, *systemic sclerosis*) – системное аутоиммунное заболевание соединительной ткани, основные клинические проявления которого связаны с распространенными ишемическими нарушениями вследствие облитерирующей микроангиопатии, фиброзом кожи и внутренних органов (легких, сердца, ЖКТ, почек), а также поражением опорно-двигательного аппарата ^[1]

Системный склероз, также называемый системной склеродермией (ССД), представляет собой иммуноопосредованное ревматическое заболевание, характеризующееся фиброзом кожи и внутренних органов и васкулопатией.

1.8 Классификация ^[2,3,4]

Системный склероз относится к склеродермической группе болезней (таблица 1). Локализованная (очаговая, ограниченная) склеродермия относится к кожным болезням. Трансформация очаговой в системную является исключением, хотя есть некоторые гистопатологические, патогенетические и серологические особенности, общие для локализованных и системных форм склеродермии. Пациентов с локализованной склеродермией следует обследовать на предмет возможных сопутствующих ревматических и аутоиммунных заболеваний.

Таблица 1. Склеродермическая группа болезней (*The scleroderma spectrum of disorders*)

Локализованная склеродермия	Морфея
	Линейная склеродермия
	Склеродермия по типу «удар саблей»
Системная склеродермия	Лимитированная склеродермия
	Диффузная склеродермия
	Склеродермия без склеродермы

Клиническая классификация системного склероза ^{[5]:}

- **Лимитированная форма**
- **Диффузная форма**
- **Склеродермия без склеродермы**

Лимитированная (ограниченная) системная склеродермия – более благоприятный вариант течения ССД, часто дебютирует с длительного доброкачественного изолированного феномена Рейно. Поражение кожи

ограничено областью лица и кистей/стоп. Позднее развитие легочной гипертензии, поражение ЖКТ, телеангиоэктазии, кальциноз, полный или неполный CREST-синдром. Заболевание диагностируется обычно при появлении трофических расстройств (дигитальных язв) и изменений кожи в среднем через 5 лет после появления синдрома Рейно.

Диффузная склеродермия – неблагоприятный, быстро прогрессирующий, полисиндромный вариант SSc, который включает: генерализованное поражение кожи конечностей (проксимальнее коленей и локтей), лица и туловища (плотный отек, индурация), поражение внутренних органов (легких, сердца, почек, ЖКТ), общие симптомы (лихорадка, потеря массы тела и др.)

Склеродермия без склеродермы – очень редко диагностируемая патология, характеризующаяся отсутствием поражения кожи. Диагноз ставится при наличии феномена Рейно, нахождении специфических для SSc антител и характерных для SSc признаков поражения внутренних органов (легочного фиброза, острой склеродермической почки, поражения сердца и ЖКТ). Как правило, диагноз ставится позже и прогноз болезни хуже, чем при других формах

Стадии ССД:

I - начальная - выявляются 1-3 локализации болезни.

II - стадия генерализации - отражает системный, полисиндромный характер процесса.

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

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ ^[1,2,3,4]

2.1 Диагностические критерии

Жалобы и физикальное обследование

Все основные проявления связаны с нарушением микроциркуляции и ишемическими нарушениями той или иной локализации, а также фиброзированием кожи и внутренних органов, поражением опорно-двигательного аппарата.

Поражение кожи: встречается практически всегда и часто является первым признаком SSc. Могут наблюдаться следующие симптомы:

- плотный отек кожи с локализацией на лице, туловище или конечностях. Кожный процесс последовательно проходит стадии плотного отека, индурации и атрофии.
- «маскообразное лицо», «кисетный рот» - кисетообразные морщины вокруг рта;
- отек и уплотнение кожи пальцев («puffy fingers»);
- склеродактилия: уплотнение кожи кистей с нарастающим ограничением движений и развитием контрактур, формируется симптом «птичьи лапы». Склеродактилия и маскообразность лица позволяют заподозрить диагноз уже при первом осмотре пациента;
- склередема или отек кистей: увеличение массы мягких тканей пальцев рук, из-за отека кожи, сопровождается уменьшением выраженности кожного рисунка и разглаживанием складок кожи («puffy fingers»);
- появление подкожных кальцинатов;

- акроостеолиз: лизис костной ткани дистальных отделов конечностей, преимущественно пальцев;
- телеангиоэктазии, участки гипер- и депигментации кожи, дигитальные рубчики и язвочки участки западения кожи на кончиках пальцев или потеря вещества подушечек пальцев

Выраженность уплотнения кожи оценивается методом кожного счета.

0 – отсутствие изменений

1 – незначительное уплотнение кожи (кожа легко собирается в складку)

2 – умеренное уплотнение кожи (кожа с трудом собирается в складку)

3 – выраженное уплотнение кожи (в складку не собирается, «доскообразная»).

Изменения оцениваются в трех непарных зонах - лицо, грудь, живот, и 7 парных зонах – пальцы рук, кисти, предплечья, плечи, бедра, голени, стопы. Сумма выявленных показателей составляет общий «кожный» счет. Определение кожного счета проводится при каждом осмотре пациента (не менее 1 раза в квартал), при этом оценивается его положительная (уменьшение численного значения) или отрицательная (его увеличение) динамика.

Феномен Рейно (ФР, синдром Рейно) ^[1,2,3,4] – последовательное побеление, цианоз и покраснение кончиков пальцев кистей и стоп (три фазы). Является одним из ранних и частых симптомов (около 90%), который позволяет заподозрить болезнь. Встречается в большинстве случаев SSc, может быть полным (трехфазным) или неполным (1-2 фазным). Быстропрогрессирующий и неполный ФР является неблагоприятным прогностическим признаком. Ишемические расстройства в области кончиков пальцев могут проявляться дигитальными рубчиками и дигитальными язвами. Прогрессирование ведет к развитию сухой гангрены, некрозу кожи и подкожных мягких тканей. Процесс начинается с дистальных фаланг пальцев и может распространяться на средние фаланги с последующей демаркацией и самоампутацией. Очень важно в дебюте заболевания определить: первичный это ФР или вторичный. Первичный ФР является самостоятельной доброкачественной нозологией, в отсутствие ревматических заболеваний, вторичный - чаще всего говорит о дебюте SSc, хотя может быть и симптомом других СПСТ. Дифференцировать первичный или вторичный ФР можно методом капилляроскопии. При первичном ФР капилляроскопическая картина может быть нормальной. При вторичном наблюдается расширение, дилатация и деструкция капилляров.

Костно-мышечные проявления – одни из самых частых симптомов. Артриты нехарактерны для ССД, в то же время заболевание может дебютировать с артрита (олиго-, полиартрита). Могут поражаться как суставы, так и мышцы, сухожилия. Симптом трения сухожилий – крепитация может определяться пальпаторно у больных дпри активных сгибательных и разгибательных движениях пальцев и кистей; является предиктором последующего диффузного поражения кожи.

Характерны сгибательные контрактуры, преимущественно суставов кистей. Вовлечение мышц проявляется двумя вариантами: невоспалительная и

воспалительная миопатия — миалгии, проксимальная мышечная слабость, значительное (в 2 и более раза) повышение КФК, воспалительные изменения на электромиографии и в биоптатах. Может развиваться атрофия мышц, связанная с нарушением подвижности и контрактурами.

Поражения легких ^[1,2,3,7]:

В настоящее время описаны два основных варианта поражения легких:

- **интерстициальное поражение легких при системном склерозе (SSc-ИЗЛ)**, которое может проявляться одышкой, сухим кашлем, прогрессирующей дыхательной недостаточностью. Аускультативно - базальная крепитация («треск целлофана»).

- **лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ)** проявляется быстро прогрессирующей одышкой и может вести к развитию «легочного сердца». Аускультативно: акцент и раздвоение второго тона над лёгочной артерией и на трёхстворчатом клапане. Необходим скрининг на раннее выявление ЛАГ (ЭКГ, ЭХОГ, рентгенография ОГК или КТВР). При подозрении на ЛАГ — направление к кардиологу для определения необходимости для катетеризации правых отделов сердца.

Частота поражения легких при СС колеблется от 30 до 90%, негативно влияет на прогноз и занимает первое место среди причин смерти ^[7]. В отличие от идиопатических ИЗЛ при SSc-ИЗЛ гистологический тип не определяет прогноз, поэтому биопсия легких не используется для оценки морфологического типа ИПЛ, а применяется в сложных случаях дифференциальной диагностики с другими заболеваниями или осложнениями, в первую очередь инфекционными ^[38].

Для определения прогрессирования легочного интерстициального фиброза используются функциональные легочные тесты, прежде всего форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ) и определение диффузионной способности легких (ДСЛ, DLCO). Снижение ФЖЕЛ (> 5% за 6 месяцев или > 10% за 1 год) и (или) ДСЛ >10% в течение 1 года говорит о прогрессировании фиброза и требует интенсификации терапии ^[39].

Поражение ЖКТ - частый признак (80% и более) и может проявляться следующими симптомами:

- поражение пищевода: дисфагия, затруднение глотания твердой пищи, чувство кома за грудиной после еды, изжога, пищевод Барретта, рефлюксная болезнь. Симптомы усиливаются в горизонтальном положении;
- поражение желудка - боль в эпигастрии и быстро наступающее чувство насыщения вследствие нарушения эвакуации содержимого желудка;
- синдром мальабсорбции: метеоризм, стеаторея, чередование запоров и диареи, потеря веса;
- поражение толстого кишечника: запоры, недержание кала;
- желудочно-кишечные кровотечения (редкое осложнение).

Поражение сердца проявляется аритмиями, может развиваться сердечная недостаточность вследствие фиброза миокарда и развития легочного сердца. Нечасто встречается миокардит и перикардит.

Поражение почек встречается реже, чем поражение легких и ЖКТ. Склеродермический почечный криз развивается у 5–10% больных, проявляется в виде ОПН, злокачественной АГ. Является серьезным и потенциально смертельным осложнением СС.

Критерии диагноза

Диагностических критериев нет. Диагноз ставится на основании классификационных критериев SSc ACR/EULAR ^[6] (табл. 2), для достоверного диагноза SSc достаточно набрать 9 баллов

Таблица 2. Классификационные критерии системного склероза ACR / EULAR
[6]

<i>Параметры</i>	<i>Варианты признаков</i>	<i>Баллы</i>
Утолщение кожи пальцев обеих рук проксимальнее пястно-фаланговых суставов (достаточный критерий)	-	9
Утолщение кожи пальцев (только больший балл)	Отек пальцев Склеродактилия пальцев рук дистальнее ПФС	2 4
Поражения кончиков пальцев (только больший балл)	дигитальные язвочки дигитальные рубчики	2 3
Телеангиоэктазии	-	2
Капилляроскопические изменения	-	2
ЛАГ и/или ИЗЛ (максимум 2 балла)	ЛАГ ИЗЛ	2 2
Феномен Рейно	-	3
Специфичные аутоантитела для SSc (максимум 3 балла)	АЦА, анти-Scl-70, АТ к РНК-полимеразе III	3

Основные лабораторные исследования ^[3]:

- ОАК (увеличение СОЭ, уменьшение гемоглобина, эритроцитов);
- ОАМ (гипостенурия, протеинурия, уменьшение удельного веса мочи, появление цилиндров);

- Биохимический анализ крови (АлТ, АсТ, КФК, общий белок и фракции, глюкоза, креатинин, сахар, мочевая кислота, определение МНО, определение уровня витамина «Д») - для выявления органной недостаточности;
- АНА, АНФ – антинуклеарные антитела методом непрямой иммунофлюоресценции на клеточной линии HEp2 - повышение титров антител;
- Scl-70, АЦА, к РНК-полимеразе III - определение специфичных антител методом иммуноблота;
- АЦА ассоциируются с лимитированным поражением кожи, дигитальными язвами, кальцинозом мягких тканей. Для носителей АЦА характерно развитие CREST- синдрома, изолированной ЛАГ (до 20%), тяжелого поражения желудочно-кишечного тракта, но не возникает тяжелый легочной фиброз.
- Наличие Scl-70 характерно для dcSSc, часто возникает тяжелое интерстициальное поражение легких.
- Антитела против РНК-полимеразы III - обнаруживаются у пациентов с dcSSc и представляют собой фактор риска почечного криза.
- Исследование суточной протеинурии, скорости клубочковой фильтрации для уточнения функционального состояния почек и коррекции терапии.

Дополнительные лабораторные исследования:

- СОЭ и СРБ высокочувствительным методом в динамике – оценка проведенного лечения;
- Иммуноблот на системные поражения соединительной ткани (DNA, гистоны нуклеосомы, CENT A, B, U- RNP, Ro SS-A, La SS-B, Ku, Fibrillarin) – для проведения диффдиагностики.

Основные инструментальные исследования ^[3,10]:

- **Спирометрия** с определением ФЖЕЛ для выявления степени поражения легких и выявления прогрессирования легочного фиброза 2 раз в год. (УД В).
- **Определение диффузионной способности лёгких (ДСЛ)** – возможность диагностировать ранние стадии поражения легких и выявлять прогрессирование легочного фиброза - 2 раз в год. (УД В).
- **Исследование пищевода (манометрия или рентгеноскопия пищевода с контрастной массой или фиброгастроскопия)** - для оценки перистальтической активности и тонуса нижнего сфинктера пищевода, выявления гипотонии, гастроэзофагеального рефлюкса, эзофагита и др 1 раз в год. (УД В).
- **ЭКГ и ЭХО-кардиография** для уточнения кардиальной патологии: нарушений ритма и проводимости, очаговых изменений миокарда, поражений перикарда, для оценки функции миокарда, измерения давления в легочной артерии, исключения ЛАГ 1 раз в год. УД В.
- **Ультразвуковое исследование кистей** – для диагностики костно-суставных поражений, определения наличия синовитов (определение активности ССД), дифференциальной диагностики. (УД С)

Дополнительные инструментальные исследования:

- **Холтеровское мониторирование** для уточнения нарушения ритма и проводимости, назначается при наличии нарушений на ЭКГ.
- **Ультразвуковое исследование брюшной полости, почек** – для оценки поражения внутренних органов
- **Рентгенологическая денситометрия:** диагностика вторичного остеопороза 1 раз в год.
- **МРТ:** для уточнения степени поражения внутренних органов. МРТ легких может помочь в диагностике SSc-ИЗЛ
- **Мультиспиральная КТ (МСКТ)** - диагностика поражения легких (ЛАГ и ИЗЛ). При стабильном состоянии МСКТ проводится 1 раз в 2 года, при ухудшении (усиление одышки, снижение ФЖЕЛ и ДСА) - вне зависимости от сроков проведения предыдущего исследования. (УД А).
- **Рентгенография кистей** для уточнения поражения суставов, наличия костной деструкции, акроостеолиза, кальцинатов. Пациентам с признаками синовитов или функциональных нарушений суставов рекомендовано проведение рентгенографии соответствующих суставов. (УД С)
- **Рентгенография органов грудной клетки:** пациентам, получающим ГИБТ не реже 1 раза в 6 месяцев для исключения инфекционных поражений легких, прежде всего туберкулеза.
- **Видеокапилляроскопия ногтевого ложа** (при отсутствии) - является «золотым стандартом» диагностики и диффдиагностики ФР. Помогает оценке активности процесса, диффдиагностике с другими СПСТ. Характерными для SSc капилляроскопическими изменениями являются: снижение плотности капилляров, «кустовидные» и расширенные капилляры, аваскулярные зоны. Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью и входит в число классификационных критериев (УД А)

Показания для консультации специалистов:

- **консультация дерматовенеролога** – дифференциальная диагностика с очаговой склеродермией, васкулит с поражением кожи, слизистых;
- **консультация пульмонолога** – дифференциальная диагностика поражения легких;
- **консультация кардиолога** – при поражении сердца и ЛАГ;
- **консультация невропатолога** – при поражении ЦНС;
- **консультация нефролога** – при поражении почек (ОПН, ХПН);
- **консультация фтизиатра** – дифференциальная диагностика поражения легких, назначение ГИБТ;
- **консультация ангиохирурга** – длительно незаживающие язвы на конечностях;
- **консультация хирурга** – развитие острого живота, желудочно-кишечного кровотечения, проведение биопсии;
- **консультация онколога** – при подозрении на онкологическое заболевание;
- **консультация гастроэнтеролога** – при эрозивно-язвенном поражении ЖКТ, кровотечении ЖКТ.

2.2 Диагностический алгоритм раннего системного склероза ^[11-14]:

Использование классификационных критериев ACR / EULAR 2013 г часто позволяет поставить диагноз лишь при развернутом СС. С целью диагностики на более раннем этапе (предклинической стадии болезни) был осуществлен проект EUSTAR и разработан алгоритм VEDOSS (Very Early Diagnosis Of Systemic Sclerosis – «Очень ранний диагноз системного склероза») ^[12]. Алгоритм включает две ступени диагностики (схема 1). При наличии «красных флагов» (феномен Рейно и/или отек пальцев кисти) пациенты направляются на тестирование ANA и капилляроскопию. Если ANA позитивные – направляют к ревматологу и исследуют Scl-70 и АЦА. При позитивных АТ и/или характерных изменениях на капилляроскопии выставляется диагноз «очень раннего SSc». Кожные проявления могут еще не развиваться и определенная клиническая форма еще не сформировалась ^[14]. Пациент переходит на 2-ю ступень и направляется на манометрию пищевода, МСКТ и ЭХОКГ. Если есть характерные изменения – устанавливается диагноз «Ранний SSc».

Схема 1. Алгоритм диагностики раннего системного склероза ^[12,13]



2.3 Дифференциальный диагноз ^[2]:

<i>Диагноз</i>	<i>Обоснование для дифференциальной диагностики</i>	<i>Обследования</i>	<i>Критерии исключения диагноза</i>
Первичный феномен Рейно	Наличие ФР	Капилляроскопия	Отсутствие «кустовидных» и расширенных капилляров, аваскулярных зон, отсутствие специфических антител (Scl-70, АЦА, к РНК-полимеразе III)
Паранеопластическая	Индурация кожи, артралгии,	МРТ внутренних органов, определение	Заключение онколога, данные комплексного обследования, отсутствие специфических

(вторичная) склеродермия	поражение внутренних органов	онкомаркеров, консультация онколога, биопсия	антител (Scl-70, АЦА, к РНК-полимеразе III)
СКВ	Суставной синдром, кожный синдром, возможный ФР, полиорганность поражения	определение спектра антител (иммуноблот)	Позитивность по дсДНК, отсутствие специфических антител (Scl-70, АЦА, к РНК-полимеразе III)
Ревматоидный артрит	Суставной синдром, возможный ФР, полиорганность поражения	Определение АЦЦП, рентгенография кистей, определение спектра антител (иммуноблот)	Позитивность АЦЦП, отсутствие специфических антител (Scl-70, АЦА, к РНК-полимеразе III), эрозивный артрит
Синдром Вернера	Уплотнение кожи, «Маскообразность лица», сужение ротового отверстия, телеангиоэктазии, язвы кожи	КТ брюшной полости, селективная абдоминальная ангиография	Карликовый рост, сахарный диабет 1-й тип, отсутствие ФР, наличие опухоли поджелудочной железы, отсутствие специфических антител (Scl-70, АЦА, к РНК-полимеразе III)
Склеродерма Бушке	индурация кожи в области лица, шеи, плечевого пояса	Биопсия и гистохимические исследования	Отсутствие ФР, отсутствие специфических антител (Scl-70, АЦА, к РНК-полимеразе III). Гистохимически - мукополисахарид

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [1,15 – 18,30–32,39 – 43,46,47].

3.1 Немедикаментозное лечение

- избегать психоэмоциональных нагрузок, холода и вибраций;
- для уменьшения приступов вазоспазма рекомендовано ношение теплой одежды, отказа от курения, потребления кофеин- содержащих продуктов, избегать приема симпатомиметиков и бета-адреноблокаторов;
- обучение больных и применение методов реабилитации.

3.2 Медикаментозное лечение:

Цели лечения:

- снижение активности и подавление прогрессирования болезни;
- профилактика и лечение феномена (синдрома) Рейно и сосудистых осложнений;
- профилактика и лечение висцеральных проявлений болезни.

Лечение локализованной (очаговой) склеродермии проходит у дерматологов.

Рекомендации (EULAR, BSR и BHPR) по лечению лимитированного и диффузного системного склероза сгруппированы с учетом доминирующей

патологии по системам органов или наиболее тяжелым клиническим синдромам (табл. 1).

Таблица 1. Рекомендации по лечению лимитированного и диффузного системного склероза [1,15 – 18,30–32,39 – 43,46,47,48,49]

Патология	Лекарственные средства
dcSSc	Иммуносупрессивные препараты: метотрексат (УД В), микофенолата мофетил (УД В) или внутривенно циклофосфамид (УД С), и/или ГКС в максимально низкой дозе для подавления симптомов и при тщательном мониторинге функции почек (УД С). Назначение микофенолата мофетила следует рассматривать после терапии циклофосфамидом для поддержания улучшения склероза кожи и/или функции легких (УД С). При неэффективности терапии возможно назначение тоцилизумаба, ритуксимаба по решению комиссии/консилиума (офф лейбл).
Сосуды: - синдром Рейно - дигитальные язвы - некрозы	Блокаторы кальциевых каналов (АК) обладают отчетливым антиишемическим действием не только в отношении периферической, но и висцеральной патологии (легкие, сердце, почки) (УД А). Прямыми показаниями к их назначению являются синдром Рейно, легочная и ренальная гипертензии. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ-5). Силденафил и тадалафил применяются при неэффективности АК (УД А). Простаноиды для внутривенного применения назначаются для лечения выраженного синдрома Рейно при неэффективности АК (УД В). До начала лечения простаноидами у всех больных следует тщательно оценить кардиоваскулярный риск. При тяжелых активных изъязвлениях пальцев назначают антагонисты рецепторов эндотелина-1 (АРЭ-1). Бозентан при неэффективности антагонистов кальция и простаноидов (УД В). Рекомендуется ежемесячно контролировать уровни трансаминаз и билирубина. Женщинам, принимающим бозентан, необходима надежная контрацепция с учетом возможного тератогенного эффекта (УД С) Третья линия терапии включает: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, α-блокаторы и терапию статинами (УД С). Препараты, подавляющие агрегацию тромбоцитов (УД С) Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП и слабые опиоиды (трамадол) применяют в адекватных дозах для уменьшения болей при дигитальных язвах (УД С).
Кожа: быстро прогрессирующая индукция	Метотрексат (УД А). или Микофеноловая кислота приводит к снижению кожного счета (УД В) Глюкокортикостероиды (ГКС) показаны при прогрессирующем диффузном поражении кожи и других клинических признаках воспалительной активности (УД С).
Костно-суставная система: - артрит - миозит - контрактуры	Метотрексат или лефлуномид (УД С) в виде монотерапии при общей низкой активности болезни или в сочетании с низкими дозами ГКС. Применяется с осторожностью при одновременном поражении легких (метотрексат). При неэффективности терапии возможно назначение ритуксимаба по решению комиссии/консилиума (офф лейбл) (УД С).
Поражение мышц	ГКС в дозах ниже, чем при идиопатических воспалительных миозитах, так как высокие дозы ГКС могут провоцировать развитие

	склеродермического почечного криза (УД С). При недостаточном эффекте от монотерапии ГКС рекомендуется комбинация ГКС с метотрексатом (УД С).
Легкие: ИЗЛ	Циклофосфамид (УД А). Длительность курса ЦФ должна быть не менее 6 мес. (УД С). При неэффективности или непереносимости терапии ЦФ возможно применение других иммуносупрессивных препаратов: ММФ (УД В) или ГКС: преднизолон в сочетании с иммуносупрессивными препаратами (УД С) Внутриклеточный ингибитор тирозинкиназ – нинтеданиб при прогрессировании легочного фиброза у пациентов с SSc – ИЗЛ и неэффективности терапии (УД А, [1, 41,48,49]). При неэффективности терапии возможно назначение ритуксимаба по решению комиссии/консилиума (офф лейбл) (УД С, 48,49). Средства терапии ЛАГ согласно соответствующему протоколу
ЛАГ	
Сердце	Терапия поражений сердца (миокардит, кардиофиброз, - нарушения ритма) согласно соответствующему протоколу
ЖКТ	Терапия поражений ЖКТ (рефлюкс-эзофагит, стриктура пищевода, нарушения всасывания) согласно соответствующему протоколу
Почки:	Терапия поражений почек согласно соответствующему протоколу

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

<i>Фармако-терапевтическая группа</i>	<i>Международное непатентованное наименование ЛС</i>	<i>Способ применения</i>	<i>Уровень доказательности</i>
Активный dcSSc (диффузный системный склероз)			
Противоопухолевое средство, алкилирующее соединение.	Циклофосфамид или	перорально в дозах 1 мг/кг/день - 2 мг/кг/день, длительность курса не менее 6 месяцев	УД – С [1-3,15-22,24,48]
Противоопухолевое средство, антиметаболит	Метотрексат или	Внутрь, в/м, 10–15 мг/в неделю длительным курсом не менее 6мес	УД – В [1-3,15-22, 48]
Иммунодепрессивное средство	Микофеноловая кислота	Внутрь 1000 мг/сут. (в два приёма), до 2000 мг/сут. (в два приёма) в случае хорошей переносимости, в течение как минимум 12 месяцев	УД – В [1-3,15-22, 25, 48]
ГКС	Преднизолон или	Внутрь, по 2,5-15 мг (менее 0,5 мг/кг/сутки) 1 раз в день длительно	УД – С [1-3,15-22, 26]
	Метилпреднизолон	перорально: 4-12 мг/день	УД С [3,15-22]
Интерстициальное поражение лёгких (легочный фиброз)			

ГКС	преднизолон	Внутрь по 5-15 мг/день длительно	УД – С [1-3,15-22, 27,28]
Противоопухолевое средство, алкилирующее соединение.	Циклофосфамид или	перорально в дозе 1 – 2 мг/кг/день, длительность курса не менее 6 месяцев, выбор пути введения в зависимости от эффективности и переносимости препарата	УД – А [1-3,15-22, 26,48]
Иммунодепрессивное средство	Микофеноловая кислота или	Внутрь 1 г/сут (в два приема), увеличивая ее до 2–3 г/сут (в два приема) в случае хорошей переносимости, длительно не менее 6 мес.	УД В [1-3,15-22, 25, 48,49]
ГКС	Метилпреднизолон	перорально: 4-12 мг/день	УД С [3,15-22]
Терапия ЛАГ согласно соответствующему протоколу			
Поражение кожи: быстро прогрессирующая индурация			
Противоопухолевое средство, антиметаболит	Метотрексат или	Внутрь или в/м: по 10–15 мг/сут длительным курсом не менее 6 мес	УД А [1-3,15-22, 48]
Иммунодепрессивное средство	Микофеноловая кислота	2-я линия терапии при метотрексат-резистентной генерализованном поражении кожи. Внутрь по 2 г/сут приводит к снижению кожного счета	УД – В [1,3,15-22, 25, 48]
ГКС	Преднизолон или	перорально: 0,5–2 мг/кг/день (макс. 60 мг/день), в течение 2–4 недель, с постепенным снижением дозировки	УД С [1,3,15-22, 26]
ГКС	Метилпреднизолон	перорально: 4-40 мг/день, в течение 2–4 недель, с постепенным снижением дозировки	УД С [3,15-22]
Феномен (синдром) Рейно и язвенное поражение пальцев			
1-я линия терапии Блокатор кальциевых каналов	Нифедипин или	Внутрь, таблетки с пролонгированным высвобождением по 30 мг/сут 1 раз в день, через четыре недели увеличивая до 60 мг/день в течение 12 недель или обычные таблетки по 10-20 мг 3 раза в день	УД А [1,3,15-22, 28,29, 48]
Блокатор кальциевых каналов	Амлодипин или	Внутрь, 10-20 мг 1 раз в день 1-я линия терапии	УД А [1,3,15-22, 28,29]
2-я линия Ингибитор фосфодиэстеразы - 5	Силденафил или	Внутрь по 20 мг 3 раза в сутки, при неэффективности возможно повышение дозы до 200 мг/сут. Длительно	УД – В [1,3,15-22, 33, 48]

Синтетический аналог простаглицлина	Илопрост	В/в, в виде инфузий, по 20–50 мкг на инфузию по 3–5 дней несколько раз в год из расчета 0,5–2 нг/кг в минуту в/в не менее 6 ч в день	УД В [1,15-23, 34, 48]
3- линия. Неселективный антагонист рецепторов эндотелина-1	Бозентан	Внутрь по 62,5 мг 2 раза в день в течение четырех недель и по 125 мг 2 раза в день в течение следующих 20 недель	УД В [1,15-23, 33,48]

**В соответствии с правилами применения ЛС незарегистрированных на территории РК.*

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):

Фармако-терапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Активный диффузный системный склероз			
Иммунодепрессант, моноклональное антитело, анти- В клеточный препарат	Ритуксимаб* Или	в/в 1000-2000 мг, по схеме. При неэффективности основных препаратов, по решению комиссии/консилиума (офф лейбл)	УД – С [1,15-23,45, 48]
Специфический иммунодепрессивный препарат. Антагонист рецепторов интерлейкина-6	Тоцилизумаб	В/в, 80-400 мг (8мг/кг веса) 1 раз в месяц длительно При неэффективности основных препаратов, по решению комиссии/консилиума (офф лейбл)	УД – С [1,15-23, 48]
Интерстициальное поражение лёгких (легочный фиброз)			
Иммунодепрессант, моноклональное антитело, анти- В клеточный препарат	Ритуксимаб*	в/в 1000-2000 мг, по схеме. При неэффективности основных препаратов, по решению комиссии/консилиума (офф лейбл)	УД – С [1,15-23,45, 48,49]
Противоопухолевое средство – ингибитор протеинтирозинки наз	Нинтеданиб	капсулы по 100 и 150 мг Внутрь, по 150 мг два раза в день, при непереносимости снизить до 100 мг 2 раза в день, длительно	УД – А [31,32,30,39,40,41, 48,49]
Феномен (синдром) Рейно и язвенное поражение пальцев			
Витамин Д и его производные	Колекальциферол	Таблетки по 50 000 МЕ Внутрь по 1 таблетке 1 раз в неделю 8 недель с последующим контролем	УД В [50,51]

Селективный ингибитор фосфодиэстеразы-5	Тадалафил	Внутрь, по 2,5–40 мг один раз в день длительно	УД – С [1,15-23, 33]
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	Лозартан	2-я линия. Внутрь по 12,5- 50 мг 1-2 раза в сутки, длительно	УД С [1,15-23, 29]
Гиполипидемическое средство - ингибитор ГМГ-КоА редуктазы	Аторвастатин	2-я линия. Внутрь, по 10 мг один раз в сутки; при необходимости увеличить до 80 мг	УД С [1,15-23, 29]
Костно-суставная система			
Иммунодепрессант, моноклональное антитело, анти- В клеточный препарат	Ритуксимаб*	в/в 1000-2000 мг, по схеме. При неэффективности основных препаратов, по решению комиссии/консилиума (офф лейбл)	УД – С [1,15-23,45, 48]
Болевой синдром при дигитальных язвах и суставном синдроме			
НПВП	Диклофенак Или	перорально, в/м, местно по 50 мг 2-3 раза в день; макс. СД 150 мг	УД С [1,15-23]
НПВП	Мелоксикам Или	Перорально, в/м, свечи по 7,5-15 мг 1 раз в день;	УД С [1,15-23]
НПВП	Эторикоксиб	Перорально по 60 мг 1 раз в день, при необходимости 90 мг 1 раз в день. Макс СД 120 мг не более 8 дней.	УД С [1,15-23]
Почечный криз SSc (SRC)			
Ингибитор АПФ в высоких дозах	Каптоприл Или	Перорально по 6,25 -12,5 мг каждые 8 часов, постепенно увеличивая, максимальная доза 50 мг 3 раза в день)	УД С [1,15-24]
Ингибитор АПФ в высоких дозах	Эналаприл	Перорально по 2,5 мг один раз в день, постепенно увеличивая, максимальная доза 20 мг два раза в день	УД С [1,15-24]

**В соответствии с правилами применения ЛС незарегистрированных на территории РК.*

3.3 Хирургическое вмешательство [1-3,5,19,36-37]:

- хирургическое удаление кальцинатов кожи. Показания: наличие кальцинатов, нарушающих кровоснабжение или вызывающих другие симптомы при неэффективности консервативного лечения. Противопоказания: в соответствии с хирургическим протоколом;
- Хирургическое лечение стриктур пищевода. Показания и противопоказания в соответствии с хирургическим протоколом;

- Хирургическое лечение желудочно-кишечного кровотечения. Показания и противопоказания в соответствии с хирургическим протоколом;
- Трансплантация лёгких. Показания: неэффективность иммуносупрессивной терапии и противофибротической терапии и прогрессировании лёгочного фиброза. Противопоказания в соответствии с хирургическим протоколом, при условии отсутствия выраженной патологии других внутренних органов и тяжёлого гастроэзофагеального рефлюкса;
- Трансплантация почки. Показание: потребность в гемодиализе, если в течение 2 лет после склеродермического почечного криза сохраняется почечная недостаточность. Показания и противопоказания в соответствии с соответствующим протоколом;
- Трансплантации гемопоэтических стволовых клеток пациентам с быстро прогрессирующим течением и риском полиорганной недостаточности. Показания и противопоказания в соответствии с соответствующим протоколом.

3.4 Дальнейшее ведение [2,19,37]:

- мониторинг лабораторных показателей 1 раз в 3 месяца (ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови (СРБ, АЛТ, АСТ, креатинин, общий белок, глюкоза)
- при наличии ИЗЛ и ЛАГ – КТ ОГК в динамике, спирография не реже 1 раза в 6 месяцев
- наблюдение у ревматолога или врача общей практики один раз в 1 - 3 месяца
- наблюдение пульмонолога при SSc-ИЗЛ 1 раз в год или при прогрессировании поражения лёгких
- пациенты должны быть предупреждены о необходимости дополнительного посещения врача при появлении новых симптомов, указывающих на возможное прогрессирование или развитие осложнений.

3.5 Индикаторы эффективности лечения [1-3,10,19,38]:

- уменьшение выраженности или отсутствие прогрессирования вазоспазма по данным капилляроскопии;
- отсутствие появления новых ишемических повреждений;
- стабилизация или повышение уровня ФЖЕЛ и DLCO, которые необходимо определять не реже 1 раза в 6 месяцев;
- повышение толерантности к физическим нагрузкам, снижение ЛАГ;
- положительная динамика лабораторных и инструментальных обследований;
- отсутствие повышения АЛТ, АСТ, ухудшения ЭФГДС.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ [1-3,10,19,38]:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- впервые выявленный СС, особенно ранняя стадия диффузной формы;
- верификация диагноза;
- подбор терапии;

- умеренная степень активности болезни;
- прогрессирующее интерстициальное поражение легких
- среднетяжелые и тяжелые состояния, развившиеся от побочного действия лекарственной терапии.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- высокая степень активности системного склероза;
- развитие склеродермического почечного криза (злокачественная гипертензия, повышение креатинина крови);
- множественные рецидивирующие язвенные поражения кожи и гангрена пальцев кистей и стоп;
- развитие интеркуррентной инфекции или тяжелых осложнений болезни или лекарственной терапии;
- прогрессирующее поражение легких, сердца, ЖКТ.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [15-22, 30-33, 39-43,46,47]

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента (схемы, алгоритмы). Алгоритм ведения пациентов с ранним системным склерозом – схема №1 (2.2). Дальнейшее ведение пациента с установленным диагнозом – пункт 3.4

5.2 Немедикаментозное лечение (режим, диета):

- обучение пациентов и применение методов реабилитации;
- пациентам следует рекомендовать ношение теплой одежды, избегать воздействия холода, вибрации и стрессовых ситуаций, отказ от курения, потребления кофе и лекарственных средств, провоцирующих вазоспазм при синдроме Рейно и дигитальных язвах;
- при поражении ЖКТ показано дробное питание, сон на кровати с приподнятым головным концом, нежелательно ложиться в течение 2-х часов после приема пищи, отказ от приема жирной пищи, курения и приема алкоголя;
- при поражении легких – занятия ЛФК, дыхательной гимнастикой.

5.3 Медикаментозное лечение [10,15-22, 30-33, 39-43,46,47, 48,49].

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения): см. подпункт 3.2

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):

Фармако-терапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Активный диффузный системный склероз			
Иммунодепрессант, моноклональное антитело, анти- В	Ритуксимаб* или	в/в 1000-2000 мг, по схеме. При неэффективности основных препаратов, по решению комиссии/консилиума (off-label)	УД – С [1,15-23,45, 48]

клеточный препарат			
Специфический иммунодепрессивный препарат. Антагонист рецепторов интерлейкина-6	Тоцилизумаб	В/в, 80-400 мг (8мг/кг веса) 1 раз в месяц длительно При неэффективности основных препаратов, по решению комиссии/консилиума (off-label)	УД – С [1,15-23, 48]
Интерстициальное поражение лёгких (легочный фиброз)			
Иммунодепрессант, моноклональное антитело, анти- В клеточный препарат	Ритуксимаб*	в/в 1000-2000 мг, по схеме. При неэффективности основных препаратов, по решению комиссии/консилиума (off-label)	УД – С [1,15-23,45, 48,49]
Противоопухолевое средство – ингибитор протеинтирозинкиназы	Нинтеданиб	капсулы по 100 и 150 мг Внутрь, по 150 мг два раза в день, при непереносимости снизить до 100 мг 2 раза в день, длительно	УД – А [31,32,30,39,40,41, 48,49]
Феномен (синдром) Рейно и язвенное поражение пальцев			
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	Лозартан	2-я линия. Внутрь по 12,5- 50 мг 1-2 раза в сутки, длительно	УД С [1,15-23, 29,48,49]
Гиполипидемическое средство - ингибитор ГМГ-КоА редуктазы	Аторвастатин	2-я линия. Внутрь, по 10 мг один раз в сутки; при необходимости увеличить до 80 мг	УД С [1,15-23, 29]
Селективный ингибитор фосфодиэстеразы -5	Тадалафил	Внутрь, по 2,5–40 мг один раз в день длительно	УД – С [1,15-23, 33, 48]
Витамин Д и его производные	Колекальциферол	Таблетки по 50 000 МЕ Внутрь по 1 таблетке 1 раз в неделю 8 недель с последующим контролем	УД В [50,51]
Терапия ЛАГ согласно соответствующему протоколу			
Болевой синдром при дигитальных язвах и суставном синдроме			
НПВП	Диклофенак или	перорально, в/м, местно по 50 мг 2-3 раза в день; макс. СД 150 мг	УД С [1,15-23]
НПВП	Мелоксикам	перорально, в/м, свечи по 7,5-15 мг 1 раз в день; макс.	УД С [1,15-23]
НПВП	Эторикоксиб или	Перорально по 60 мг 1 раз в день, при необходимости 90 мг 1 раз в день. Макс СД 120 мг не более 8 дней.	УД С [1,15-23]
Анальгетическое опиоидное средство	Трамадол	перорально, в/м, в/в по 50-100 мг 1-2 раза в день	УД С [1,15-23]

5.4 Хирургическое вмешательство: см. подпункт 3.3

5.5 Дальнейшее ведение: см. подпункт 3.4

5.6 Индикаторы эффективности лечения: см. подпункт 3.5

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1) Тогизбаев Галымжан Асылбекович – доктор медицинских наук, профессор кафедры ревматологии НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова», главный внештатный ревматолог Министерства здравоохранения Республики Казахстан, президент «Казахская коллегия ревматологов Казахстана», Евразийской лиги ревматологов.

2) Баймухамедов Чокан Тлеукулович – ревматолог, директор «Медицинского центра болезней суставов г. Шымкент», вице-председатель РОО «Казахская коллегия ревматологии».

3) Ботабекова Алия Кадыржановна – магистр медицинских наук, терапевт, АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, ассистент кафедры «Врач общей практики – 2».

4) Досыбаева Гульжан Нурбековна – доктор медицинских наук, терапевт, ревматолог, и.о. профессор, заведующая кафедрой «Врач общей практики-2» АО «Южно-Казахстанская медицинская академия».

5) Ишигов Руслан Турсунович – ревматолог, заведующий отделением ревматологии «Областная клиническая больница» Управление здравоохранения по Карагандинской области, главный внештатный ревматолог Управление здравоохранения Карагандинской области.

6) Смагулова Газиза Ажмагиевна – кандидат медицинских наук, клинический фармаколог, руководитель кафедры фармакологии, доцент НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова».

7) Бакенова Роза Агубаевна – доктор медицинских наук, врач пульмонолог высшей категории, главный пульмонолог РГП «Больница Медицинского Центра Управления Делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ.

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензенты:

1) Горемыкина Майя Валентиновна – кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, и.о. профессора кафедры внутренних болезней и ревматологии НАО «Медицинский университет Семей».

2) Лиля Александр Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского института Ревматологии имени В. А. Насоновой (г. Москва, Россия).

3) Ананьева Лидия Петровна – доктор медицинских наук, профессор 2-го Московского Медицинского Института имени Н.И.Пирогова (г. Москва, Россия).

6.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр не реже 1 раза в 5 лет и не чаще 1 раза в 3 года при наличии новых методов диагностики и лечения с уровнем доказательности.

6.5. Список использованной литературы

- 1) Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al; EUSTAR Coauthors. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1327-39.
- 2) «Клиническая ревматология», руководство для врачей под ред. Мазурова В. И., 3-е издание (2021), ISBN 978-5-906023-26-1, издательство Е-ноты, Санкт-Петербург
- 3) Ревматология под ред. Е. Л. Насонова (Российские клинические рекомендации по ревматологии). М.:ГЭОТАР-Медиа, 2017,-464с., ISBN 978-5-9704-4261-6
- 4) EULAR Textbook on Rheumatic Diseases, editors J. Bijlsma, E. Hachulla; third Edition (2018), ISBN 978-0-7279-1924-3, BMJ, London
- 5) Knobler, R., Moinzadeh, P., Hunzelmann, N., Kreuter, A., Cozzio, A., Mouthon, L., Krieg, T. (2017). European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31(9), 1401–1424. doi:10.1111/jdv.14458
- 6) Van Der Hoogen F, Khanna D, Fransen J et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov;72(11):1747-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 (Suppl 3):59.
- 7) Liu X, Mayes MD, Pedroza et al. Does C-reactive protein predict the long-term progression of interstitial lung disease and survival in patients with early systemic sclerosis? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Aug;65(8):1375-1380. doi: 10.1002/acr.21968
- 8) Ананьева ЛП. Новые классификационные критерии системной склеродермии (лекция). Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):539–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1546>
- 9) Mierau R, Moinzadeh P, Riemekasten G et al. Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German network for systemic scleroderma: correlation with characteristic clinical features. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R172
- 10) Ревматология: клинические рекомендации. Под редакцией Е.Л. Насонова. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2017, 142-167.
- 11) Asano, Y., Jinnin, M., Kawaguchi, Y., Kuwana, M., Goto, D., Sato, S., ... Ihn, H. (2018). Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of systemic sclerosis. *The Journal of Dermatology*, 45(6), 633–691. doi:10.1111/1346-8138.14162
- 12) Matucci-Cerinic, M., Allanore, Y., Czirjak et al. (2009). The challenge of early systemic sclerosis for the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) community. It is time to cut the Gordian knot and develop a prevention or rescue strategy. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(9), 1377–1380. doi:10.1136/ard.2008.106302

- 13) Avouac, J., Fransen, J., Walker, U. et al. (2010). Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(3), 476–481. doi:10.1136/ard.2010.136929
- 14) Le Roy EC, Medsger TA Jr. Criteria for classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2001;28:1573–617
- 15) Denton CP, Hughes M, Gak N, et al.; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Oct;55(10):1906-10. doi: 10.1093/rheumatology/kew224. Epub 2016 Jun 9. PMID: 27284161.
- 16) Pellar RE, Pope JE. Evidence-based management of systemic sclerosis: Navigating recommendations and guidelines. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Jun;46(6):767-774. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.12.003. Epub 2016 Dec 9. PMID: 28088339.
- 17) Sampaio-Barros PD, Zimmermann AF, Müller CS, et al.; Systemic Sclerosis Commission of the Brazilian Society of Rheumatology. Recommendations for the management and treatment of systemic sclerosis. *Rev Bras Reumatol*. 2013 May-Jun;53(3):258-75. English, Portuguese. PMID: 24051909.
- 18) Биличенко Т.Н. Диагностика и лечение поражения легких при системной склеродермии. *Клиническая медицина*. 2020;98(3) DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-185-196>
- 19) Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE; Scleroderma Algorithm Group. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Nov;70(11):1820-1828. doi: 10.1002/art.40560. Epub 2018 Sep 17. PMID: 29781586.
- 20) Pope JE. Recommendations for the Treatment of Systemic Sclerosis: Agreement May Not Translate into Uptake. *J Rheumatol*. 2020 Feb;47(2):164-165. doi: 10.3899/jrheum.190582. PMID: 32007942.
- 21) de Vries-Bouwstra JK, Allanore Y, Matucci-Cerinic M, Balbir-Gurman A. Worldwide Expert Agreement on Updated Recommendations for the Treatment of Systemic Sclerosis. *J Rheumatol*. 2020 Feb;47(2):249-254. doi: 10.3899/jrheum.181173. Epub 2019 May 1. PMID: 31043545.
- 22) Khanna D, Distler JH, Sandner P, Distler O. Emerging strategies for treatment of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord* 2016;1:186–93. <https://doi.org/10.5301/jsrd.5000207>
- 23) Zanatta E, Polito P, Favaro M, Larosa M, Marson P, Cozzi F, Doria A. Therapy of scleroderma renal crisis: State of the art. *Autoimmun Rev*. 2018 Sep;17(9):882-889. doi: 10.1016/j.autrev.2018.03.012. Epub 2018 Jul 10. PMID: 30005860.
- 24) Barnes H, Holland AE, Westall GP, Goh NS, Glaspole IN. Cyclophosphamide for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jan 3;1(1):CD010908. doi: 10.1002/14651858.CD010908.pub2. PMID: 29297205; PMCID: PMC6491200.
- 25) Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomized

- controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4:708-19. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30152-771.
- 26) Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS, Roberts C, Desai S, Herrick AL, McHugh NJ, *et al*. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006;54:3962–3970.
- 27) Volkmann ER, Tashkin DP. Treatment of Systemic Sclerosis-related Interstitial Lung Disease: A Review of Existing and Emerging Therapies. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Nov;13(11):2045-2056. doi: 10.1513/AnnalsATS.201606-426FR. PMID: 27560196; PMCID: PMC5122482.
- 28) Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology*. 2005;44:145–150. 7. Stewart M, Morling JR. Oral vasodilators for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11;7:CD006687
- 29) Rirash F, Tingey PC, Harding SE, Maxwell LJ, Tanjong Ghogomu E, Wells GA, Tugwell P, Pope J. Calcium channel blockers for primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 12. Art. No.: CD000467. DOI: 10.1002/14651858.CD000467.pub2
- 30) Авдеев С.Н., Ананьева Л.П., Жилиев Е.В. и др. Резолюция Совета экспертов, посвященного теме «Интерстициальные заболевания легких при системной склеродермии» (14 октября 2019 г., Москва). *Современная ревматология*. 2020;14(1): DOI: 10/14412/1996-7012-2020-117. НИНТЕ
- 31) Distler O, Highland KB, Gahlemann M, *et al*. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2019;380:2518-28. doi: 10.1056/NEJMoa1903076
- 32) Flaherty KR, Wells AU, Vincent Cottin V, *et al*. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med*. 2019; 381:1718-27. doi: 10.1056/NEJMoa1908681
- 33) Roustit M, Blaise S, Allanore Y, Carpentier PH, Caglayan E, Cracowski JL. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1696–1699.
- 34) Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells GA, Silman A. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 2. Art. No.: CD000953. DOI: 10.1002/14651858.CD000953
- 35) Hansi N., Thoua N., Carulli M. *et al*. Consensus best practice pathway of the UK scleroderma study group: gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (6 Suppl 86):S214–21.
- 36) Keyszer G, Christopheit M, Fick S, *et.al*. Treatment of severe progressive systemic sclerosis with transplantation of mesenchymal stromal cells from allogeneic related donors: report of five cases. *Arthritis Rheum*. 2011 Aug;63(8):2540-2. doi: 10.1002/art.30431.

- 37) Новикова, И. А. Аутоиммунные заболевания : диагностика и принципы терапии : учеб. пособие / И. А. Новикова, С. А. Ходулева - Минск : Выш. шк. , 2017. - 367 с. - ISBN 978-985-06-2830-5.
- 38) Ананьева Л.П. Современная терапия интерстициальных пневмоний, ассоциированных с системной склеродермией. Научно-практическая ревматология. 2020;58(5):520–531.
- 39) Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 May 1;205(9):e18-e47. doi: 10.1164/rccm.202202-0399ST.
- 40) Madelon C.Vonk, Vanessa Smith, Maurizio Cutolo et al. Pharmacological treatments for SSc-ILD: Systematic review and critical appraisal of the evidence. *Autoimmun Rev*. 2021 Dec;20(12):102978. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102978.
- 41) Hachulla, E., Agard, C., Allanore, Y. et al. French recommendations for the management of systemic sclerosis. *Orphanet J Rare Dis* **16** (Suppl 2), 322 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01844-y>
- 42) Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. ЕВРАЗИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ. Евразийский Кардиологический Журнал. 2020;(1):78-122. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>
- 43) Marc Humbert, Gabor Kovacs, Marius M Hoeper et al. ESC/ERS Scientific Document Group, 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG)., *European Heart Journal*, 2022;, ehac237, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
- 44) Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017 Oct 7;390(10103):1685-1699. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9.
- 45) Hachulla E, Agard C, Allanore Y, Avouac J et al. Collaborators. French recommendations for the management of systemic sclerosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Jul 26;16(Suppl 2):322. doi: 10.1186/s13023-021-01844-y.
- 46) Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. GRIPHON Investigators. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015 Dec 24;373(26):2522-33. doi: 10.1056/NEJMoa1503184.
- 47) Gaine S, Chin K, Coghlan G, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017; 50: 1602493 doi: 10.1183/13993003.02493-2016.
- 48) Del Galdo F, Lescoat A, Conaghan PG, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024 Oct 17;ard-2024-226430. doi: 10.1136/ard-2024-226430.
- 49) Raghu G, Montesi SB, Silver RM et al. Treatment of Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease: Evidence-based Recommendations. An Official American

Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2024 Jan 15;209(2):137-152. doi: 10.1164/rccm.202306-1113ST.

50) Schneider L, Hax V, Monticielo O, Macedo TF, Barreto RKM, Marcondes NA, Chakr R. Dualities of the vitamin D in systemic sclerosis: a systematic literature review. Adv Rheumatol. 2021 Jun 9;61(1):34. doi: 10.1186/s42358-021-00192-6.

51) Diaconu AD, Ostafie I, Ceasovschih A, Șorodoc V, Lionte C, Ancuța C, Șorodoc L. Role of Vitamin D in Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review. J Immunol Res. 2021 Nov 29;2021:9782994. doi: 10.1155/2021/9782994.