

Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «13» октября 2016 года
Протокол №13

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНЫЙ СИСТЕМНЫЙ СКЛЕРОЗ

1. Содержание:

Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9	2
Дата разработки протокола	2
Пользователи протокола	2
Категория пациентов	2
Шкала уровня доказательности	2
Определение	2
Классификация	3
Диагностика и лечение на амбулаторном уровне	4
Показания для госпитализации	12
Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи	12
Диагностика и лечение на стационарном уровне	12
Медицинская реабилитация	19
Паллиативная помощь	19
Сокращения, используемые в протоколе	20
Список разработчиков протокола	21
Конфликт интересов	21
Список рецензентов	21
Список использованной литературы	21
Приложение 1	23

2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
M34.9	Системный склероз неуточнённый	-	-
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	-	-
M34.9	Системный склероз неуточнённый	-	-

3. Дата разработки/пересмотра протокола: 2016 год.

4. Пользователи протокола: врачи скорой помощи, врачи общей практики, педиатры, ревматологи.

5. Категория пациентов: дети.

6. Шкала уровня доказательности:

Уровни доказательств используемых медицинских технологий по определению Центра доказательной медицины Оксфордского университета.

Класс (уровень) I (A)	большие двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, а также данные полученные при метаанализе нескольких рандомизированных контролируемых исследований.
Класс (уровень) II (B)	небольшие рандомизированные и контролируемые исследования, при которых статические данные построены на небольшом числе больных
Класс (уровень) III (C)	нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов
Класс (уровень) IV (D)	выработка группой экспертов консенсуса по определенной проблеме

7. Определение [1]: Ювенильная системная склеродермия - хроническое полисистемное заболевание из группы системных заболеваний соединительной ткани, развивающееся в возрасте до 16 лет и характеризующееся

прогрессирующими фиброзно-склеротическими изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов и вазоспастическими реакциями по типу синдрома Рейно.

8. Классификация [1 - 5]:

NB! Общепринятой классификации заболевания не существует.

Детские ревматологи чаще всего используют классификацию для взрослых пациентов с ССД, различая следующие клинические формы [2]:

Клинические формы ЮССД:

- пресклеродермия;
- ЮССД с диффузным поражением кожи (диффузная форма);
- ЮССД с лимитированным поражением кожи (акросклеротическая форма);
- склеродермия без склеродермы;
- смешанное заболевание соединительной ткани и перекрестные формы – Оверлап-синдром (ПРС).

3 варианта течения:

- острое, быстро прогрессирующее (с генерализованным фиброзом кожи и внутренних органов);
- подострое, умеренно прогрессирующее (преобладает иммунное воспаление);
- хроническое, медленно прогрессирующее (с преобладанием сосудистой патологии).

3 степени активности:

- I – минимальная;
- II – умеренная;
- III – максимальная.

3 стадии заболевания:

- I – начальная (1-3 очага локализации болезни);
- II – генерализованная (отражающая системный, полисиндромный характер процесса);
- III – поздняя (терминальная), когда имеется недостаточность функции одного или более органов.

Предварительные классификационные критерии ювенильной системной склеродермии[1,3-5]:

БОЛЬШОЙ КРИТЕРИЙ (ОБЯЗАТЕЛЬНЫЙ)	ПРОКСИМАЛЬНЫЙ СКЛЕРОЗ/ИНДУРАЦИЯ КОЖИ
Малые критерии	
Поражение кожи	1. Склеродактилия
Периферические сосуды	2. Синдром Рейно 3. Дигитальные язвы кончиков пальцев 4. Типичные изменения при капилляроскопии
Поражение ЖКТ	5. Дисфагия 6. Гастро-эзофагеальный рефлюкс
Вовлечение сердца	7. Аритмия 8. Сердечная недостаточность

Почечные проявления	9. Острый склеродермический криз 10. Вновь начавшаяся артериальная гипертензия
Респираторный тракт	11. Легочный фиброз (КТВР/рентгенография) 12. Легочная гипертензия 13. Снижение диффузионной способности легких < 80%
Мышечно-скелетная система	14. Крепитация сухожилий 15. Артрит 16. Миозит
Неврологические проявления	17. Синдром карпального канала 18. Невропатии
Серологические маркеры	19. Антиядерные антитела 20. Специфичные для ССД аутоантитела: антицентромерные, анти-топоизомераза-1 (Scl-70), антифибрилярные, анти-РНК полимера I и III

Примечание. Для установления диагноза необходимы один большой и как минимум два малых критерия, возраст пациента до 16 лет.

Классификационные критерии для диагностики системной склеродермии [3, 5]:

Параметры	Варианты признаков	Баллы
1. Уплотнение и утолщение кожи обеих рук выше пястно-фаланговых суставов (ПФС)	–	9
2. Уплотнение и утолщение кожи пальцев	Отек пальцев Склеродактилия	2 4
3. Дигитальная ишемия	Язвочки Рубчики	2 3
4. Телеангиэктазии	–	2
5. Капилляроскопические изменения	–	2
6. Легочная гипертензия и/или интерстициальная болезнь легких	Легочная гипертензия Коллагеновая болезнь легкого	2 2
7. Феномен Рейно	–	3
8. Специфичные аутоантитела (максимальный балл 3)	антицентромерные, анти-Scl-70, анти-РНК-полимеразы III.	3 3 3
Сумма баллов определяется путем сложения максимальное количество баллов в каждой категории. Пациенты с общим счетом, равные или больше 9 классифицируются как имеющие определенный системный склероз.		

9. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [1-18]:

1) Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез:

- повышения температуры тела чаще до субфебрильных цифр;
- общая слабость;
- снижения аппетита;
- потеря массы тела (отставание в физическом развитии);
- наследственный фактор;

- подвергание воздействию различных факторов: инфекции (ретро- и цитомегаловирусы), химические вещества (продукты нефти, хлорвинил, пестициды и др.), вакцинации, лекарственные вещества (блеомицин и др.) и др.;
- стресс, травмы, переохлаждения.

Отличие ЮССД от взрослых форм заболевания [2 -10]:

- частое и более выраженное проявление суставного синдрома;
- развитие стойких контрактур;
- редкое поражение кожи с нетипичным протеканием и внутренних органов;
- редкое наблюдение синдрома Рейно;
- редкое развитие лихорадки, похудения, миозита и остеолита.

Физикальное обследование:

Кожный синдром:

3 стадии кожного поражения;

- стадия отека;
- стадия индурации;
- стадия склероза и атрофии.

Варианты кожного синдрома:

- системная склеродермия с диффузным поражением кожи;
- акросклеротический вариант;
- проксимальная форма;
- гемисклеродермия;
- атипичная форма;
- подкожный кальциноз (CREST-синдром).

Сосудистое поражение:

- синдром Рейно;
- телеангиэктазии.

Поражение опорно-двигательного аппарата:

- остеолита ногтевых фаланг пальцев;
- склеродактилия;
- гемиатрофия зубочелюстного аппарата;
- полимиозит.

Поражение желудочно-кишечного тракта:

- затруднения проглатывания пищи;
- диспепсические расстройства;
- потеря массы тела.

Поражение лёгких:

- сухой кашель;
- одышка при физической нагрузке;
- нарушение функции внешнего дыхания;
- снижение жизненной ёмкости лёгких.

Поражение сердца:

- нарушение ритма и проводимости;

- снижение сократительной способности миокарда;
- сердечная недостаточность.

Поражение почек:

- следовая протеинурия;
- минимальный мочево́й синдром;
- нарушение функции почек;
- повышение АД.

Поражение нервной системы:

- судорожный синдром;
- гемиплегическая мигрень;
- очаговые изменения в ткани головного мозга.

Осложнения при ЮССД [1-26]:

- желудочно-кишечный тракт: возможно развитие стриктуры нижней трети пищевода вследствие рубцовых изменений при рецидивирующем язвенном поражении, а также желудочного кровотечения при множественных телеангиэктазиях слизистой оболочки желудка;
- сердечно-сосудистая система: аритмии, кардиомиопатия;
- легочный фиброз;
- почечная недостаточность;
- острая гипертензивная энцефалопатия.

Лабораторные исследования:

- общий анализ крови (увеличение СОЭ, умеренный транзиторный лейкоцитоз и/или эозинофилия);
- общий анализ мочи (умеренная протеинурия);
- биохимический анализ крови (КФК, альдолаза, общий белок, белковые фракции, АЛТ, АСТ, билирубин, электролиты, АСЛО, холестерин, креатинин, мочеви́на, глюкоза, щелочная фосфатаза);
- иммунологические исследования (СРБ, по показаниям Ig A, IgM, IgG, АНФ);
- коагулограмма.

Инструментальные исследования:

- электрокардиограмма и ЭХО-кардиограмма – для уточнения кардиальной патологии, исключения легочной артериальной гипертензии, нарушений ритма и проводимости, очаговых изменений миокарда.
- УЗИ органов брюшной полости, почек;
- рентгенография ОГК – для исключения интерстициального поражения легких.
- кожная проба с туберкулином (реакция Манту, Диаскинтест).

2) Диагностический алгоритм [2]:



3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [1-14]:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
ЮИА	Суставной синдром	Рентгенография суставов, КТ и МРТ, Лабораторные данные	Поражение суставов носит стойкий, прогрессирующий характер. Выраженная утренняя скованность. По мере прогрессирования заболевания развивается деструкция суставных поверхностей и деформация суставов. Типичные эрозивные изменения на R-грамме. Тяжелое поражение внутренних органов.
Ограниченная склеродермия	Поражение кожи	Физикальные данные,	Очаговое (бляшечная) и линейное («удар саблей»,

		Капилляроскопия	гемиформа) поражение кожи и подлежащих тканей.
Склеродерма Бушке	Поражение кожи	Физикальные данные	Выраженная индурация в области лица, шеи, плечевого пояса. Нередкая связь с предшествующей инфекцией верхних дыхательных путей.
Диффузный эозинофильный фасциит	Кожный и суставной синдром	Физикальные данные, Рентгенологические и лабораторные исследования	Начинается с предплечий и/или голеней с возможным распространением на проксимальные отделы конечностей и туловище; пальцы кистей и лицо остаются интактными. Характеризуется поражением кожи по типу «апельсиновой корки», сгибательными контрактурами, эозинофилией, гипергаммаглобулинемией и повышением СОЭ.
Системная красная волчанка	Кожный суставной синдром поражение внутренних органов	Физикальные данные, Лабораторные исследования	Характерная «бабочка» на лице, дискоидные очаги, отсутствие контрактур суставов, лейкопения, тромбоцитопения, положительные антитела к ДНК
Ювенильный дерматополимиозит	Кожный, суставной синдром, поражение внутренних органов	Физикальные данные, лабораторные исследования, электромиография	Типичные поражения кожи: параорбитальная эритема, симптом Готтрона, симптом «грязных локтей и колен», прогрессирующая мышечная слабость.
Болезнь Рейно	Кожный синдром (акроцианоз)	Физикальные данные и лабораторные исследования	Приступообразное изменение цвета кистей и их онемение, более мягкое течение, отсутствие поражения кожи, внутренних органов, АНА.

4) Тактика лечения [1-14]:

- поддерживающая терапия;
- диспансеризация.

— Немедикаментозное лечение:

Режим:

- физические упражнения для сохранения функциональной активности суставов;
- рекомендуется прямая осанка при ходьбе и сидении;
- спать на жестком матрасе и тонкой подушке;
- исключить психоэмоциональные нагрузки, пребывание на солнце.

Диета:

- нумерация столов зависит от преимущественного поражения внутренних органов (стол № 10 при сердечной патологии, стол №7, 7А, Б при поражении почек);
- ограничение потребления углеводов и жиров, предпочтительна белковая диета;
- употребление продуктов с повышенным содержанием кальция и витамина D для профилактики остеопороза.

Физиотерапия:

- ультразвук или фонофорез с кортикостероидами или с лидазой на очаг поражения и паравертебрально;
- аппликации раствора диметилсульфоксида (димексид) с добавлением сосудорасширяющих, противовоспалительных средств на пораженные участки кожи;
- электрофорез эуфиллина (1 – 2%) и папаверина (0,1%) на шейный и поясничный отделы позвоночника;
- массаж, лечебная физкультура (в соответствии с индивидуальными возможностями больного).

– Медикаментозное лечение:

В качестве базисной терапии используют ГК, цитотоксические средства и ГИБП.

Глюкокортикоиды — преднизолон или метилпреднизолон в средних дозах 0,8–1 мг/кг в сутки с последующим их снижением при достижении терапевтического эффекта и полной отменой. ГК позволяют стабилизировать кожный процесс, купировать проявления артрита, активного миозита, серозита, альвеолита. В ряде случаев при диффузном поражении кожи быстропрогрессирующего течения проводят плазмаферез (3 – 5 сеансов) в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолона в дозе 10 – 15 мг/кг массы через 6 часов после каждого сеанса ПФ. При выраженном фиброзе, в позднюю стадию болезни, ГК не только неэффективны, но и усиливают склеротические процессы.

Цитотоксические средства

Метотрексат (Д) – препарат первого выбора, показаниям для назначения являются поражение кожи, особенно в ранней стадии, мышечный и суставной синдромы. Назначают 15 мг/м² 1 раз в неделю перорально совместно с фолиевой кислотой в стандартной дозе (ежедневно, кроме дня приема метотрексата) в течение 6 – 18 мес.

Циклофосфамид (В) — препарат выбора для лечения интерстициального поражения легких, диффузной формы ювенильной ССД быстропрогрессирующего течения внутривенно в дозе 400 мг/м² поверхности тела 1 раз в мес. Длительность терапии – 6 – 12 мес.

Микофенолат мофетил (Д) в качестве поддерживающего иммуномодулятора перорально.

Генно-инженерные биологические препараты применяют при прогрессирующем диффузном поражении кожи, явных клинических признаках воспалительной активности (серозит, миозит, интерстициальное поражение легких, рефрактерный синовит и/или теносиновит).

Ритуксимаб (Д) назначается внутривенно в дозе 375мг/м² поверхности тела в неделю в течении 4 последующих недель. Повторный курс ритуксимаба проводят

через 22 – 24 недели после первого введения препарата при сохраняющейся высокой активности болезни.

Коррекция нарушений микроциркуляции

- Блокаторы кальциевых каналов приводят к умеренному, но достоверному уменьшению частоты и тяжести приступов вазоспазма. Подбор дозы блокаторов кальциевых каналов у детей осуществляют с учетом индивидуальной переносимости, возраста и массы ребенка. Препараты короткого действия — нифедипин (А) перорально в дозе 1,25 – 7,5 мг/сут., препараты пролонгированного действия — нифедипин (коринфар ретард), амлодипин (А) в дозе 1,25 – 7,5 мг/сут., назначение которых предпочтительнее.
- Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента — каптоприл, эналаприл — назначают больным с истинной склеродермической почкой, сопровождающейся выраженной вазоконстрикцией и АГ. Каптоприл используют по 6,25 – 12,5 мг 3 раза в сутки, эналаприл — по 0,1 – 0,2 мг/сут. в 2 – 3 приема.
- Дипиридамол (Д) перорально 5 мг/кг в 2 – 3 приема
- Пентоксифиллин (Д) в дозе 15 – 100 мг/сут. в 2 – 3 приема
- Алпростадил (синтетический аналог простагландина Е1; по 6 нг/кг в час, через инфузomat), разделенный в 2 приема, что позволяет быстро улучшить состояние больных.

Курсовое лечение состоит в среднем 14 дней, затем доза снижается до 3нг/кг в час. В течение 3 дней (постоянный мониторинг ЭКГ).

Перечень основных лекарственных средств: смотреть пункт 12, подпункт 5.

Перечень дополнительных лекарственных средств: смотреть пункт 12, подпункт 5.

Таблица сравнения препаратов:

Класс	Лекарственное средство МНН	Преимущества	Недостатки	УД	Перечень КНФ
Глюкокортикоид	преднизолон 5 мг	противовоспалительное, противоаллергическое, противовоспалительное, иммунодепрессивное действие.	синдром Кушинга, задержка полового развития, роста, тошноту, рвоту, поражение слизистой ЖКТ и др.	УД – (А)	+
Глюкокортикоид	метилпреднизолон 4 мг, 16 мг	противовоспалительное, противоаллергическое, противовоспалительное, иммунодепрессивное действие.	синдром Кушинга, задержка полового развития, роста, тошноту, рвоту, поражение слизистой ЖКТ и др.	УД – (А)	+
Антиметаболиты	метотрексат	иммуносупрессивное действие.	повышение уровня трансаминаз, диспепсические явления (тошнота, рвота, диарея),	УД – (В)	+

			лейкопения, интерстициальный пневмонит, фиброз печени, инфекционный процесс		
Алкилирующий препарат	циклофосфамид 200 мг.	иммуносупрессивное действие.	лейкопения, геморрагический цистит, обратимая алоpecia, лейкемия, лимфома, переходноклеточная карцинома и др.	УД – (А)	
Иммунодепрессанты	микофенолат мофетил	иммуносупрессивное действие.	Тошнота, рвота, диарея, запор, лейкопения или лейкоцитоз, анемия, тромбоцитопения, повышение частоты инфекционных и септических осложнений и др.	УД – (Д)	+

– **Алгоритм действий при неотложных ситуациях:** предусмотрен соответствующим протоколом по оказанию неотложной медицинской помощи.

– **Другие виды лечения:** нет.

5) Показания для консультации специалистов [2]:

- консультация нефролога – при наличии признаков поражения почек для проведения биопсии почек;
- консультация невролога – в случае развития неврологической симптоматики для уточнения характера и степени поражения нервной системы и подбора симптоматической терапии;
- консультация офтальмолога – с целью уточнения генеза зрительных нарушений (патология сосудов сетчатки в рамках ССД, проявления побочного действия ГК или синдрома Шегрена);
- консультация хирурга – для решения вопроса о проведении хирургической коррекции при наличии сгибательных контрактур, деформаций скелета и косметических дефектов.

б) Профилактические мероприятия [1-8]:

Первичная профилактика: нет.

Вторичная профилактика: включает комплекс мероприятий, направленных на предотвращение рецидивов заболевания:

- диспансерное наблюдение;
- длительное проведение поддерживающей терапии, разработанной с учетом индивидуальных особенностей пациента и варианта болезни;
- постоянный контроль безопасности проводимого лечения и при необходимости его коррекция;

- обеспечение охранительного режима (ограничение психоэмоциональных и физических нагрузок, при необходимости обучение детей на дому, посещение школы лишь при получении стойкой ремиссии, ограничение контактов для уменьшения риска развития инфекционных заболеваний);
- предохранение от инсоляции, исключение применения УФО;
- введение гамма-глобулина осуществляется только при абсолютных показаниях.

7) Мониторинг состояния пациента[2-4]:

Амбулаторно–поликлиническая помощь оказывается в детском ревматологическом кабинете.

8) Индикаторы эффективности лечения: смотрите пункт 12, подпункт 9.

10. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ [1,3– 8]:

10.1 Показания для плановой госпитализации:

- дебют ЮССД;
- мониторинг состояния ребенка;
- контроль проводимого лечения;
- оценки его эффективности и переносимости.

10.2 Показания для экстренной госпитализации:

- появление признаков прогрессирования и осложнения заболевания.

11. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ: предусмотрено соответствующим протоколом по оказанию скорой неотложной медицинской помощи.

12. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [1–33]:

1) Диагностические критерии: смотреть пункт 9, подпункт 1.

Лабораторные исследования: смотреть пункт 9, подпункт 1.

- определение уровня СХСL4 – повышается при пневмофиброзе, прогрессирующей легочной гипертензии;
- определения уровня NT-proBNP – выявляется повышение в сыворотке при ранней легочной гипертензии.

Инструментальные исследования [11]: смотреть пункт 9, подпункт 1.

- капилляроскопия ногтевого ложа выявляет характерные для ССД изменения (дилатация и редукция капилляров) на ранней стадии болезни, обладает высокой чувствительностью и специфичностью;
- функциональные легочные тесты для выявления рестриктивных нарушений;
- рентгенография пищевода с бариевой смесью для выявления гипотонии пищевода;

- фиброгастродуоденоскопия – для выявления гипотонии и сужения пищевода;
- офтальмоскопия – для оценки состояния сетчатки глаза и сосудов глазного дна.

2) Диагностический алгоритм: (схема) смотреть пункт 9, подпункт 2.

3) Перечень основных диагностических мероприятий:

- биохимический анализ крови (КФК, РФ, липидный спектр);
- иммунологические исследования: анти Scl-70, антицентромерные антитела;
- коагулограмма: фибриноген, АЧТВ, протромбиновый индекс;
- суточная протеинурия.

4) Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- иммунологические исследования: иммунограмма, антитела к двуспиральной ДНК, антитела к РНК – полимеразе III; ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α (по показаниям);
- анализ кала на скрытую кровь (по показаниям);
- анализ мочи по Зимницкому, проба Реберга (по показаниям).

Инструментальные исследования:

- компьютерная томография с высоким разрешением органов грудной клетки – для исключения интерстициального поражения легких (по показаниям);
- суточное мониторирование ЭКГ – при нарушении ритма и проводимости;
- сцинтиграфия – для уточнения кардиальной патологии, исключения легочной артериальной гипертензии, нарушений ритма и проводимости, очаговых изменений миокарда (по показаниям);
- катетеризация правых отделов сердца – при легочной гипертензии;
- офтальмоскопия – для оценки состояния сетчатки глаза и сосудов глазного дна;
- биопсия почки (по показаниям);
- суточное мониторирование АД для уточнения почечной патологии (по показаниям);
- гистологическое исследование (биопсия кожи, мышц, фасций) для уточнения диагноза и дифференциальной диагностики;
- электроэнцефалография (по показаниям);
- квантифероновый тест (по показаниям);
- определение антител классов А, М, G к сальмонелле кишечной (*Salmonella enterica*), иерсинии энтероколитика (*Yersinia enterocolitica*), иерсинии псевдотуберкулеза (*Y.pseudotuberculosis*), бруцелле, шигелле Флекснера, Зонне, Ньюкасл, хламидиям (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci*, *C. pneumoniae*), микоплазме (*Mycoplasma pneumoniae*) в крови (по показаниям);
- определение антител классов М, G к цитомегаловирусу (*Cytomegalovirus*) в крови (по показаниям);
- определение в сыворотке крови антител к *Borrelia burgdorferi* класса М и G методом непрямой иммунофлюоресценции (по показаниям);

- серологическое исследование крови на вирусы гепатитов В, С, герпеса I и II типа (по показаниям);
- бактериологическое исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы (по показаниям);
- микробиологическое исследование крови и мочи (по показаниям).

Инструментальные исследования, используемые для диагностики склеродермии [1–2]:

Предполагаемая патология	Вид исследования
Гипотония пищевода, рефлюкс-эзофагит, стриктура пищевода	Манометрия Эзофагогастродуоденоскопия Рентгенография пищевода с контрастом
Интерстициальный фиброз Легочная гипертензия	Рентгенография, компьютерная томография, функция внешнего дыхания, сцинтиграфия Эхокардиография, компьютерная томография
Аритмии Очаговый фиброз миокарда Перикардит	Мониторирование ЭКГ ЭКГ, эхокардиография, сцинтиграфия Эхокардиография, компьютерная томография
Острая склеродермическая нефропатия	Мониторинг АД, уровень креатинина и ренина в крови, офтальмоскопия, биопсия почки

5) Тактика лечения [1,3 – 8]: уточнение диагноза, подбор патогенетической терапии, определение всего комплекса терапии, который в дальнейшем будет применяться в амбулаторных условиях.

– **Немедикаментозное лечение:**

Режим:

- рекомендуется сохранять прямую осанку при ходьбе и сидении;
- спать на жестком матрасе и тонкой подушке;
- исключить психоэмоциональные нагрузки, пребывание на солнце.

Диета.

Нумерация столов зависит от преимущественного поражения внутренних органов:

- стол № 10 при сердечной патологии;
- стол №7, 7А, Б при поражении почек;
- при поражении пищевода следует избегать твердой пищи;
- при поражении кишечника необходимо употреблять пищу, богатую растительными волокнами;
- следует употреблять большое количество витаминов и минералов, так как зачастую их всасывание в кишечнике нарушено;
- следует избегать больших доз витамина С (*более 1000 мг/день*), так как он стимулирует формирование соединительной ткани.

В периоде острого течения и обострения болезни ограничивать двигательный режим больного.

– **Медикаментозное лечение (в зависимости от степени тяжести заболевания):** при наличии клинических и лабораторных признаков воспалительной и иммунологической активности в раннюю фазу системной склеродермии показаны глюкокортикостероиды – преднизолон или метилпреднизолон в средних дозах 15-30 мг/сут с последующим их снижением при достижении терапевтического эффекта и полной отменой.

Цитостатические средства, ГИБП – препарат выбора для лечения интерстициального поражения лёгких, диффузной формы ювенильной системной склеродермии быстропрогрессирующего течения.

При синдроме Рейно и его осложнениях (ишемия, некрозы), лёгочная, почечная гипертензия показаны – блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ.

В качестве базисной терапии используют глюкокортикостероиды, цитотоксические средства.

Перечень основных лекарственных средств:

Лекарственное средство (МНН)	Фармакологические группы	Способ введения и разовая доза	Кратность применения	Длительность курса лечения	УД
Преднизолон	Гормоны	per os 0,3–0,5 мг/кг	2 – 3 раза в день (в первой половине дня)	На 6–12 нед, затем дозу постепенно снижают до поддерживающей 0,1 – 0,2 мг/кг в сутки, которую используют до 12–15 мес, с последующей полной отменой препарата	УД - С
Метотрексат	Иммунодепрессант	per os 15 мг/м ²	в неделю 1 раз	6 – 18 мес.	УД-Д
Циклофосфамид	Иммунодепрессант	внутривенно капельно 400мг/м ² по поверхности тела	ежемесячно в сочетании с оральным приемом ГК	В течение 6 мес, при положительной динамике пульс-терапию ЦФ продолжают один раз в 2–3 мес еще в течение 18–24 мес.	УД-В
Ритуксимаб	Иммунодепрессант	Внутривенно 375 мг/м ²	В течение 4-х последовательных недель.	Повторный курс через 22 – 24 недель после первого введения препарата при сохраняющейся активности заболевания	УД-Д
Перечень дополнительных лекарственных средств					

Микофенол ата мофетил	Иммунодепре ссант	per os 1г – 2 г/день	2 раза в день	В течение 12 мес.	УД-Д
Коррекция нарушений микроциркуляции					
Нифедипин	Блокаторы кальциевых каналов	per os 1,25 – 7,5 мг/сут.	2 раза в день	В сочетании с дипиридамолом 12 недель.	УД-А
Амлодипин	Блокаторы кальциевых каналов	per os 1,25 – 7,5 мг/сут.	2 раза в день	В сочетании с дипиридамолом 12 недель	УД-А
Дипиридамо л	Ангиопротект оры и корректоры микроциркуля ции	per os 5 мг/кг массы тела в сутки	в 2-3 приема,	1 – 2 мес.	УД-Д
Алпростади л	Ангиопротект оры и корректоры микроциркуля ции	в/в через инфузомат в минуту со скоростью 50-75 мл 6 нг/кг в час	в 2 приема	В течение 14 дней, затем доза снижается до 3нг/кг час в течение 3 –х дней, затем отмена (при постоянном мониторинге ЭКГ)	УД-А
Каптоприл	Ингибиторы АПФ	per os 6,25 -12,5 мг	3 раза в сутки	До достижения эффекта	УД-А
Эналаприл	Ингибиторы АПФ	per os и в/в 0,1 – 0,2 мг/кг	2 – 3 раза в день	До достижения эффекта	УД-А
Для лечения кальциноза					
Дилтиазем гидрохлори д	Блокатор кальциевых каналов	240 – 480 мг/сут внутри	1 – 2 раза в день	до достижения терапевтического эффекта	УД-В
Динатрие вая соль этилендиам интетрауксу сной кислоты (Ca ²⁺ -ЭДТА или трилон Б)	группа комплексон ов	0,25-1 г (5 - 20 мл 5% раствора) капельно, внутривенн о, в 350- 400 мл 5% раствора глюкозы, не более 10-12 капель в минуту	ежедневно в течение 5 дней с последующим 5-дневным интервалом	на курс 15 вливаний (2- 3 курса в год)	УД-В

Ведение пациента, получающего ритуксимаб в условиях стационара [2]:

	Условия лечения
Ритуксимаб	Ко-тримоксазол + триметоприм перорально в профилактической дозе 5 мг/кг/сутки постоянно, на время лечения ритуксимабом, а также в течение года после его отмены. Цель — профилактика пневмоцистной инфекции.
В случае катаральных явлений, лихорадки и «подкашливания»:	Плановое введение ритуксимаба пропустить; — компьютерная томография легких для исключения интерстициальной пневмонии; — серологическое исследование крови с целью определения антител к пневмоцистам, хламидиям, микоплазмам, вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна–Барр; — исследование аспирата, мокроты (при ее наличии) для определения антигенов, хламидий, микоплазм, пневмоцист; — исследование слюны и мочи, крови методом полимеразной цепной реакции для выявления активной репликации вирусов простого герпеса, ЦМВ, Эпштейна–Барр).
В случае интерстициальной пневмонии по данным КТ (еще до получения результатов лабораторных исследований):	Ко-тримоксазол + триметоприм 15 мг/кг/сутки внутривенно (по триметоприму) в течение 14–21 дня; — кларитромицин 15 мг/кг/сутки внутривенно в течение 14–21 дня; — цефтриаксон 50–100 мг/кг/сутки в течение 14 дней.
В случае активной герпетической, цитомегаловирусной, Эпштейна–Барр вирусной инфекции:	Ацикловир 5–10 мг/кг/введение внутривенно каждые 8 часов, или — ганцикловир 5 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов в течение 14–21 дня; — человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, содержащий IgG 0,2–0,5 г/кг/курс.
В случае тотального снижения сывороточного уровня всех иммуноглобулинов:	Человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, содержащий IgA, IgG, IgM 2–8 мл/кг с интервалом 1 мес; если не достигается достаточный уровень IgG, или происходит быстрое его понижение, дозу можно увеличить до 16 мл/кг или сократить интервал между введениями.
В случае лейкопении и нейтропении с абсолютным числом нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$:	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграстим) 5–10 мкг/кг/сутки 3–5 дней (при необходимости — дольше) подкожно до полной нормализации числа лейкоцитов и нейтрофилов.
В случае фебрильной нейтропении (нейтропения, сопровождающаяся лихорадкой):	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграстим) 5–10 мкг/кг/сутки подкожно до полной нормализации числа лейкоцитов и

	нейтрофилов; — цефтриаксон 50–100 мг/кг/сутки внутривенно до восстановления лейкоцитарной формулы и прекращения лихорадки.
В случае сепсиса — антибактериальные препараты широкого спектра действия:	Цефтриаксон 50–100 мг/кг/сутки + амикацин 15 мг/кг/сутки или нетилмицин 5–7,5 мг/кг/сутки внутривенно. <i>При неэффективности:</i> — меропенем 10–20 мг/кг/курс внутривенно; — цефоперазон + сульбактам 40–80 мг/кг/сутки внутривенно; — человеческий нормальный внутривенный иммуноглобулин, содержащий IgA, IgM, IgG, 5 мл/кг в течение 3 дней подряд. Необходимость повторного курса зависит от клинического течения болезни.
В случае инфекции кожных покровов и подкожножировой клетчатки (целлюлит):	Наблюдение хирурга; — местная терапия; — антибактериальные препараты широкого спектра действия (амокксициллин, цефалоспорины 3-го и 4-го поколения).
В случае инфекции мочевыводящих путей:	Бактериологическое исследование мочи; — антибактериальные препараты; — уросептики.
При острой или обострении хронической инфекции:	Инфузии ритуксимаба не проводятся; — проведение инфузии не ранее чем через неделю после выздоровления.

– **Хирургическое вмешательство [1-5]:**

- выраженные контрактуры суставов со значительной функциональной недостаточностью;
- трансплантация почек при отсутствии восстановления функции почек через 2 года от начала гемодиализа при нефропатии.

– **Другие виды лечения [1-5]:**

- сеансы плазмафереза (ПФ) целесообразно проводить в составе «синхронной терапии» — сочетании сеансов плазмафереза и пульс-терапии метилпреднизолоном. Показаниями к «синхронной терапии» являются: ЮССД при диффузном поражении кожи быстро прогрессирующего течения (УД - Д).

7) Показания для консультации специалистов: смотрите пункт 9.

8) Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:

- острая ДН и ССН;
- тяжелые нарушения ритма;
- склеродермический почечный криз.

9) Индикаторы эффективности лечения [1-5]:

- уменьшение или отсутствие клинических признаков заболевания;
- стабилизация или отсутствие прогрессирования кожных симптомов ЮССД;
- обратное развитие, отсутствие или минимальное поражение внутренних органов;
- положительная динамика лабораторных показателей активности воспалительного процесса;
- отсутствие прогрессирования заболеваний и осложнений.

10) Дальнейшее ведение:

Ведение пациентов в амбулаторно-поликлинических условиях:

Ведение пациента, получающего ГК и/или иммунодепрессанты

- осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в месяц;
- клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 недели;
- клинический анализ мочи — 1 раз в 2 недели;
- контроль биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, калий, натрий, ионизированный кальций, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 недели;
- контроль иммунологических показателей (СРБ; по показаниям — IgA, IgM, IgG, АНФ) — 1 раз в 3 месяца;
- ЭКГ — 1 раз в 3 месяца;
- УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.

Плановая госпитализация в ревматологическое отделение — 2 раза в год для проведения полного обследования и коррекции терапии.

Внеплановая госпитализация — в случае обострения заболевания.

Ведение пациента, получающего генно-инженерные биологические препараты (ритуксимаб):

- осмотр врачом-ревматологом — 1 раз в 2 недели;
- клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) — 1 раз в 2 недели;
- клинический анализ мочи — 1 раз в 2 недели;
- контроль биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, калий, натрий, ионизированный кальций, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочная фосфатаза) — 1 раз в 2 недели;
- контроль иммунологических показателей (IgA, IgM, IgG, СРБ, РФ, АНФ) — 1 раз в 3 месяца;
- ЭКГ — 1 раз в 3 месяца;
- УЗИ брюшной полости, сердца, почек — 1 раз в 6 месяцев.

Плановая госпитализация в ревматологическое отделение — 2 раза в год для проведения полного обследования и коррекции терапии.

Внеплановая госпитализация — в случае обострения болезни.

13. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ [1-5]: смотреть Приложение 1.

14. ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ: нет

15. Сокращения, используемые в протоколе:

АЧТВ	–	Активированное частичное тромбопластиновое время
АЛТ	–	Аланинаминотрансфераза
АНА	–	Антиядерные антитела
АПФ	–	Ангиотензин-превращающий фермент
АСЛО	–	Антистрептолизин О
АСР	–	Американская коллегия ревматологов
АСТ	–	Аспартатаминотрансфераза
иАПФ	–	Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
АФС	–	Антифосфолипидный синдром
ГИБП	–	Генно-инженерно биологический препарат
ГК	–	Глюкокортикоиды
ЖКТ	–	Желудочно-кишечный тракт
Ig	–	Иммуноглобулины
ИГВВ	–	Иммуноглобулины для внутривенного введения
КТ	–	Компьютерная томография
КФК	–	Креатинфосфокиназа
ЛДГ	–	Лактатдегидрогеназа
ЛФК	–	Лечебная физкультура
ММФ	–	Мофетила микофенолат
МП	–	Метилпреднизолон
МКБ	–	Международная классификация болезней
МНО	–	Международное нормализованное отношение
МРТ	–	Магнитно-резонансная томография
НС	–	Нефротический синдром
НМГ	–	Низкомолекулярный гепарин
ОАК	–	Общий анализ крови
ОАМ	–	Общий анализ мочи
ОСН	–	Острая сердечная недостаточность
ПРС	–	Перекрестный-оверлап синдром
ПТ	–	Пульс-терапия
РФ	–	Ревматоидный фактор
СКВ	–	Системная красная волчанка
СКФ	–	Скорость клубочковой фильтрации
ССД	–	Системная склеродермия
СОЭ	–	Скорость оседания эритроцитов
СРБ	–	С-реактивный белок
ТВ	–	Тромбиновое время
УЗИ	–	Ультразвуковое исследование
ЭКГ	–	Электрокардиограмма
Эхо КГ	–	Эхокардиограмма

ЮИА	–	Ювенильный идиопатический артрит
IgG, IgM, IgA	–	Иммуноглобулины G, M, A
Scl-70	–	Ядерная топоизомераза
CXCL4	–	Цитокин продуцируемый plasmocytoid дендритных клеток
NT-pro BNP	–	N-концевой про-мозговой натрийуретический пептид
УЗДГ	–	Ультразвуковая доплерография сосудов
ХПН	–	Хроническая почечная недостаточность
ЦИК	–	Циркулирующие иммунореактивные комплексы
ЦНС	–	Центральная нервная система
ФВД	–	Функция внешнего дыхания
ФГДС	–	Фиброгастродуоденоскопия
ЮССД	–	Ювенильная системная склеродермия
ЮОСД		Ювенильная ограниченная склеродермия

16) Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Ишуова Пахитканым Кабдукаевна – доктор медицинских наук, врач - ревматолог детский высшей категории, отделения кардиоревматологии РГКП «Научный центр педиатрии и детской хирургии».
- 2) Майтбасова Райхан Сабдыбековна – доктор медицинских наук, заведующая отделением кардиоревматологии РГКП «Научный центр педиатрии и детской хирургии», врач - ревматолог детский высшей категории.
- 3) Ержанова Гульмира Еркешбаевна – врач детский ревматолог отделения кардиоревматологии РГКП «Научный центр педиатрии и детской хирургии».
- 4) Дюсембаева Назигуль Куандыковна – кандидат медицинских наук АО «Медицинский университет Астана», заведующая кафедры клинической фармакологии и интернатуры.

17) Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

18) Список рецензентов:

- 1) Хабижанов Б.Х. – доктор медицинских наук, профессор кафедры интернатуры РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова».

19) Список использованной литературы:

- 1) Гусева Н.Г. Системная склеродермия // Ревматология: национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.:ГЭОТАР Медиа, 2008. С. 447–467.
- 2) Клинические рекомендации для педиатров. Детская ревматология. Ревматические болезни у детей / под ред. А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой. — М.: Союз педиатров России, 2016. – 144 с.
- 3) Осминина М. К., Геппе Н. А., Афонина Е. Ю., Шпитонкова О. В., Перепелова Е. М. Генно-инженерные биологические препараты в лечении склеродермии. Обзор литературы и собственный опыт // Педиатрия. 2015. № 13 (114). С. 53 – 58.

- 4) Детская ревматология. Атлас. 2 издание. Под ред. А.А.Баранова, Е.И.Алексеевой. Москва. Педиатрия. 2015.С.66 – 69.
- 5) Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013 Nov. 65(11):2737-47.
- 6) Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A. 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.
- 7) Chang B., Schachna L., White B. et al. Natural history of mild/moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension in scleroderma // *J. Rheumatol.* 2006.V. 33. P. 269–275.
- 8) Denton C.P. Therapeutic targets in systemic sclerosis // *Arthritis Res. Ther.* 2007. V. 9. P. S6. Du Bois R.M. Mechanisms of scleroderma-induced lung disease // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007.V. 4. № 5. P. 434–438.
- 9) Van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, et al. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observation trial. *Br J Rheumatol.* 1996; 35(4):364–72. doi: 10.1093/rheumatology/35.4.364.
- 10) Pope JE, Bellamy N, Seilbord JR, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2001;44(6):13518.doi:10.1002/15290131(200106)44:6<1351::AID-ART227>3.0.CO;2-I.
- 11) Карташева ВИ. Нefропатии при ревматических заболеваниях у детей. Вопросы современной педиатрии. 2004;(5):65–9. [Kartasheva VI. Nefropatii pri revmaticeskikh zabolevaniyakh u detei. *Voprosy sovremennoi pediatrii.* 2004;(5):65–9. (In Russ.)].
- 12) Алексеева Е. И., Валиева С. И., Бзарова Т. М., Исаева К. Б. и др. Опыт применения ритуксимаба у больного ювенильной склеродермией // *Вопр. соврем. педиатрии.* 2012. Т. 11. № 3. С. 131–138.
- 13) Daoussis D., Liossis S. N., Tsamandas A. C., Kalogeropoulou C. et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study // *Rheumatol. (Oxf.)* 2010. Vol. 49. N 2. P. 271–280.
- 14) Bosello S. et al. B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open label trial // *Arthritis Res. Ther.* 2010. Vol. 12. N 2. P. 54–58.
- 15) Scalapino K, Arkachaisri T, Lucas M, et al. Childhood-onset systemic sclerosis: classification, clinical and serologic features, and survival in comparison with adult-onset disease. *J Rheumatol.* 2006;33(5):1004–13.
- 16) Daoussis D., Liossis S.-N. C., Yiannopoulos G., Andonopoulos A. P. B-Cell Depletion Therapy in Systemic Sclerosis: Experimental Rationale and Update on Clinical Evidence // *Int. J. Rheumatol.* 2011. URL: <http://www.hindawi.com/journals/ijr/2011/214013/> (дата обращения — 19.11.2014).
- 17) Zulian F. Systemic sclerosis and localized scleroderma in childhood. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34(1):239–55. doi:10.1016/j.rdc.2007.11.004.

- 18) Школьникова МА, Алексеева ЕА, редакторы. Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии. Москва: ООО «М-Арт»; 2011. 397 с. [Shkol'nikova M.A, Alekseeva E.A, editors. *Klinicheskie rekomendatsii po detskoj kardiologii i revmatologii* [Clinical guidelines on pediatric cardiology and rheumatology]. Moscow: ООО «М-Арт»; 2011. 397 p.].
- 19) Elhai M, Meunier M, Matucci-Cerinic M, et al. Outcomes of patients with systemic sclerosis-associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1217–20. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202657.
- 20) Tukova J, Chadek J, Nemkova D, et al. Methotrexate bioavailability after oral and subcutaneous administration in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exper Rheumatol.* 2009; 27(6):1047–53.
- 21) Klein A, Kaul I, Foeldvari I, et al. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry. *Arthritis Care Res.* 2012; 64(9):1349–56. doi: 20.1002/acr.21697.
- 22) Li SC, Torok KS, Pope E, et al. Development of consensus treatment plans for juvenile localized scleroderma: A road map toward comparative effectiveness studies in juvenile localized scleroderma. *Arthritis Care Res.* 2012;64(8):1175–85. doi: 10.1002/acr.21687.
- 23) Баранов А.А. Детская ревматология – клинические рекомендации для педиатров/ А.А.Баранов, Е.И. Алексеева. – М.: Союз педиатров, 2011. – С.112.
- 24) Геппе Н.А. Руководство по детской ревматологии/ Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняева, Г.А. Лыскина. – М.: Гэотар-медиа, 2011.– С.706.
- 25) Коваленко В.М. Національний підручник з ревматології / В.М. Коваленко, Н.Н.Шуба. – К.: Морион, 2013. – С.669.
- 26) Насонова В.А. Национальная ревматология / В.А.Насонова, Е.А. Насонов.– М.: Медпрактика, 2009. – С.1200.
- 27) Осминина М.К. Д-пенициламин в лечении ограниченных форм ювенильной склеродермии / М.К. Осминина, Г.А.Лыскина, Е.П. Амосова// Педиатрия. – 2008.– Т.87 – №4. – С.97-100.
- 28) Foldvard I. Systemic sclerosis in childhood / I. Foldvard //Rheumatology. –2006. – vol.45(suppl.3). – P.3031.
- 29) Harris M. I. Autoimmunity and scleroderma, the origin pathogenetic role and clinical significance of auto antibodies / A.Rosen, M. I. Harris // Current Opinion Rheumatology. – 2003 – vol. 15(6) – P. 778-794.
- 30) Linear scleroderma en coup de sabre with associated neurological abnormalities /K.E. Holland, R. Steffes, J.J. Nocton [et.al] //Pediatrics. – 2006. – vol.17. – N1. – P.132-136.
- 31) Systemic sclerosis in childhood: clinical and immunological features in 153 patients / G.Martini, L. Foelvari., Russor R. Cutica [et. al] // Arthritis Rheumatism. – 2006. – vol.54. –P.3971-3978.
- 32) Van Bon L, Affandi AJ, Broen J, Christmann RB, Marijnissen RJ, Stawski L, et al. Proteome-wide analysis and CXCL4 as a biomarker in systemic sclerosis. *N Engl J Med.* 2014 Jan 30. 370(5):433-43.

33) Thakkar V, Stevens W, Prior D, Youssef P, Liew D, Gabbay E, et al. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2013. 15(6):R193.

Описание медицинской реабилитации

Ранняя амбулаторная реабилитация после стационарного лечения (пациенты с минимальной и умеренной степенью активности).

Цель реабилитации:

- восстановительное лечение и профилактика осложнений, направленные на уменьшение сосудистых осложнений и прогрессирование фиброза.

Виды реабилитации:

- активная реабилитация;
- умеренная реабилитация;
- пассивная реабилитация.

Противопоказания к медицинской реабилитации:

- ДН 3 ст., SpO₂ <93% в покое;
- ССН НК2а – 3 степени;
- аритмии тяжелые;
- склеродермический почечный криз.

5. Объемы медицинской реабилитации, предоставляемые в течение 10 рабочих дней:

5.1 Основные:

- электрофорез и ионофорез с сосудистыми, антиоксидантными, антифиброзными и противовоспалительными препаратами (УД В/С);
- местно на наиболее пораженные области (кисти, стопы и др.) рекомендуется использовать 50—70% раствор диметилсульфоксида (димексид) в виде аппликаций, возможно, его сочетание с сосудистыми и противовоспалительными препаратами: на курс 10 аппликаций по 30—40 мин; при хорошей переносимости — повторные курсы или длительное в течение года применение димексида;
- ЛФК - комплекс упражнений для органов дыхания, внутренних органов, коррекции движения, мимики лица, гимнастики для кистей и стоп, занятий на тренажерах (УД В/С);
- тепловые процедуры (парафин, озокерит, грязевые аппликации);

Лечение ювенильной склеродермии

(PReS Latin American Pediatric Rheumatology Course, Sao Paolo, June 2015)

Organ/system	Treatment
Digital vasculopathy (RP, digital ulcers)	Calcium channel blockers (nifedipine) IV Prostanoids (Iloprost) Endothelin receptor antagonist (Bosentan)
Skin	MTX, + MMF if progressive disease
Muskuloskeletal	Low dose corticosteroids (cave renal crisis) - MTX
Gastrointestinal	Proton pump inhibitors, prokinetic drugs, rotating antibiotics
Interstitial lung disease	Cyclophosphamide (active alveolitis) Corticosteroids
Pulmonary arterial hypertension	Endothelin receptor antagonists (bosentan, sitaxsentan) IV prostanoids: refractory PAH
Renal disease (renal crisis)	Angiotensin converting enzyme inhibitors (enalapril) Hemodialysis (renal failure)