ISSN: 2790-1068

RHEUMATOLOGY OF KAZAKHSTAN
Scientific and practical specialized journal

ҚАЗАҚСТАН РЕВМАТОЛОГИЯСЫ

Ғылыми-практикалық мамандандырылған журнал

№2 | 2021

QCR
Республиканское общественное объединение
КАЗАХСКАЯ КОЛЛЕГИЯ РЕВМАТОЛОГИИ

ҚАЗАҚСТАН
РЕВМАТОЛОГИЯСЫ

Ғылыми-практикалық мамандандырылған журнал

Научно-практический специализированный журнал «Ревматология Казахстана»
“Rheumatology of Kazakhstan” Scientific and practical specialized journal

Иесі мен құрылтайшысы: «Қазақ ревматология алқасы» республикалық қоғамдық бірлестігі
Собственник и учредитель: Республиканское общественное объединение «Казахская коллегия ревматологии»
Owner and founder: Republican Public Association “Qazaq College of Rheumatology”

Журнал ҚР Ақпарат және қоғамдық даму министрлігінде тіркелген
№KZ74VPY00032259, тіркеу куәлігі 11.02.2021 жылы
Журнал зарегистрирован в Министерстве информации и общественного развития РК
№KZ74VPY00032259, свидетельство о регистрации от 11.02.2021 года
Шығу жиілігі: Тоқсан сайын
Периодичность: Ежеквартально
Frequency: Quarterly

Бас редактор: Ғалымжан Тоғызбаев, м. ғ. д., профессор, «Қазақ ревматология алқасы» РҚБ төрағасы, ҚР ДСМ штаттан тыс бас ревматологы
Главный редактор: Галымжан Тогизбаев, д.м.н., профессор, председатель РОО «Казахская коллегия ревматологии», главный внештатный ревматолог МЗ РК
Editor-in-chief: Galymzhan Togizbayev, MD, Professor, Chairman of the ROO «Qazaq College of Rheumatology», Chief external rheumatologist of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan

Редакция алқасы/Редакционная коллегия/Editorial Board:

Eugene J. Kucharz (Катовица, Польша)
Matucci Marco C. (Флоренция, Италия)
Feist Eugen (Гоммерн, Германия)
Абишева Сауле Тлеубаевна (Нұр-Сұлтан, Қазақстан)
Асылбекова Макеш Куантаевна (Нұр-Сұлтан, Қазақстан)
Аубакирова Бахыт Амантаевна (Нұр-Сұлтан, Қазақстан)
Баймухамедов Чокан Тлеукулович (Шымкент, Қазақстан)
Горемыкина Майя Валентиновна (Семей, Қазақстан)
Дербисалина Гульмира Ажмадиновна (Нұр-Сұлтан, Қазақстан)
Дильманова Дина Сатыбалдиновна (Алматы, Қазақстан)
Жусупова Айнаш Ахаевна (Нұр-Сұлтан, Қазақстан)
Иванова Райфа Латыфовна (Семей, Қазақстан)
Исаева Бахытшолпан Габдулхакимовна (Алматы, Қазақстан)
Кабыкенова Раушан Касымовна (Алматы, Қазақстан)
Каратеев Дмитрий Евгеньевич (Мәскеу, Ресей)
Кузденбаева Раиса Салмаганбетовна (Алматы, Қазақстан)
Лила Александр Михайлович (Мәскеу, Ресей)
Мазуров Вадим Иванович (Санкт-Петербург, Ресей)
Машкунова Ольга Васильевна (Алматы, Қазақстан)
Мартусевич Наталья Альбертовна (Минск, Беларусь)
Мукушева Зауре Серикпаевна (Нұр-Сұлтан, Қазақстан)
Насонов Евгений Львович (Мәскеу, Ресей)
Хабижанов Болат Хабижанович (Алматы, Қазақстан)
Хабижанова Венера Болатовна (Алматы, Қазақстан)
Цурко Владимир Викторович (Мәскеу, Ресей)
Ялкин Шухрат Шакурович (Алматы, Қазақстан)

Шығарушы редактор/Выпускающий редактор/Issuing Editor:
Нұртолқын Карманова

Журналисттер/Журналисты: Айбала Шеру, Наргиз Есиркепова
Корректоры/Корректор: Разия Макетова
Техникалық редактор/Технический редактор: Оксана Канахина
Дизайн мен теру/Дизайн и верстка: Татьяна Терещенко
Фотограф: Айбала Шеру

Редакцияның мекен-жайы/Адрес редакции:
050010 Қазақстан Республикасы, Алматы қ., Достық д-лы, 210б
моб. +7 701 722 9644
E-mail: nur-karmanova@yandex.kz, secretary.qcr@mail.ru

№2|2021

Барлық құқықтар қорғалған. Ақпараттың шынайылығына авторлар мен жарнама берушілер жауап береді. Редакция авторлар мен кеңесшілердің пікірімен бөліспеуі мүмкін. Барлық мақалалар міндетті түрде екі жақты жабық рецензиялаудан өтеді. Қолжазбалар ғылыми және әдеби редакциядан өтеді. Журнал редакциясына материалдарды жіберу отырып, автор жариялау ережелерімен және өз материалдарын ашық қол жетімді орналастыруға келіседі. Редакция рецензенттердің қорытындысы бойынша авторлармен хат алмаспайды.

Все права защищены. Ответственность за достоверность информации несут авторы и рекламодатели. Редакция может не разделять мнения авторов и консультантов. Все статьи в обязательном порядке проходят двустороннее слепое рецензирование. Рукописи проходят научное и литературное редактирование. Направляя материалы в редакцию журнала, автор заведомо соглашается с правилами публикации и на размещение своих материалов в открытом доступе. Редакция не вступает в переписку с авторами по поводу заключения рецензентов.

«Print House Gerona» баспаханасында басылған, Алматы қ., Сәтпаев к-сі, 30а/3
Отпечатано в типографии «Print House Gerona», г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ

Клинический протокол диагностики и лечения:
Системная красная волчанка 6

COVID-19

Характеристика пациентов с ревматическими заболеваниями,
инфицированных COVID-19 в начальный период пандемии в Казахстане.
Иванова Р.Л., Горемыкина М.В., Егоров С.В. 36

ОБЗОРЫ

Современная терапия интерстициальных пневмоний,
ассоциированных с системной склеродермией. *Ананьева Л.П.* 40

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность применения орального спрея холекальциферола
у пациентов с остеопорозом и саркопенией. *Дёмин Е.П.* 56

НПА, РЕЗОЛЮЦИИ

О некоторых вопросах разработки и пересмотра
клинических протоколов 62

Об утверждении Перечня лекарственных средств и медицинских
изделий для бесплатного и (или) льготного амбулаторного обеспечения
отдельных категорий граждан РК с определенными заболеваниями
(состояниями) 64

ХРОНИКА СОБЫТИЙ

15 лет Школам ревматологов в Казахстане. *Баймухамедов Ч.Т.* 65

РОО «Казахская коллегия ревматологии»
НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д.Асфендиярова»
ООО «Ассоциация ревматологов России»

QCR 2022

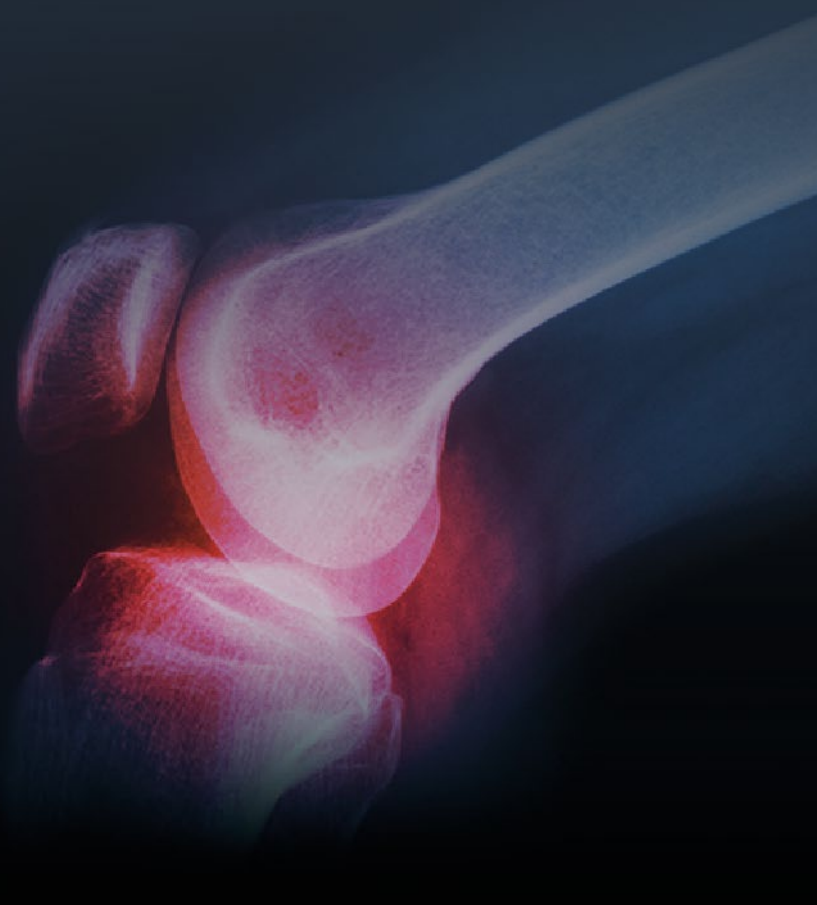
VI Евразийский Конгресс ревматологов

с международным участием

13-14 мая 2022

В программе:

- Состояние ревматологической службы
- Достижения научно-практической ревматологии
- Организационные проблемы ревматологической службы
- Клинические аспекты, инновационные подходы к ранней диагностике и лечению ревматических заболеваний



DOI: 10.24353/QR.2021.45.41.001

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ: СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

Одобрен
Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от 23 сентября 2021 года
Протокол №148

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1.1. Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
M32	Системная красная волчанка
M32.0	Лекарственная системная красная волчанка
M32.1	Системная красная волчанка с поражением других органов или систем
M32.8	Другие формы системной красной волчанки
M32.9	Системная красная волчанка неуточненная

1.2. Дата разработки/пересмотра протокола: 2016 год (пересмотр в 2021 г.)

1.3. Сокращения, используемые в протоколе:

АТ	–	антитела
Анти-дсДНК	–	аутоантитела, направленные против собственной двухспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоты. Синонимы: анти-ДНК, антитела к нативной ДНК, антитела к двуспиральной ДНК
Анти-РНП	–	антитела к ядерным рибонуклеопротеидам
Анти-Sm	–	антитела к антигену Sm (Smith)
Анти-Ro/SSA	–	антитела к антигену Ro/SSA, Ro по фамилии больного Robair/ SS-A – Sjogren's syndrome A antigen. Синонимы: антитела к SS-A антигену молекулярной массы 52 и 60 кДа, анти-Ro
АЗА	–	азатиоприн
АНА, АНФ	–	антинуклеарные антитела, антинуклеарный фактор
АНЦА	–	антинейтрофильные цитоплазматические антитела
$a\beta_2$-ГП I	–	антитела к β_2-гликопротеиду 1
АПФ	–	ангиотензинпревращающий фермент
АЛТ	–	аланинаминотрансфераза
АСТ	–	аспартатаминотрансфераза
АФС	–	антифосфолипидный синдром
АФЛ	–	антифосфолипидные антитела
АСК	–	ацетилсалициловая кислота
БАК	–	биохимический анализ крови
БРА	–	блокаторы рецепторов ангиотензина II
в/в, в/м	–	Внутривенное, внутримышечное введение
ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ВН	–	волчаночный нефрит
ГКС	–	глюкокортикостероиды
ГИБП	–	генно-инженерный биологический препарат
ГИБТ	–	генно-инженерная биологическая терапия
ГХ	–	гидроксихлорохин
ЖКТ	–	желудочно-кишечный тракт
ИК	–	ингибитор кальциневрина
ИФА	–	иммуноферментный анализ
ЛС	–	лекарственные средства
МНО	–	международное нормализованное отношение
ММФ	–	мофетила микофенолат
МП	–	метипреднизолон
НМГ	–	низкомолекулярные гепарины
НПВП	–	нестероидные противовоспалительные препараты
нРИФ	–	непрямая реакция иммунофлуоресценции
ОАК	–	общий анализ крови
ОАМ	–	общий анализ мочи
ПЗШ	–	предварительно заполненный шприц
ПЗ	–	преднизолон
ПТ	–	пульс-терапия
РА	–	ревматоидный артрит
р/сут., р/нед., р/мес.	–	раз в сутки, раз в неделю, раз в месяц
СЗП	–	свежезамороженная плазма
СКВ	–	системная красная волчанка

Для цитирования: Клинический протокол диагностики и лечения: Системная красная волчанка 2021; 2:6-35

СКФ	–	скорость клубочковой фильтрации
СОЭ	–	скорость оседания эритроцитов
СРБ	–	С-реактивный белок
ССЗ	–	сердечно-сосудистые заболевания
ССД	–	системная склеродермия
УД	–	уровень доказательности
УЗИ ОБП	–	ультразвуковое исследование органов брюшной полости
УЗДГ	–	ультразвуковая допплерография сосудов
ФГДС	–	фиброгастродуоденоскопия
ХПН	–	хроническая почечная недостаточность
ЦНС	–	центральная нервная система
ЦОГ-2	–	циклооксигеназа-2
ЦФ	–	циклофосфамид
ЦсА	–	циклоспорин А
ЭКГ	–	электрокардиография
ЭХО-КГ	–	эхокардиография
ACR	–	Американская коллегия ревматологов (от анг. American College of Rheumatology)
EULAR	–	Европейская Лига против Ревматизма (от анг. European League against Rheumatism)
HELLP-синдром	–	гемолиз, повышение активности ферментов печени, тромбоцитопения (от анг. hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count)
HEp-2	–	перевиваемая линия эпителиальных клеток аденокарциномы гортани человека, являются очень удобным субстратом для лабораторного исследования, так как обладают крупными ядрами и на стеклах растут в один слой. АНА выявляются при связывании с внутриклеточными антигенами клеток HEp-2 (от анг. Human epithelial type 2 cells)
SLICC/ACR	–	индекс повреждения, разработанный Международной организацией сотрудничества клиник СКВ при содействии ACR (от анг. Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology)
SLEDAI-2K	–	валидированный индекс активности СКВ, модифицированный во время проведения исследования SELENA (от анг. Systemic Lupus erythematosus disease activity index)

1.5. Пользователи протокола: ревматологи, врачи общей практики, терапевты, акушер-гинекологи.

1.6. Категория пациентов: взрослые, в том числе беременные.

1.7. Шкала уровня доказательности:

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

1.9. Определение [1–11]: Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание, неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов [1–6]. Болезнь отличается широким спектром клинических проявлений и непредсказуемым течением, поражающим любые органы и системы, которые развиваются в течение нескольких месяцев или лет со стойкими или быстро меняющимися клиническими проявлениями, волнообразным течением, периодами относительной ремиссии и обострения, лечение может повлиять на течение болезни и выраженность симптомов. В патогенез СКВ вовлечены генетические, иммунологические, гормональные факторы и условия среды [1–11].

1.10. Классификация [4–6, 20]:

I. По характеру течения, началу болезни и дальнейшему прогрессированию выделяют варианты течения: рецидивирующее-ремиттирующее течение – от 2 и более обострений СКВ по индексу SLEDAI-2K в течение одного года; хронически активное течение – персистирующая активность заболевания в течение года (SLEDAI-2K>0 за счет клинического и иммунологического составляющих индекса); *ремиссия СКВ*-полное отсутствие клинических проявлений в течение одного года при возможном наличии незначительного увеличения уровня антител к ДНК, снижения С3- или С4-компонентов комплемента (SLEDAI-2K 0–4 балла за счет иммунологических составляющих индекса).

II. По степени активности (таблица 1):

Таблица 1. **Индекс активности СКВ по шкале SLEDAI-2K**

Балл	Проявление	Определение
8	Эпиприступ	Возникший в течение последние 10 дней, исключая метаболические, инфекционные и лекарственные причины
8	Психоз	Нарушение способности выполнять действия в нормальном режиме из-за выраженного изменения восприятия действительности: галлюцинации, бессвязность, значительное снижение ассоциативных способностей, истощение мыслительной деятельности, выраженное алогичное мышление; странное, дезорганизованное или кататоническое поведение (кроме вызванных уремией или лекарственными препаратами)
8	Органические мозговые синдромы	Нарушение умственной деятельности, ориентации, памяти или других интеллектуальных способностей, острое начало и нестойкие клинические проявления: затуманенность сознания со снижением концентрации, неспособность сохранять внимание к окружающему; плюс до 2 признаков – нарушение восприятия, бессвязная речь, бессонница или сонливость в дневное время, снижение/повышение психомоторной активности (кроме метаболического, инфекционного и лекарственного воздействия)
8	Зрительные нарушения	Изменения в глазу/на сетчатке: клеточные тельца, кровоизлияния, серозный экссудат/геморрагии в сосудистой оболочке или неврит зрительного нерва, склерит, эписклерит (кроме причин – гипертензия, инфекция и лекарства)
8	Расстройство со стороны ЧМН	Впервые возникшая чувствительная/двигательная невропатия черепно-мозговых нервов (ЧМН), включая головокружение, развившееся вследствие волчанки
8	Головная боль	Выраженная персистирующая головная боль (может быть мигренозной), не отвечающая на наркотические анальгетики
8	ОНМК	Впервые возникшее острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), исключая таковое, вследствие атеросклероза или гипертензии
8	Васкулит	Язвы, гангрена, болезненные узелки на пальцах, околоногтевые инфаркты, геморрагии, данные биопсии/ангиограммы
4	Артрит	2 и > болезненных суставов (болезненность, отек или выпот)
4	Миозит	Проксимальная мышечная боль/слабость с повышением уровня КФК/альдолазы или данные ЭМГ/биопсии, подтверждающие миозит
4	Цилиндрурия	Зернистые или эритроцитарные цилиндры
4	Гематурия	>5 эритроцитов в п/зрения, исключая камни, инфекционные и др.
4	Протеинурия	Острое начало или недавнее появление в количестве >0,5 г/сутки
4	Пиурия	>5 лейкоцитов в п/зрения, исключая камни, инфекционные и др.
2	Высыпания	Новые/продолжающаяся сыпь на коже воспалительного характера
2	Алопеция	Впервые возникшее или продолжающееся повышенное очаговое или диффузное выпадение волос вследствие активности волчанки
2	Язвы слизистых оболочек	Впервые возникшее или продолжающееся изъязвление слизистых оболочек рта и носа вследствие активности волчанки
2	Плеврит	Боль в грудной клетке с шумом трения плевры или выпотом, или утолщение плевры вследствие волчанки
2	Перикардит	Перикардиальная боль с одним из следующих признаков: шум трения перикарда, ЭКГ подтверждение
2	Низкий комплемент	Снижение CH50, C3 или C4 < нормы тестирующей лаборатории
2	Повышение уровня антител к ДНК	>25% связывания по методу Farr или превышение нормальных значений тестирующей лаборатории
1	Лихорадка	>38ºC, исключить инфекционные причины
1	Тромбоцитопения	<100 000 клеток/мм^3
1	Лейкопения	<3000 клеток/мм^3, исключая лекарственные причины
Общий балл *(сумма баллов проявлений на момент осмотра/в течение 10 предшествовавших дней)*		

В соответствии с выраженностью клинических симптомов и уровнем лабораторных показателей:

- нет активности (SLEDAI 0 баллов);
- низкая активность (SLEDAI 1–5 баллов);
- средняя степень активности (SLEDAI 6–10 баллов);
- высокая степень активности (SLEDAI 11–19 баллов);
- очень высокая степень активности (SLEDAI >20 баллов).

Обострение СКВ расценивается как умеренное при увеличении индекса между двумя визитами на 3–12 баллов, более чем на 12 – как выраженное обострение.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [1–28]:

2.1. Диагностические критерии [1–20]:

Жалобы могут быть обусловлены, помимо активации процесса, коморбидным состоянием как инфекция нижних дыхательных путей, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, а также сахарный диабет [10–13]:

- усталость, слабость, быстрая утомляемость, похудание, повышение температуры без видимой причины;
- боли или отечность крупных, мелких суставов и миалгия;
- покраснения кожи щек и носа – симптом «бабочки», покраснение зоны «декольте», усиливающееся от волнения, пребывания на солнце, воздействия мороза и ветра; высыпания на коже; выпадение волос, язвы на слизистых губ, полости рта, носоглотки и синяки на коже;
- одышка, кашель, боли в грудной клетке, в области сердца; головная боль, судороги (при исключении метаболических, инфекционных и лекарственных причин).

Анамнез: следует уточнить предшествовавшие дебюту болезни состояния (вирусная инфекция, вакцинация, чрезмерное пребывание на солнце, роды, аборт, стресс, инфекции, прием некоторых лекарственных средств, оперативные вмешательства и пищевые продукты) [8, 9]. Имеет значение сбор сведений о наличии в роду родственников, страдающих системными заболеваниями соединительной ткани, наличии коморбидных состояний (инфекции, сердечно-сосудистые, онкологические заболевания, сахарный диабет), вредных привычек (курение, алкоголь) и приема контрацептивов, гормональных препаратов. Для верификации вторичного антифосфолипидного синдрома (АФС): наличие тромбозов, патологии беременности (внутриутробная гибель плода, преждевременные роды, спонтанные аборты) [14–16].

Физикальное обследование: клинические проявления СКВ зависят от пораженной системы органов [8–20].

Поражение кожи и слизистых оболочек: сыпь на скулах в виде фиксированной эритемы, имеющая тенденцию к распространению к носогубной зоне; дискоидная сыпь в виде эритематозных приподнимающихся бляшек с прилипающими кожными чешуйками и фолликулярными пробками, на старых очагах могут быть гиперпигментация, атрофические изменения; высыпания в виде красных колец с более бледной кожей внутри кольца, изъязвление губ, полости рта или носоглотки, обычно безболезненное; поражение сосудов кожи: капилляриты – точечные эритемы на концевых фалангах пальцев рук, ладонях; высыпания геморрагического характера; бледность кожных покровов.

Поражение костно-суставной системы: неэрозивные артриты, с поражением 2 или более периферических суставов, с болезненностью, отёком и выпотом.

Поражение легких и сердца: шум трения плевры, шум трения перикарда.

Поражение почек: отеки, которые располагаются на лице, особенно на веках.

Диагноз СКВ устанавливают на основании критериев SLICC: 4 критерия, один из которых должен быть клиническим и один иммунологическим (таблица 2, 3) [5, 6].

Таблица 2. **Классификационные критерии СКВ (SLICC) [5]:**

Клинические критерии:	
1	Острое, активное поражение кожи:
□	Сыпь на скулах (не учитываются дискоидные высыпания)
□	Буллезные высыпания
□	Токсический эпидермальный некроз как вариант СКВ
□	Макулопапулезная сыпь
□	Фотосенсибилизация: сыпь, возникающая как реакция на солнечный свет
□	Или подострая кожная волчанка (неиндурированные псориазоформные и/или круговые полициклические повреждения, проходящие без образования рубцов, но с возможной поствоспалительной депигментацией или телеангиоэктазиями)

2	**Хроническая кожная волчанка:**
□	Классическая дискоидная сыпь
□	Локализованная (выше шеи)
□	Генерализованная (выше и ниже шеи)
□	Гипертрофические (бородавчатые) поражения кожи
□	Панникулит
□	Поражение слизистых
□	Отечные эритематозные бляшки на туловище
□	Капилляриты (красная волчанка обморожения, Гатчинсона, проявляющаяся поражением кончиков пальцев, ушных раковин, пяточных и икроножных областей)
□	Дискоидная красная волчанка по типу красного плоского лишая или overlap
3	**Язвы слизистых** *(исключая васкулит, болезнь Бехчета, вирус герпеса, воспалительные заболевания кишечника, реактивный артрит и употребление кислых пищевых продуктов)*: ротовой полости: неба, щек, языка или носовой полости
4	**Нерубцовая алопеция:** (истончение/повышенная хрупкость волос с обломанными кончиками) (исключая очаговую алопецию, лекарственную, андрогенную и дефицит железа)
5	**Артрит:**
□	Синовит с участием 2 или > суставов (отек/выпот или болезненность 2 или > суставов и утренняя скованность до 30 минут
6	**Серозит:**
□	Типичный плеврит в течении более чем 1 дня
□	Или Плевральный выпот или шум трения плевры
□	Перикардиальная боль, купирующаяся при положении сидя с наклоном вперед в течении более чем 1 день
□	Или Перикардиальный выпот или шум трения перикарда
□	Или ЭКГ-признаки перикардита *(кроме инфекции, уремии и перикардита Дресслера)*
7	**Поражение почек:**
□	Соотношение уровня белок/креатинин (или суточная протенурия) 500 мг и > белка за 24 ч.
□	Или эритроциты в моче 5 или более или цилиндры в моче 5 или более
8	**Нейропсихические поражения:**
□	Эпилептический приступ
□	Психоз
□	Моно/полиневрит *(кроме первичного васкулита)*
□	Миелит
□	Патология черепно-мозговых нервов/периферическая нейропатия *(кроме первичного васкулита, инфекции и сахарного диабета)*
□	Острое нарушение сознания *(кроме уремии, токсических/метаболических, лекарственных воздействии)*
9	**Гемолитическая анемия**
10	**Лейкопения** (<4,0×10^9/л, хотя бы один раз) *(кроме синдрома Фелти, лекарственной и портальной гипертензии)*
□	Или **Лимфопения** (<1,0×10^9/л, хотя бы, один раз *(кроме, обусловленной кортикостероидами, лекарствами и инфекцией)*
11	**Тромбоцитопения** (<100×10^9/л, хотя бы один раз) *(кроме лекарственной, при портальной гипертензии и тромботической тромбоцитопенической пурпуре)*
Иммунологические критерии:	
1	**ANA** выше уровня диапазона референс-лаборатории
2	**Anti-dsDNA**> уровня диапазона референс-лаборатории/ (или >2-х кратного увеличения методом ELISA)
3	**Anti-Sm** наличие антител к ядерному антигену Sm
4	**Антифосфолипидные антитела** определенные любым из следующих способов:
□	Положительный волчаночный антикоагулянт
□	Ложноположительная реакция Вассермана
□	Средний или высокий титр антител к кардиолипину уровня (IgA, IgG или IgM)
□	Положительный результат теста на анти-β_2-гликопротеин I (IgA, IgG или IgM)
5	**Низкий комплемент**
□	Низкий С3 или Низкий С4 или Низкий СН50
6	**Положительная реакция Кумбса** при отсутствии гемолитической анемии

□ Клинические критерии
□ Иммунологические критерии

Таблица 3. **Классификационные критерии СКВ (EULAR/ACR) [6]**

Критерий	Определение
АНА	ANA при титре >1:80 на клетках HEp-2 или эквивалентном положительном тесте хотя бы один раз. Тестирование иммунофлуоресценцией на клетках HEp-2 или твердом геле.
Лихорадка	Температура >38,3ºC.
Лейкопения	Количество лейкоцитов <4,0×10^9/л.
Тромбоцитопения	Количество тромбоцитов <100×10^9/л.
Аутоиммунный гемолиз	Доказательства гемолиза: ретикулоцитоз, низкий гаптоглобин, повышенный непрямой билирубин и лактатдегидрогеназа иположительный тест Кумбса (прямой антиглобулин).
Делирий	(1) Изменение сознания или уровня возбуждения с пониженной способностью фокусироваться; (2) развитие симптомов в течение нескольких часов до <2 дней, (3) колебания симптомов в течение дня, (4) либо (4a) острые/подострые изменения в сознании как дефицит памяти илидезориентация), или (4b) изменение поведения, настроения или аффекта (беспокойство, изменение цикла сна/бодрствования).
Психоз	(1) бред и/или галлюцинации без понимания и (2) отсутствием делирия.
Припадок	Первичный генерализованный или частичный/очаговый припадок.
Алопеция	Нерубцовая алопеция, наблюдаемая врачом.
Язвы слизистых	Язвы полости рта, наблюдаемые врачом*
Подострая кожная волчанка (ПККВ) (наблюдение врача*) или дискоидная Волчанка (ДКВ) (наблюдение врача*)	ПККВ: кольцевидная или псориазоподобная кожная сыпь, чаще с фотодистрибуцией; ДКВ: эритематозно-ломкие кожные поражения с атрофическими изменениями (рубцевание, депигментация, часто фолликулярный гиперкератоз/скальп), приводящий к рубцеванию алопеции (при биопсии кожи – типичные изменения); ПККВ: вакуолярный дерматит из периваскулярного лимфогистиоцитарного инфильтрата, часто с кожным муцином. ДКВ: вакуолярный дерматит из периваскулярного и/или лимфогистиоцитарного инфильтрата. На коже головы могут быть фолликулярные кератиновые пробки, при давних поражениях – отложение муцина и утолщение базальной мембраны.
Острое, активное поражение кожи (наблюдение врача)	Маларгическая сыпь или генерализованная макулопапулезная сыпь. При биопсии кожи – типичные изменения: вакуольный дерматит, состоящий из периваскулярного лимфогистиоцитоза, инфильтрат, часто с кожным муцином. Возможен периваскулярный нейтрофильный инфильтрат.
Плевральный или перикардиальный выпот	Визуальные доказательства плеврального или перикардиального выпота или обоих: ультразвук, рентген, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ).
Острый перикардит	≥2 из (1) перикардиальная боль в груди (обычно острая, усиливающаяся при вдохе, улучшающаяся при наклоне вперед), (2) шум перикарда, (3) электрокардиограмма с новым распространенным подъемом сегмента ST или депрессией PR, (4) свежий или усиление выпота в перикарде при визуализации (УЗИ, рентген, КТ, МРТ).
Совместное участие	ЛИБО (1) синовит с участием 2 или > суставов с припухлостью или выпотом ИЛИ (2) болезненность в 2 или > суставах и, по крайней мере,30 минут утренней скованности.
Протеинурия >0,5 г за 24 часа	Протеинурия >0,5 г за 24 часа в моче или эквивалентное соотношение уровня белка и креатинина в моче за 24 часа.
Волчаночный нефрит (ВН) класса II или V в почках биопсия в соответствии с ISN/RPS 2003 классификацией	Класс II: мезангиопролиферативный ВН – чисто мезангиальная гиперцеллюлярность любой степени или расширение мезангиального матрикса световой микроскопии с мезангиальным иммунным депозитом. Несколько изолированных субэпителиальных или субэндотелиальных отложений могут быть видны при иммунной флуоресценции или электронной микроскопии, но не с помощью световой микроскопии. Класс V: мембранозный ВН – глобальные или сегментарные субэпителиальные иммунные отложения или их морфологические последствия с помощью световой микроскопиии иммунофлуоресценции или электронной микроскопии, с мезангиальными изменениями или без них.
Волчаночный нефрит класса III или IV на биопсии почки	Класс III: очаговый ВН: активный или неактивный очаговый, сегментарный или глобальный эндокапиллярный или экстракапиллярный гломерулонефрит с участием <50% всех клубочков, обычно с очаговыми субэндотелиальными иммунными отложениями, с мезангиальными изменениями или без них. Класс IV: диффузный ВН – активный или неактивный диффузный, сегментарный или глобальный эндокапиллярный или экстракапиллярный гломерулонефрит с участием ≥50% всех клубочков, обычно с диффузными субэндотелиальными иммунными отложениями, с мезангиальными изменениями или без них. Может включать случаи с отложениями диффузной проволочной петли, но почти без пролиферации клубочка.
Положительные антифосфолипидные антитела	Антитела к кардиолипину (IgA, IgG или IgM) со средним или высоким титром (>40 А фосфолипидов (APL), единиц GPL или MPL или >99-го процентиля) или положительные антитела на анти β_2-гликопротеину I (β_2GP1) (IgA, IgG или IgM), или антикоагулянт волчанки (ВА).
Низкий комплемент С3, С4	Низкий С3 или С4 ниже нижнего предела нормы. Оба С3 и С4 ниже своих нижних пределов нормы.
АТ к дсДНК АТ или ядерному Sm-антигену	Антитела дсДНК в иммуноанализе с продемонстрированной специфичностью ≥90% к СКВ выше уровня диапазона референсной лаборатории ИЛИ анти-Sm антитела.

** Это может включать клиническое наблюдение или просмотр фотографии.*

Антифосфолипидный синдром – симптомокомплекс, включающий рецидивирующие тромбозы (артериальный и/или венозный), акушерскую патологию (чаще синдром потери плода) и связанный с синтезом АФА: аКЛ, и/или ВА и/или анти β_2-ГП-1 [14–16].

Клинические варианты АФС:

- Первичный АФС.
- Вторичный АФС.
- Катастрофический АФС.
- Серонегативный АФС.
- Вероятный АФС, или преАФС.
- Микроангиопатический АФС.
- Перекрестный АФС.

Таблица 4. **Международные диагностические критерии АФС [15]**

Клинические критерии:
Сосудистый тромбоз: один и более эпизодов тромбоза (артериального, венозного, тромбоза мелких сосудов). Тромбоз должен быть подтвержден при помощи инструментальных методов или морфологически. Морфологическое подтверждение должно быть представлено без значительного воспаления сосудистой стенки.
Патология беременности: один и более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 недель гестации (нормальные морфологические признаки плода документированы на УЗИ или непосредственно осмотром плода), или один и более эпизодов преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 недель гестации из-за выраженной преэклампсии или эклампсии или плацентарной недостаточности; три и более последовательных случаев спонтанных абортов до 10 недель гестации (исключение: анатомические дефекты матки, гормональные нарушения, материнские и отцовские хромосомные нарушения).
Лабораторные критерии:
аКЛ IgG или IgM-изотипов, выявляемые в сыворотке в средних и высоких титрах, по крайней мере, 2 раза не менее чем через 12 нед. стандартизованным ИФА методом.
Анти-β ВА в плазме в двух или более случаях исследования с промежутком не менее 12 нед., определяемый стандартизованным методом. а) удлинение времени свертывания плазмы в фосфолипидзависимых коагулогических тестах (АПТВ, тесты с ядами Расселя); б) отсутствие коррекции удлинения времени свертывания в скрининговых тестах при проведении тестов смешивания с донорской плазмой; в) укорочение или коррекция удлинения времени свертывания в скрининговых тестах при добавлении фосфолипидов; д) исключение других коагулопатий (ингибитора фактора VIII свертывания крови).
АФС диагностируется на основании наличия одного клинического и одного лабораторного критерия. АФС исключается, если аФЛ выявляется менее 12 нед. или более 5 лет в отсутствие клинических проявлений АФС. Наличие врожденных или приобретенных факторов риска тромбозов не исключают АФС. Больные должны быть стратифицированы с наличием и отсутствием факторов риска тромбозов.

Клинические проявления АФС. В основе сосудистой патологии при АФС лежит невоспалительная тромботическая васкулопатия, затрагивающая сосуды любого калибра и локализации. Характерными проявлениями АФС являются венозные тромбозы (>50%), реже – артериальные (около 25%) или их сочетание (10%) (таб. 4) [14–16].

Частые клинические проявления тромбозов:

- **Неврологические:** преходящие ОНМК, ишемические инсульты, хореиформные гиперкинезы, эпилепсия, деменция, поперечный миелит, энцефалопатия, мигрень, поражение ЦНС, тромбоз венозных синусов, множественные мононевриты.
- **Офтальмологические:** тромбоз артерии и/или вены сетчатки, синдром преходящей слепоты.
- **Кожные:** тромбофлебиты поверхностных вен, язвы ног, дистальная ишемия, синдром фиолетового пальца стопы.
- **Кардиологические:** инфаркт миокарда, поражение клапанов сердца от утолщения до формирования вегетации на клапанах, внутрисердечные тромбы, атеросклеротическое поражение сосудов.
- **Легочные:** легочная эмболия, легочная гипертензия, тромбоз легочной артерии, альвеолярные геморрагии.
- **Почечные:** тромбоз артерий/вены почек, инфаркты почек, острая почечная недостаточность, протеинурия, гематурия, нефротический синдром.
- **Гастроинтестинальные:** синдром Бадда-Киари, инфаркты печени, желчного пузыря, кишечника и селезенки; панкреатиты, асциты, перфорация пищевода, ишемические колиты.
- **Эндокринные:** инфаркт надпочечников, или надпочечниковая недостаточность, инфаркты яичка, предстательной железы, гипофиза или гипоталамогипофизарная недостаточность.

Критерии диагностики волчаночного нефрита (ACR) [16–21]:

- персистирующая протеинурии >0,5 г в сутки и/или 5 эритроцитов, 5 лейкоцитов, цилиндров в поле зрения при отсутствии инфекции мочевыводящих путей;
- дополнительно – данные биопсии почки с подтверждением у морфолога [18–21]. Биопсия почки с диагностической целью показана всем пациентам с СКВ с клиническими

признаками активного ВН (при отсутствии строгих противопоказаний) (УД – А) [18, 21]:

Индекс повреждения (ИП) помогает установить наличие потенциально необратимых поражений различных органов [5, 20] (табл. 5). Необходимо наличие нижеперечисленных симптомов у пациента не менее 6 месяцев. Оценивается состояния 12 систем органов, максимальный счет по каждой – от 1 до 7 баллов, максимальный счет – до 47 баллов. Оцениваются все типы повреждений с момента дебюта болезни, которые могут быть обусловлены основным процессом или быть осложнением проводимой терапии (отсутствие повреждений – 0 баллов, низкий ИП – 1 балл, средний ИП – 2–4 баллов и высокий ИП – более 4 баллов).

Лабораторные исследования [1–10, 15–25] (УД – С):

Неспецифические:

- **ОАК:** увеличение СОЭ встречается часто, но не коррелирует с активностью заболевания и необъяснимое увеличение её указывает на наличие интеркуррентной инфекции; лейкопения (обычно лимфопения, нейтропения или сочетание обеих) ассоциируется с активностью болезни; тромбоцитопения обычно при АФС или аутоиммунной тромбоцитопении; гипохромная анемия, связана с хроническим воспалением, желудочным кровотечением или приемом некоторых ЛС; возможно развитие аутоиммунной гемолитической анемии (у 10% больных).
- **ОАМ:** протеинурия, гематурия, лейкоцитурия, цилиндрурия – выраженность зависит от клинико-морфологического варианта ВН.
- **Коагулограмма:** контроль гемостаза, маркеров тромбоза и гиперкоагуляция при АФС.
- **БАК:** креатинин, общий белок, АЛТ, АСТ, общий билирубин, общий холестерин, глюкоза – неспецифичные изменения при поражении внутренних органов;
- **СРБ** – увеличение содержания отражает наличие сопутствующей инфекции.

Иммунологические исследования [1–10, 15–28]:

- АНА – гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с

Таблица 5. **Индекс повреждения при СКВ SLICC/ACR Damage Index**

Признак	Баллы
Орган зрения (каждый глаз) при клинической оценке: любая катаракта	1
изменения сетчатки или атрофия зрительного нерва	1
Нервная система и почки	
Когнитивные нарушения (снижение памяти, трудности со счетом, речи, письма, нарушенный уровень исполнения, плохая концентрация) или большие психозы	1
Судорожные припадки, требующие лечения более 6 мес.	1
Инсульты когда-либо (счет 2 балла, если >1)	1 2
Черепно-мозговая или периферическая невропатия (исключая зрительную)	1
Поперечный миелит	1
Клубочковая фильтрация <50 мл/мин.	1
Протеинурия >3,5 г/24 часа	1
ИЛИ Конечная стадия почечного заболевания (диализ или трансплантация)	3
Легкие, сердечно-сосудистая система и периферические сосуды	
Легочная гипертензия (выбухание правого желудочка или звонкий II тон)	1
Легочный фиброз (физикально и рентгенологически)	1
Сморщенное легкое (рентгенологически)	1
Плевральный фиброз (рентгенологически)	1
Инфаркт легкого (рентгенологически)	1
Стенокардия или аортокоронарное шунтирование	1
Инфаркт миокарда когда-либо (счет 2 балла, если >1)	1 2
Кардиомиопатия (дисфункция желудочков)	1
Поражение клапанов (диастолический или систолический шум >3/6)	1
Перикардит в течение 6 мес. (или перикардэктомия)	1
Перемежающаяся хромота в течение 6 мес.	1
Небольшая потеря ткани («подушечка» пальца)	1
Значительная потеря ткани когда-либо (пальца или конечности) (счет 2 если > чем в одном месте)	1 2
Венозный тромбоз с отеком, изъязвлением или венозным стазом	1
Желудочно-кишечный тракт	
Инфаркт, резекция кишечника (ниже 12-перстной кишки), селезенки, печени или желчного пузыря, когда-либо по любым причинам (счет 2 если >1)	1 2
Мезентериальная недостаточность	1
Хронический перитонит	1
Стриктуры или хирургические операции на верхней части ЖКТ	1
Костно-мышечная система и кожа	
Мышечная атрофия или слабость	1
Деформирующий или эрозивный артрит (включая вправимые деформации, исключая аваскулярные некрозы)	1
Остеопороз с переломами/коллапсом позвонков (исключая аваскулярный некроз)	1
Аваскулярный некроз (счет 2 балла, если >1)	1 2
Остеомиелит	1
Рубцовая хроническая алопеция	1
Обширное рубцевание/панникулит (кроме волосистой части и подушечек пальцев)	1
Изъязвления кожи (исключая тромбоз) в течение 6 мес.	1
Поражение половой системы	1
Сахарный диабет (вне зависимости от лечения)	1
Малигнизация (исключая дисплазии) (счет 2 балла, если более чем в одном месте)	1
Общий балл	

различными компонентами клеточного ядра (у 95% пациентов методом АНА на клетках НЕр-2 с помощью нРИФ или эквивалентным методом (при первичном диагнозе СКВ);
- АТ к дсДНК АТ или ядерному Sm – АТ против дсДНК в иммуноанализе с продемонстрированной специфичностью ≥90% к СКВ выше уровня диапазона референсной лаборатории или анти-Sm антитела (10–30% пациентов);
- С3, С4 компоненты комплемента – при установленном диагнозе с целью мониторинга активности СКВ;
- АФА – определять у всех пациентов с СКВ (УД – А) [7, 8]. Диагностические лабораторные критерии маркеры АФС: АФЛ, ложноположительная реакция Вассермана, антикоагулянт волчанки.

Инструментальные исследования: *(с целью верификации диагноза в соответствии с классификационными критериями, индексами активности и повреждения):*

Возможные изменения:
- рентгенография ОГК или флюорография (плеврит, легочная гипертензия, пневмонит, тромбоэмболия легочной артерии);
- ЭКГ (изменения, характерные для ишемии миокарда, нарушения ритма сердца (полная АВ-блокада, пароксизмальная тахикардия, мерцание предсердий, суправентрикулярная тахиаритмия);
- ЭхоКГ (перикардит, миокардит, эндокардит: вальвулит, вегетации на клапанах; коронариит; поражение клапанного аппарата сердца с наиболее частым поражением митрального, аортального и трикуспидального клапанов с развитием недостаточности или стеноза; легочная гипетензия);
- УЗИ ОБП, УЗИ почек (инфаркты печени и/или селезенки, признаки панкреатита, панкреонекроза, холестаза; инфаркта почки; нефрита, нарушений почечного кровотока с обеднением его по периферии, нарушением дифференцировки почечных слоев);
- Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (наличие диспептических явлений и/или длительном применении ГКС, и/или иммунодепрессантов, и/или ГИБП; перед назначением или коррекции противоревматической терапии с целью выявления активности болезни; при контроле эффективности и безопасности противоревматической терапии). Возможно эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Показания для консультации специалистов:
- консультация нефролога – с целью определения совместной тактики ведения пациента при волчаночном нефрите (поликлиника и стационар);
- консультация невролога – в случае присоединения поражения нервной системы и развитии неврологической симптоматики (поликлиника и стационар);
- консультация психиатра – при наличии психотических расстройств, для решения вопроса о назначении психотропной терапии, необходимости лечения в специализированном стационаре (психоз, депрессия, сопровождающиеся суицидальными мыслями) (поликлиника и стационар);
- консультация офтальмолога – при развитии патологии глаза (поликлиника и стационар);
- консультация акушер-гинеколога – совместная тактика ведения в период беременности (врач общей практики и акушер-гинеколог стационара);
- консультация хирурга – при присоединении болевого синдрома, сопровождающейся рвотой «кофейной гущей», диареей, абдоминальными кризами, панкреатитом (поликлиника и стационар);
- консультация ангиохирурга – при наличии АФС с тромбозами сосудов конечностей (поликлиника и стационар);
- консультация эндокринолога – для выработки тактики ведения при стероидном диабете, сопутствующем аутоиммунном тиреоидите и другой эндокринной патологии (поликлиника и стационар);
- консультация инфекциониста – при подозрении на сопутствующий вирусный гепатит, интеркуррентную инфекцию (поликлиника и стационар);
- консультация гастроэнтеролога – при поражении слизистой рта, при дисфагии (часто ассоциируется с феноменом Рейно), при анорексии, тошноте, рвоте, диарее, пептических язвах (возможно побочные эффекты медикаментозной терапии), панкреатите.

2.2. Диагностический алгоритм: (таблица 6)

Таблица 6. **Алгоритм диагностики СКВ *(EULAR/ACR)* [6]**

Критерий включения:
ANA в титре ≥1:80 на HEp-2 клетках или эквивалентный положительный тест (когда-либо) → Если отсутствует, то не классифицируйте как СКВ; если присутствует, то примените дополнительные критерии

Дополнительные критерии:
- не рассматривайте критерий, если ему имеется более вероятное объяснение, чем СКВ;
- достаточно хотя бы однократного обнаружения критерия;
- наличие хотя бы одного клинического критерия;
- критерии не обязательно должны присутствовать одновременно; в пределах каждого домена в общий счет включается только критерий с максимальным «баллом»

Клинические критерии:	Балл	Иммунологические критерии:	Балл
Конституционные:		**Антифосфолипидные антитела:**	
лихорадка	2	Антитела к кардиолипину, либо антитела к анти-β_2-GP1, либо волчаночный антикоагулянт	2
Гематологические:		**Белки комплемента:**	
Лейкопения	3	низкий C3, либо низкий C4	3
Тромбоцитопения	4	низкий C3 и низкий C4 (совместно)	4
Аутоиммунный гемолиз	4		
Нейропсихиатрические:		**Высокоспецифичные антитела:**	
Делирий	2	Анти-дсДНК, либо антитела Smith	6
Психоз	3		
Судороги	5		
Кожно-слизистые:			
Нерубцовая алопеция	2		
Язвы во рту	2		
Подострая либо дискоидная кожная волчанка	4		
Острая кожная красная волчанка	6		
Серозные:			
Плевральный или перикардиальный выпот	5		
Острый перикардит	6		
Скелетно-мышечные:			
Артрити или синовит с припухлостью ≥2 суставов, или болезненность ≥2 суставов в сочетании с утренней скованностью ≥30 мин.	6		
Почечные:			
Протеинурия >0,5 г/24 часа	4		
Биопсия почек – классы II или V нефрита	8		
Биопсия почек – класс III или IV нефрита	10		
Общий счет			
Классифицировать заболевание как СКВ при наличии 10 или более критериев			

2.3. Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [1–16, 25–28]:

Таблица 7. **Дифференциальная диагностика системной красной волчанки:**

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Ревматоидный артрит	Чаще у женщин симметричный полиартрит мелких суставов кистей и несуставные проявления (дигитальный артериит, полисерозиты, поражение почек). Положительный тест на АНФ в 25% случаев.	ИФА: АЦЦП, РФ, рентгенография кистей с захватом лучезапястных суставов.	Поражение суставов носит стойкий, прогрессирующий характер. Утренняя скованность. По мере прогрессирования болезни развивается деструкция суставных поверхностей и деформация суставов, не характерной для СКВ. Эрозивные изменения на рентгенограммах. Тяжелое поражение внутренних органов встречается реже.

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Синдром Стилла у взрослых	Артриты, миалгии, лихорадка, папулезная сыпь, лимфоаденопатия, спленомегалия, серозит.	Определение ферритина в крови, УЗИ ОБП.	В период активности – нейтрофильный лейкоцитоз (не лейкопения, как при СКВ). Тест на АНФ отрицательный. Кожные изменения носят кратковременный характер.
Системные васкулиты	Лихорадка, поражение кожи, суставов, почек, ЦНС, легких.	Иммунологические исследования (АНЦА). УЗДГ сосудов.	Чаще болеют мужчины (исключение болезнь Такаясу). Нередко триггер – инфекция (вирусная, бактериальная). Ишемические изменения в органах и тканях вследствие воспаления и некроза сосудистой стенки. Поражение НС – множественный мононеврит. Лейкоцитоз, тромбоцитоз, выявление АНЦА.
Системная склеродермия	Симметричный полиартрит, синдром Рейно, полисерозит, конституциональные нарушения.	Определение антицентромерных АТ, АНФ, АТ к Scl-70, биопсия кожно-мышечного лоскута, капилляроскопия.	Изменения кожи, сосудов и подкожной клетчатки (уплотнение, атрофия, нарушение пигментации, телеэнгиэктазии), суставов (преобладание фиброзных изменений) и ЖКТ. Рентгенологические признаки (остеолиз, резорбция концевых фаланг), кальциноз мягких тканей.
Синдром лекарственной волчанки	Полиартрит, кожный синдром, фотосенсибилизация, гепатоспленомегалия, полисерозит, лихорадка, лейкопения, положительные анализы на АНФ, LE-клетки.	Анамнез – прием ЛС, способных индуцировать волчаночно-подобный синдром (антигипертензивные, антиаритмические, противосудорожные, сульфаниламиды, контрацептивы).	Редко встречают тяжелое поражение почек и ЦНС, тромбоцитопению. После отмены лекарственного препарата клиническая симптоматика регрессируют в течение 4–6 нед. (положительный тест на АНФ сохраняется до 1 года).

Дополнительные исследования [1–16, 25–28]:

- Гемостазиограмма: определение функций адгезии и агрегации тромбоцитов – при тромбоцитопении и наличии вторичного АФС;
- Проба Кумса обнаруживают у 10% пациентов с СКВ – для дифференциации с гемолитической анемией;
- сывороточное железо – при наличии анемии, относится к неспецифическим изменениям и отражает поражение внутренних органов;
- Денситометрия – при длительной кортикостероидной терапии;
- исследование ликвора, электроэнцефалограмма, МРТ головного и спинного мозга – при наличии симптомов нейролюпуса; при подозрении на тромботические осложнения – МРТ ангиография, при подозрении на острое нарушение мозгового кровообращения – КТ/МРТ головного мозга в сосудистом режиме;
- биопсия почки при раннем выявлении признаков поражения почек для достижения оптимальных результатов лечения (УД – В). В случае стабильной функции почек или ее улучшения, но неполного ответа со стороны почек (персистирующая протеинурия 0,8–1 г/24 ч. после >1 года иммуносупрессивного лечения), показана повторная биопсия с определением преобладающего процесса (активного или хронического) поражения почек (УД – С).

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [6–10, 13, 15–19, 22–23, 28–112]:

Основополагающие принципы:

- СКВ – полиорганное заболевание, диагностируемое по клиническим признакам при наличии характерных серологических нарушений.
- Лечение СКВ требует понимания многочисленных аспектов и проявлений заболевания, применения мультидисциплинарного подхода и должно основываться на совместном решении пациента и лечащего врача.

Цели лечения:

- Лечение при СКВ должно быть направлено на достижение ремиссии или минимальной активности забо-

левания (УД – В) и предотвращение обострений (УД – В). Для поддерживающей терапии следует использовать минимально возможную дозу глюкокортикостероидов (ГКС).

- Обострение СКВ необходимо лечить в зависимости от степени тяжести поражения органов, при необходимости осуществляется коррекция терапии: увеличение дозы ГКС, иммуномодулирующих средств, «переключение» с одного препарата на другой или добавление новых методов лечения (УД – С).
- Амбулаторно-поликлиническая форма оказания медицинской помощи применяется у пациентов СКВ, находящихся в ремиссии, с хроническим течением с низкой или средней степенью активности без угрозы развития полиорганной, почечной недостаточности и/или поражением ЦНС (судорожный синдром, психоз, поперечный миелит и т.д.) [6–10, 16–19, 22–50].

3.1. Немедикаментозное лечение:

Общие рекомендации [7, 8, 10, 16–19, 25–50].

- Лечение СКВ зависит от клинических проявлений и активности заболевания, включает применение интенсивной иммуносупрессивной терапии, длительного периода динамического наблюдения и коррекцию терапии с целью предупреждения обострений (особенно тяжелых), мониторинга клинико-лабораторной активности СКВ и профилактики побочного действия лекарственной терапии (УД – В).
- Всем пациентам с СКВ необходима образовательная программа с целью обеспечения информации, знаний и навыков для самоконтроля заболевания.
- Исключить факторы, провоцирующие обострение болезни: психоэмоциональная нагрузка, интеркуррентные инфекции, инсоляции (УД – В).
- Избегать солнечных лучей: одежда, солнцезащитные кремы УФ-А и УФ-В (SPF30 или эквивалент без парааминобензойной кислоты); в жаркой половине дня с преимущественной инсоляцией УФ-В (с 10 до 16 ч.) – камуфляжная косметика.
- Отказ от курения, что может усилить эффект от антималярийных препаратов.
- Не травмировать кожу: избегать татуировок, пирсинга.
- Отказаться от немотивированного приема медикаментов: тиазиды, НПВП и фторированных ГКС местно, которые могут вызвать атрофию кожи (УД – D).
- В период обострения заболевания и на фоне лечения цитотоксическими препаратами необходима эффективная контрацепция (для безопасных пероральных контрацептивов – УД – А). Не следует принимать пероральные контрацептивы с высоким содержанием эстрогенов, поскольку он могут вызывать обострение СКВ.
- С целью профилактики ОП рекомендуется: снизить потребление кофеина и алкоголя, прекращение курения, употребление пищи с высоким содержанием кальция и витамина D; физические упражнения не менее 30 мин. в день, адекватное потребление белка, использование протекторов тазобедренного сустава при риске потерь равновесия (УД – D) [7, 8].
- С целью профилактики атеросклероза, диабета рекомендуется: диета с низким содержанием жиров и холестерина, прекращение курения, контроль массы тела (УД – D), физические упражнения.

С учетом факторов риска неблагоприятного исхода болезни, раннего скрининга пациентам с СКВ предлагается алгоритм по ведению и лечению (рис. 1).

3.2. Медикаментозное лечение:

Основными лекарственными средствами в лечении пациентов с СКВ являются ГКС, иммуносупрессивные препараты азатиоприн (АЗА), циклофосфамид (ЦФ), метотрексат (МТ), гидроксихлорохин (ГХ), микофенолата мофетил (ММФ) и циклоспорин (ЦсА) (УД – А), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [1, 7–10, 13, 15–19, 21–24, 28–112].

ГКС короткого действия – преднизолон (ПЗ) и метилпреднизолон (МП) являются наиболее эффективными и предпочтительными ЛС для лечения СКВ. Пациентам с низкой активностью СКВ назначают небольшие дозы ГКС МП <7,5 мг/сут.) – при неэффективности НПВП и антималярийных ЛС, с умеренной активностью – средние дозы ГКС (МП 16–32 мг/сут.) в течение 4 нед. (артрит, полисерозит, гемолитическая анемия, тром-



Рисунок 1. **Алгоритм наблюдения и лечения пациентов с СКВ [13]**

боцитопения) с постепенным снижением до поддерживающей дозы [7, 8, 10, 17, 19, 25–56, 83–88].

Перед назначением ГКС необходимо исключить инфекцию, которая может симулировать обострение СКВ (лихорадка, легочные инфильтраты, гематурия с лейкоцитурией). Дозы ГКС, способы введения зависят от типа и степени поражения органов (УД – С). Длительность приёма высоких доз ГКС в зависимости от клинического эффекта колеблется от 4 до 12 нед., снижение дозы следует проводить постепенно, под тщательным клинико-лабораторным контролем, а поддерживающие дозы (≤7,5 мг/сут.) пациентам следует принимать в течение многих лет, до возможной полной отмены при стойкой ремиссии. Применение иммуносупрессивных препаратов позволяет быстро уменьшить дозу или отменить ГКС (УД – В).

Антималярийные (аминохинолиновые) ЛС при отсутствии противопоказаний должны назначаться всем без исключения пациентам с СКВ, независимо от применения других методов лечения и активности заболевания (УД – А) в дозе, не превышающей 5 мг/кг в сутки (УД – С). Длительный прием препаратов обеспечивает профилактику обострений, снижение активности и кардиоваскулярного риска (УД – А) [7, 8, 29–46, 74–77, 91]. Эффективны при поражениях кожи, суставов, конституциональных нарушениях; предотвращают обострения у пациентов с умеренно выраженной активностью болезни; снижают уровень липидов и уменьшают риск тромботических осложнений.

Показания:

- СКВ без поражения жизненно важных органов (кожные проявления, артрит, конституциональные нарушения);
- в составе комбинированной терапии при поражении почек и ЦНС; поддержание ремиссии ВН;
- профилактика обострения заболевания, в т.ч. во время беременности и лактации;
- профилактика раннего атеросклероза;

- профилактика тромботических осложнений;
- профилактика развития нового органного поражения;
- стероидосберегающее действие.

В связи с риском развития побочного эффекта (ретинопатия) необходимо проведение офтальмологического осмотра при назначении препарата спустя 5 лет и далее ежегодно (УД – В). Первые 3–4 мес. доза ГХ составляет 400 мг/сут. (6,5 мг/кг), затем 200 мг/сут (УД – А). Положительными свойствами антималярийных ЛС в рекомендуемых дозах являются хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов, требующих прерывания лечения [7, 42–46].

Иммуносупрессанты – МТ (УД – В), АЗА (УД – С) или ММФ (УД – В) назначают при отсутствии эффекта применения ГХ (в виде монотерапии или в сочетании с ГКС) или при невозможности уменьшить дозу ГКС до поддерживающей. Иммуносупрессивные препараты должны быть включены в терапию при поражении жизненно важных органов (УД – С). АЗА (1–4 мг/кг/сут.), МТ (15 мг/нед.) и ЦсА (5 мг/кг/сут.) показаны для лечения менее тяжелых, но торпидных к ГКС проявлений СКВ и в качестве компонента поддерживающей терапии, позволяющей вести пациентов на более низких дозах ГКС.

ММФ-селективный иммунодепрессант, характеризуется наличием цитостатической, а не цитотоксической активности, реже вызывает побочные эффекты, чем АЗА. Терапевтическая доза составляет 2–3 г/сут., рекомендуется принимать в 2 приёма с интервалом в 12 ч., поддерживающая доза 1 г/сут. Начальная доза 1 г/сут., при хорошей переносимости ЛС через 2 нед. можно увеличить дозу до 2–3 г/сутк и в течение 6 мес. Нежелательные эффекты: поражение ЖКТ (тошнота, рвота, диарея, боли в животе), лейкопения и увеличение частоты вирусных инфекций.

ЦФ и ММФ начав применять в комбинации с пульс-терапией 6-МПс последующим назначением ГКС внутрь в дозе 0,5–1,0 мг/кг (УД – А). Индукционная терапия ММФ и ГКС проводится в течение 3–6 мес. При достижении клинико-лабораторного эффекта цитостатики используются в качестве поддерживающей терапии: ММФ в дозах 1–2 г в день или АЗА 2 мг/кг в день в течение не менее 6 мес. (УД – А). В отдельных случаях может быть использован ЦсА или такролимус [7, 17, 19, 22, 28–36, 54–61, 80–85].

МТ целесообразно назначать при рефрактерном к монотерапии ГКС волчаночном артрите и поражениях кожи. Рекомендуемая суточная доза – не более 10–15 мг/нед. [62].

ЦсА (<5 мг/кг/сут.) – препарат второго ряда при нефротическом синдроме, связанным с мембранозным ВН и тромбоцитопении [8, 9, 56].

НПВП используются для купирования конституциональных и мышечно-скелетных клинических проявлений СКВ, а также умеренно выраженного серозита. У пациентов с СКВ могут развиться нарушение функции почек и некоторые побочные эффекты (гепатит, асептический менингит). НПВП применяется в течение короткого времени и только у пациентов с низким риском развития побочных эффектов [7–10, 16, 19, 28, 30–34, 90–93].

При отсутствии клинических симптомов заболевания не рекомендуется усиление терапии у пациентов только на основании стабильной или персистирующей серологической активности [7, 8, 25, 26, 29–42].

ГИБП. Белимумаб (БЛМ) назначается пациентам как продолжение лечения, начатого в стационарных условиях по 10 мг/кг веса и далее в амбулаторных условиях ежемесячно в течение не менее 6 мес. Показания: высокая иммунологическая и клиническая активность (высокий уровень анти-ДНК, снижение С3 и С4 компонентов комплемента, SLEDAI (6–10 баллов), без клинических признаков активного ВН и поражения ЦНС. Рекомендуется применение анти-BLyS терапии БЛМ по 10 мг/кг ежемесячно (УД – А), назначается при отсутствии эффекта от стандартной терапии (комбинация ГХ и ГКС с иммуносупрессантами или без них) и/или при частых обострениях заболевания, невозможности уменьшения дозы ГКС (УД – А) [7, 8, 66, 68]. БЛМ эффективен у пациентов при поражении кожи, слизистых оболочек, суставов, неактивном ВН (протеинурия ≤2 г), с не критическим уровнем анемии, тромбоцитопении, лейкопении, с частым развитием обострений и с зависимостью от приема средних и высоких доз ГКС, высоким риском развития осложнений от терапии (повреждение органов), инфекции.

Ритуксимаб (РТМ) для лечения пациентов с СКВ пациентам с рефрактерным к терапии поражением жизненно-важных органов и при угрожающих состояниях или при непереносимости/противопоказаниях к стандартным иммуносупрессантам (УД – С) [7, 66, 67, 71–75, 80, 81, 87]. Препарат высокоэффективен у пациентов с СКВ, прогрессирующим ВН (III–IV морфологический тип по класси-

фикации ВОЗ) и внепочечными проявлениями болезни (серозит, полиартрит, поражение кожи, стоматит, лихорадка, анемия). Предварительные результаты свидетельствуют о высокой эффективности повторных курсов терапии РТМ в случае развития обострения. Назначается РТМ по 500–1000 мг еженедельно (максимальная суммарная доза 2000 мг) (УД – С) 1 раз в 6 мес. как продолжение начатого в стационарных условиях.

Всем пациентам с СКВ, получающим РТМ (и в сочетании с ЦФ), рекомендуется назначение ко-тримоксазола [сульфаметоксазол + триметоприм], для профилактики развития пневмоцистной пневмонии [7, 69–73, 87, 89, 96] (УД – D). Применяется ко-тримоксазол перорально в дозе 5 мг/кг массы тела в сутки на время лечения РТМ, а также в течение 1 года после его отмены.

Всем пациентам с СКВ, получающими РТМ, при появлении катаральных явлений, лихорадки и признаков пневмонии по КТ рекомендуется начать в/в введение ко-тримоксазола [сульфаметоксазол + триметоприм] 15 мг/кг в сутки (по триметоприму), кларитромицина 15 мг/кг в сутки и цефтриаксона 50–100 мг/кг (УД – D).

Лечение кожных проявлений СКВ включает местные препараты: ГКС, ингибиторы кальциневрина (ИК) (УД – В), противомалярийные средства – ГХ, хлорохин (УД – А) и/или системные ГКС (УД – С).

МТ (УД – В), ретиноиды (УД – С), дапсон (УД – С) или ММФ (УД – С) могут быть назначены пациентам, не реагирующим на лечение или требующим высоких доз ГКС [7, 8, 91].

Лечение нейропсихиатрической волчанки включает применение ГКС или иммуносупрессанта для симптомов, связанных с воспалением (УД – А), и антитромбоцитарного или антикоагулянтного препарата при тромбозе или симптомах, связанных с наличием АФА (УД – С] [7, 8, 25, 26, 29–42, 58, 82, 90–94, 102–104].

При наличии гематологических нарушений возможно назначение иммуносупрессанта/щадящий ГКС, ММФ (УД – С), АЗА (УД – С) или ЦсА (УД – С), могут использоваться для поддержания ответа.

Фармакотерапия при лечении СКВ без поражения почек [7, 8, 31–36]: легкая степень тяжести (общие симптомы, легкий артрит, поражение кожи ≤9%, тромбоцитов 50–100/мкл, SLEDAI≤6): лечение 1-ой линии – ГХ (УД – А), ГКС п/о или в/м (УД – А), 2-ой линии – ГХ (УД – А), ГКС п/о или в/м (УД – А), МТ или АЗА (УД – В].

При лечении поражения почек при СКВ всегда применяется иммуносупрессивная терапия – при ВН III, IV, V классов. При определенных клинических и лабораторных показателях она используется и при ВН I и II классов, но, таким пациентам назначения иммуносупрессантов не всегда требуется. При VI классе (склероз >90% клубочков) показана подготовка к гемодиализу и трансплантации почки, в этих случаях иммуносупрессивная терапия используется только при наличии внепочечных проявлений СКВ.

Рекомендуется выбор терапии от классификационного типа нефрита.

Активный ВН: ГКС + цитостатики + ГХ (200–400 мг/сут.) (УД – С); при наличии протеинурии более 0,5 г/24 ч. – блокаторы рецепторов ангиотензина II (УД – А); при повышении уровня ЛПНП в сыворотке крови более 100 мг/дл рекомендуется назначение статинов (УД – С).

ВН класса I или II: назначение иммуносупрессивной и ГКС терапии не проводится (УД – С). При наличии протеинурии более 0,5 г/24 ч. и эритроцитурии рекомендуется назначение ГКС и АЗА.

При лечении иммуносупрессантами выделяют индукционную фазу, направленную на достижение ремиссии (до 3–6 мес.) и фазу поддерживающую ремиссию. Терапия, начатая в стационарных условиях, должна быть продолжена амбулаторно под наблюдением профильных специалистов с тщательным мониторингом развития неблагоприятных реакций (инфекции, цитопения, тератогенный эффект и др.) с госпитализацией на период интенсивной терапии.

Для начального (индукционного) лечения при люпус-нефрите Ш и IV классов (рекомендации ВОЗ) применяют следующие режимы:

1. ЦФ назначается в «низких дозах» по 500 мг в/в 1 раз в 2 нед. на протяжении 3 мес. или ММФ по 2–3 г/сут. в течение 6 мес. в сочетании с высокими дозами ГКС – в/в МП по 500–750 мг 3 дня подряд + прием ПЗ per os в дозе 0,5 мг/кг/сут. в течение 4 нед.
2. ЦФ – «высокие дозы» – в/в по 0,5–1 г/м^2 1 раз в месяц на протяжении 6 мес. в сочетании с ПЗ перорально в дозе 0,7–1,0 мг/кг/сут. с последующим переходом на низкие дозы ГК (УД – А).

Использовать ММФ (УД – А) или ЦФ в низких дозах (УД – В) рекомендуется из-за лучшего соотношения эффективности и побочных эффектов. Для поддерживающей терапии следует использовать ММФ (УД – А)

или АЗА (УД – А) в дозе 2 мг/кг/сут., который может применяться в индукционную фазу у пациентов с ВН III, IV классов, не имеющих факторов неблагоприятного прогноза и при наличии противопоказаний к терапии ЦФ, ММФ или их недоступности, а также у пациентов с ВН II класса с уровнем протеинурии >1 г/сут. и/или гематурией в сочетании с ПЗ per os 0,25–0,5 мг/кг/сут.

Индукционная терапия ВН V класса с нефротическим синдромом включает применение ММФ 2–3 г/сут. в течение 6 мес. в комбинации с ПЗ 0,5 мг/кг/сут., альтернативой могут быть ЦФ, ЦС, такролимус. При ВН V класса без нефротического синдрома успешно используются АЗА и ЦС. Поддерживающая фаза терапии ВН III, IV, V классов: ММФ 2 г/сут. или АЗА 2 мг/кг/сут. на протяжении не менее 3 лет в сочетании с низкими дозами ПЗ (5–7, 5–10 мг/сут.), возможно применение ЦС. ММФ можно сочетать с низкими дозами ИК при тяжелом нефротическом синдроме (УД – С) или неполном почечном ответе (УД – С), если нет неконтролируемой артериальной гипертензии, высокого индекса хронизации при биопсии почки и/или снижения СКФ [7, 8].

Использованием антитромбоцитарного препарата (УД – С) можно применить у пациентов СКВ с профилем АФА высокого риска, особенно при наличии других факторов риска развития атеросклероза или тромбоза с учетом риска кровотечения. При вторичной профилактике (тромбоз в анамнезе, осложнения при беременности или потеря беременности) лечение должно быть таким же, как при первичном АФС (УД – В). В случае «трипозитивности» и высокого тромботического риска используется хроническая антикоагуляция, что следует учитывать, особенно в случае рефрактерного ВН [7, 8, 15, 90–93].

Таблица 8. **Перечень основных лекарственных средств:**

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Глюкокортикоиды			
Синтетический глюкокортикостероидный гормональный препарат	Метилпреднизолон	Таблетки внутрь 4 мг 2–8 р./сут., длительно	УД – А [7, 8, 10, 17–19, 22–58, 83–88]
	Метилпреднизолон	Таблетки внутрь 16 мг 1–3 р./сут., длительно	УД – А [7, 8, 10, 17–19, 22–58, 83–88]
	Метилпреднизолон	В/в введение, флакон, 250–1000 мг, 30 мин. – 1 час ежемесячно курсами до 6 мес.	УД – С [7, 8, 10, 17–19, 22–58, 83–88]
	Преднизолон,5мг	Таблетки внутрь по 5–15 мг 1–4 р./сут., длительно	УД – А [1, 7, 8, 10, 17–19, 22, 58, 83–88]
	Преднизолон	В/в, в/м ампулы 30 мг/1 мл 3–5 р./сут. курсами	УД – А [1, 7, 8, 10, 17–19, 22–58, 83–88]
Цитостатики			
Антималярийный препарат	Гидроксихлорохин	Таблетки внутрь 200–400 мг, 1–2 р./сут. длительно	УД – А [7, 8, 29–46, 74–77, 91]
Иммуносупрессант	Циклофосфамид	Флакон в/в, по 400–1000 мг, 1–2 р./мес. – 3–6 мес.	УД – С [7, 8, 17, 22, 28–50, 57–61, 80–85]
	Микофенолата мофетил	Таблетки внутрь 500–2000 мг, 1–3 р./сут., длительно	УД – А [7, 8, 58–61, 80–85]
Антиметаболит	Метотрексат	Таблетки внутрь 7,5–25 мг внутрь 1 р./нед., длительно	УД – С [7, 8, 22–52, 62]
	Метотрексат	Раствор шприц-ручка 7,5 мг, 10, 12,5, 15, 17,5 и шприц 20 мг, п/к 1 р./нед., длительно	УД – С [7, 8, 56, 59, 62]
Иммуносупрессант	Азатиоприн	Таблетки внутрь 50–150 мг 1–3 приема в сутки до 3–6 мес.	УД – С [7, 8, 22–50, 55, 56, 60]
	Циклоспорин	Капсула внутрь 50–200 мг, 1–2 р./сут. длительно	УД – В [7, 8, 22–52]

Нестероидные противовоспалительные препараты			
Производный уксусной кислоты	Диклофенак	Таблетки внутрь 50–200 мг, 1–2 р./сут., курсами	УД – С [7–10, 16, 19, 28, 30–34, 90–93]
	Диклофенак	В/м, ампула 3 мл/75 мг 1–2 р./сут. курсами	УД – С [7–10, 16, 19, 28, 30–34, 90–93]
Производное фенилуксусной кислоты	Ацеклофенак	Таблетки внутрь 100 мг, 1 р./сут., курсами	УД – С [7–10, 16, 19, 28, 30–34, 90–93]
Коксибы	Эторикоксиб	Таблетки внутрь по 60–120 мг, 1–2 р./сут., курсами	УД – С [7–10, 16, 19, 28, 30–34, 90–93]
Производное оксикама, селективный ингибитор ЦОГ-2	Лорноксикам	Таблетки внутрь 8–32 мг, 1–2 р./сут., курсами	УД – С [7–10, 16, 19, 28, 30–34, 90–93]
	Мелоксикам	Таблетки внутрь 7,5–15 мг, 1 р./сут., курсами	УД – С [7–10, 16, 19, 28, 30–34, 90–93]
Анальгезирующее средство со смешанным механизмом действия. Список сильнодействующих веществ	Трамадол	Таблетки внутрь 50–100 мг, 1–4 р./сут., курсами	УД – С [7–10, 16, 19, 28, 30–34, 90–93]
	Трамадола гидрохлорид	Ампулы в/м 50–100 мг, 1–4 р./сут., курсами	УД – С [7–10, 16, 19, 28, 30–34, 90–93]
Генно-инженерные-биологические препараты			
Полностью человеческие моноклональные антитела класса IgGλ	Белимумаб	Флакон в/в, по 120 мг, 1–3 флакона, ежемесячно в течение 6 мес., продолжение стационарного лечения	УД – А [34, 35, 38, 68, 69, 70–78, 94]
Синтетические химерные моноклональные антитела	Ритуксимаб	Флакон в/в, по 500–1000 мг 1 раз в 1–2 нед., максимально 2000 мг 1 раз в 6 мес.	УД – С [38, 64–66, 67, 71–75, 78–80, 81, 87]
Иммуноглобулины			
Иммуноглобулин человека	Иммуноглобулин человека нормальный	В/в флакон от 0,4–2 г/кг/сут. в течение 4–5 дней	УД – С [7, 8, 56, 65, 73, 84–89]

Перечень дополнительных лекарственных средств (для лечения сопутствующей коморбидной патологии).

При сердечно-сосудистой патологии руководствоваться необходимо действующими клиническими протоколами по кардиологии.

При наличии ишемии миокарда, коронариите: см. клинический протокол диагностики и лечения «ИБС. Стабильная стенокардия напряжения».

Артериальная гипертензия: см. клинический протокол диагностики и лечения «Артериальная гипертензия».

Поражение клапанного аппарата сердца с поражением митрального, аортального и трикуспидального клапанов с развитием недостаточности или стеноза: см. клинический протокол диагностики и лечения «Хроническая сердечная недостаточность».

При нарушении ритма сердца (полная АВ-блокада, пароксизмальная тахикардия, мерцание предсердий, суправентрикулярная тахиаритмия): см. клинический протокол диагностики и лечения «Нарушения проводимости сердца (АВ-блокада)».

Миокардит, эндокардит (вальвулит, вегетации на клапанах): см. клинический протокол диагностики и лечения «Миокардиты».

Легочная гипетензия и синдром Рейно: см. клинический протокол диагностики и лечения «Легочная гипертензия»; «Синдром Рейно».

При поражении легких руководствоваться необходимо действущими клиническими протоколами по пульмонологии: «Пневмония у взрослых (внебольничная пневмония)».

При наличии диспептических явлений и/или длительном применении ГКС, и/или иммунодепрессантов, эзофагите: см. клинический протокол диагностики и лечения «Гастропатии, индуцированные приемом нестероидных противовоспали-

тельных препаратов»; «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь».

При холестазе, токсическом гепатите, панкреатите: см. клинический протокол диагностики и лечения «Неалкогольная жировая болезнь печени»; «Хронический холецистит»; «Хронический панкреатит».

При нефрите, нефротическом синдроме: см. клинический протокол диагностики и лечения «Нефротический синдром»; «Хроническая болезнь почек (ХБП)».

При поражении нервной системы и психотических расстройствах: см. клинический протокол диагностики и лечения «Последствие инфаркта мозга»; «Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия»; «Хроническая ишемия головного мозга».

При нарушении системы гемостаза: см. клинический протокол диагностики и лечения «Железодефицитная анемия»; «Аутоиммунные гемолитические анемии».

3.3. Хирургическое вмешательство [1, 2, 12]: проведение консультации травматолога-ортопеда по показаниям: тунельный синдром для декомпрессии запястного канала. Вмешательство – высвобождение сухожилий.

3.4. Дальнейшее ведение [2–4, 6, 37, 39, 54, 96]:

- Пациенты с СКВ должны находиться под постоянным динамическим наблюдением ревматолога, участкового терапевта или врача общей практики с привлечением специалистов других медицинских специальностей (нефрологи, дерматологи, гематологи, кардиологи, невропатологи, психиатры и др.) и основываться на совместном решении пациента и врача (УД – С).
- У пациентов повышен риск развития летальности в виду наличия коморбидной патологии (сахарный диабет, атеросклероз, интеркуррентные инфекции, злокачественные заболевания), поэтому они подлежать наблюдению вместе с профильными специалистами (УД – С).
- После выписки из медицинского учреждения для них разрабатывается индивидуальный план наблюдения и амбулаторного лечения, от которых во многом зависит как физическая активность пациентов, так и прогноз заболевания. У пациентов с СКВ, не получающих адекватного лечения, инвалидизация развивается уже через 3–5 лет от начала заболевания.
- На каждого пациента заполняется контрольная карта динамического наблюдения. При постановке на учет в амбулаторной карте пациента заполняется графа «первичный эпикриз», в которой отражается характер течения заболевания и его длительность, системные проявления, степень нарушения функции органов, основные лабораторные показатели, данные рентгенологических исследований, развернутый диагноз заболевания, сопутствующие заболевания, а также план лечебных мероприятий и даты контрольных осмотров.
- Для мониторинга за течением заболевания и эффективностью проводимой терапии пациентам СКВ необходимо оценивать: посещение ревматолога 2 раза в 3 месяца (не реже), каждые 3 месяца – общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови.
- Активность СКВ оценивать с помощью индекса SLEDAI2K, которая проводится при каждом визите пациента. Степень повреждения органов с помощью Индекса Повреждения SLICC/ACR – оценивается 1 раз в год.
- Оценивать наличие сопутствующей патологии при каждом визите и безопасность принимаемых препаратов. Пациенты с СКВ должны быть обследованы на наличие общих и связанных с болезнью факторов риска инфекций, таких как пожилой возраст или синдром старческой астении (УД – D), сахарный диабет (УД – D), поражение почек (УД – В), (особенно стойкая протеинурия и/или СКФ <60 мл/мин.), длительную продолжительность заболевания (УД – А), средние или высокие титры АФА (УД – А).
- Проходить оценку на наличие общих (УД – В, С) и связанных с болезнью факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая персистирующее активное заболевание (УД – В). В зависимости от индивидуального сердечно-сосудистого риска пациентам с СКВ может проводиться профилактика, как и в общей популяции, включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (УД – D) и/или гиполипидемических препаратов (УД – D).

- При постоянном приеме НПВП, ГКС 1 раз в 6 мес. (по показаниям – чаще) проводится контрольная эзофагогастродуоденоскопия.
- Ежегодно: исследование липидного профиля, денситометрия, офтальмологическое обследование, определение титров аФЛ (при наличии вторичного АФС и планирования беременности), рентгенография костей таза (диагностика асептического некроза головки бедренной кости).
- Мониторинг эффективности терапии оценивается по результатам анализа анти дсДНК, который проводится – 1 раз в год; АФА – контроль 2 раза в год.
- Назначение цитостатиков как в индукционной фазе, так при поддерживающей терапии, биологических препаратов как БЛМ, РТМ должно находиться под постоянным контролем врача-ревматолога или профильного специалиста. Мониторинг безопасности терапии: ОАК (с подсчётом лейкоцитарной формулы) необходим каждые 2 нед. в течение 1-го месяца приёма ЛС, затем – 1 раз в месяц. При достижении эффекта и назначении поддерживающей терапии – 1 раз в 2 месяца (не реже). При достижении ремиссии – 1 раз в год.
- При ухудшении клинико-лабораторных данных (снижении лейкоцитов ниже 4 тыс., тромбоцитов ниже 180 тыс., эритроцитов ниже 3 млн., либо при повышении уровня креатинина, мочевины, билирубина, трансаминаз) решение вопроса экстренной госпитализации.
- Рекомендуется использовать общие методы профилактики (в том числе прививки) и ранней диагностики и лечения инфекций/сепсиса (УД – D). Необходима вакцинация от гриппа [88].

3.5. Индикаторы эффективности лечения [16–19, 32–43]:

Ремиссия при СКВ – состояние, характеризующееся длительным отсутствием клинических и лабораторных признаков активности без использования ГХ и иммуносупрессивных препаратов – встречается редко [16–19, 32–43].

Различают:

- *Медикаментозная ремиссия*, которая поддерживается на фоне терапии (только стабильный прием ГХ и ПЗ ≤5мг/сут., иммунодепрессантов).
- *Немедикаментозная* – ремиссия, сохраняющаяся без лечения (допускается только прием ГХ).
- *Низкая активность СКВ* – значение SLEDAI ≤4 баллов и общая оценка врача PGA (physicianglobalassessment) ≤1 балла на фоне приема ГК ≤7,5 мг/сут., иммуносупрессивных препаратов.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ [1, 6–8, 15–17]:

4.1. Показания для плановой госпитализации

- Уточнение диагноза, подбор иммуносупрессивной терапии.
- II, III степени активности СКВ при остром и подостром течении.
- Средне-тяжелые и тяжелые (неугрожающие жизни) состояния, развившиеся от побочного действия лекарственной терапии.
- Программное плановое проведение пульс терапии для достижения индукции ремиссии.
- Плановое проведение I и II инфузий ГИБТ.

4.2. Показания для экстренной госпитализации:

- III–IV степень активности СКВ с поражением жизненно важных органов с угрожающими жизни состояниями при любом типе течения;

Подозрение на:

- развитие сопутствующей инфекции;
- развитие цитопении;
- диффузное поражение ЦНС (поперечный миелит, полиневропатии неврит зрительного нерва);
- активные формы волчаночного нефрита;
- тромбозы и тромбоэмболии;
- поражение кожи и слизистых оболочек (более 18% поверхности тела);
- поражение легких (пневмонит, экссудативный плеврит);
- поражение сердца (эндо- и миокардит, перикардит);
- гематологические нарушения: тромбоцитопения (<100 000×10^9/л), анемия (Нв <90 г/л), лейкопения (<2000×10^9/л);

- осложнения СКВ, проводимой лекарственной терапии с тяжелым поражением внутренних органов и систем.

Повторные госпитализации обоснованы:

- сохранении активного ВН;
- полиорганном поражении, наличии большого числа диагностических критериев СКВ по ACR;
- неудаче проведенной агрессивной терапии, развитии осложнений, связанных с СКВ и с токсичностью препаратов;
- не достигнут контроль активности процесса.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [7–10, 13–19, 21–24, 28–112]:

5.1. Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента (схемы, алгоритмы)

С учетом факторов риска неблагоприятного исхода болезни предлагается алгоритм по ведению и лечению пациентов с СКВ (см. подпункт 3.1, рис. 1).

5.2. Немедикаментозное лечение:

- Режим II, свободный.
- Стол №15 или 7 (при поражении почек).

5.3. Медикаментозное лечение:

- Проводится интенсифицированная терапия с применением высоких доз ГК, цитостатиков, а при необходимости ГИБП, плазмафереза, инфузий внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) [7–10, 13, 15, 17, 19, 22, 23, 28–36, 52–112].

Глюкокортикостероиды.

Пульс-терапия (инфузии 6 МП по 3 дня по 500–1000 мг) назначается в случаях резистентности к терапии, критических ситуациях (УД – С), обеспечивает быстрый терапевтический эффект и позволяет использовать более низкую начальную дозу перорального ГК (УД – С).

Иммуносупрессивная терапия.

ЦФ используется при тяжелом течении СКВ с поражением внутренних органов и при отсутствии эффекта от применения других иммуносупрессантов (УД – С).

Генно-инженерные биологические препараты.

БЛМ: у пациентов с высокой иммунологической и клинической активностью (высокий уровень анти-ДНК, снижение С3 и С4 компонентов комплемента, SLEDAI 6–10 баллов), без клинических признаков активного ВН и поражения ЦНС. Рекомендуется применение анти-BLyS терапии БЛМ по 10 мг/кг ежемесячно (УД – А); при отсутствии эффекта от стандартной терапии (комбинация ГХ и ГКС с иммуносупрессантами или без них) и/или при частых обострениях заболевания, невозможности уменьшения дозы ГКС следует использовать БЛМ (УД – А) [7, 8, 66, 68].

Показания для БЛМ: поражение кожи, слизистых оболочек, суставов, неактивный ВН (протеинурия ≤2 г), с не критическим уровнем анемии, тромбоцитопении, лейкопении, с частым развитием обострений и с зависимостью от приема средних и высоких доз ГКС, высоким риском развития осложнений от терапии (повреждение органов), инфекции. Первые 3 инфузии по 10 мг/кг веса назначаются в стационаре (0–14–28 день).

РТМ: показано применение пациентам с рефрактерным к терапии поражением жизненно-важных органов и при угрожающих состояниях или при непереносимости/противопоказаниях к стандартным иммуносупрессантам (УД – С) [66, 67, 71–75, 80, 81, 87].

Показания для РТМ: высокоэффективно у пациентов с СКВ с прогрессирующим ВН (III–IV морфологический тип по классификации ВОЗ) и внепочечными проявлениями болезни (серозит, полиартрит, поражение кожи, стоматит, лихорадка, анемия). Является препаратом выбора у пациентов с критическим течением СКВ, обусловленным тяжелым поражением ЦНС (коматозное состояние, судороги, психоз), а также мультиорганным тромбозом при катастрофическом АФС (КАФС). Предварительные результаты свидетельствуют о высокой эффективности повторных курсов терапии РТМ в случае развития обострения. Назначается РТМ по 500–1000 мг еженедельно (максимальная суммарная доза 2000 мг) (УД – С) 1 раз в 6 мес. Первая инфузия проводится в стационаре с последующим продолжением инфузии с возможным проведением инфузии в стационарозамещающих или стационарных условиях.

Клинические проявления и дифференцированная терапия

Средняя степень тяжести (артрит, поражение кожи 9–18%, кожный васкулит ≤18% кожи, тромбоциты 20–50/мкл, серозит, SLEDAI 7–12):

- лечение 1-ой линии – ГХ (УД – А), ГКС п/о или в/в (УД – А), МТ или АЗА (УД – В), ИК (УД – В), ММФ (УД – В).

- 2-ой линии – ГХ (УД – А), ГКС п/о или в/в (УД – А), БЛМ (УД – А), ИК (УД – С), ММФ (УД – С).

Пациентам, резистентным к терапии кожных проявлений или при необходимости применения высокой дозы ГКС показано назначение МТ (УД – В), ретиноидов (УД – С), дапсона или ММФ (УД – С).

Лечение **психоневрологических нарушений** [7, 8, 25, 26, 29–42, 58, 82–84, 90–94, 102–104] обусловленных воспалением, включает ГК/иммуносупрессанты (УД – А); при нарушениях связанных с атеротромбозом/аФЛ-антиагреганты/антикоагулянты (УД – С). В случаях тяжелых, жизненно-угрожающих состояний при поражении ЦНС: судороги, поперечный миелит, неврит зрительного нерва, цереброваскулит – рекомендуется в экстренном порядке начать проведение интенсивной терапии инфузии ЦФ по 1000–500 мг и 6 МП по 1000 мг несколько дней подряд с последующим назначением ГКС внутрь 0,5–1,0 мг/кг/день (УД – С).

При неэффективности проводимой терапии в течение первых 3–4 дней от начала интенсивного курса рекомендуется назначать РТМ по 500–1000 мг еженедельно (максимальная суммарная доза 2000 мг) (УД – С). Данные рекомендации по применению РТМ при жизненно угрожающем поражении ЦНС основаны на высокой эффективности анти В-клеточной терапии у больных СКВ с развитием комы, каталепсии, поперечного миелита и психоза, в случаях отсутствии эффекта от применения пульс-терапии ГКС, ЦФ, ВВИГ и плазмафереза [1, 7, 8, 71–73, 81–85]. Лечение тромбоцитопении включает применение высоких доз ГКС (введение МП в/в) (УД – С) и/или в/в IgG (УД – С). Пациентам с рефрактерным к стандартной терапии гематологическими проявлениями показано лечение РТМ (УД – С) или ЦФ (УД – С).

Почечные проявления (волчаночный нефрит, ВН) [7, 8, 61, 64–73, 83–85].

Для начального (индукционного) лечения при люпус нефрите III и IV классов применяют режимы, с началом в стационарных условиях (см. подпункт 3.2).

Пациентам с высоким риском почечной недостаточности (снижение СКФ, гистологические изменения – фиброзные полулуния, фибриноидный некроз, атрофия канальцев или интерстициальный фиброз) показаны аналогичные схемы терапии (п. 3.2), а также использование высоких доз ЦФ (УД – А) (высокодозовая схема: 500–1000 мг/м^2 поверхности тела 1 раз в месяц – 6 введений, 6 г на курс). Для поддерживающей терапии ВН необходимо применять ММФ (УД – А) или АЗА (УД – А). Индукционная терапия ВН V класса с нефротическим синдромом в стационарных условиях (см. подпункт 3.2)

Выбор терапии от классификационного типа нефрита.

Активный ВН (см. раздел 3.2).

Резистентный к индукционной терапии ВН:

Замена ММФ на ЦФ или наоборот при отсутствии эффекта от комбинированной терапии в течение 6 мес. или обострение через 3 мес. после начала терапии + пульс-терапия МП (УД – С); подключение биологической терапии РТМ при отсутствии эффекта от комбинированной терапии ЦФ/ММФ (УД – С); поддерживающая терапия – при достижении клинико-лабораторного эффекта – ММФ 2 г/сут. или АЗА по 2 мг/кг в сут. (УД – В).

Тактика лечения рефрактерного нефрита: комбинации в/в ведения ЦФ, в том числе мегадозы 0,75–1 г/м^2 1 раз в месяц в течение 6 мес., далее 1 раз в 3 мес. на протяжении 2–3 лет, или ММФ 2–3 г/сут. с ГКС, в/в введение РТМ по 500–1000 мг 1 раз в 1–2 нед., максимально 2000 мг 1 раз в 6 мес., человеческого ВВИГ 0,5–1,0–2,0 г/кг, плазмаферез, иммуноадсорбция, назначение ЦС в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами [7].

В клинической практике применение ВВИГ при СКВ целесообразно в случаях развития иммунодефицита, инфекционных осложнений, а также неэффективности ГКС и иммуносупрессантов, особенно у лиц с аутоиммунными цитопениями, поражением ЦНС, васкулитом и ВН. При ревматических заболеваниях схема введения препарата не стандартизирована, обычно применяются дозы 0,4–2 г/кг в месяц: по 1 г/кг в течение 2 дней или по 0,4 г/кг 5 дней. Курсы лечения повторяют ежемесячно с учетом периода полужизни иммуноглобулина (4–6 нед.). При выборе препарата необходимо обращать внимание на содержание IgG (оно должно быть не менее 95%) и IgA (должно быть минимальным) с предварительным определять концентрацию IgA в сыворотке крови пациента (не должно быть его дефицита) во избежание анафилаксии. В очень редких случаях возможно развитие острой почечной недостаточности. До 90% ассоциированных с ВВИГ нарушений функции почек связано с применением препаратов, содержащих сахарозу.

При необходимости, в связи с наличием клинических проявлений активности процесса, повреждении органов, следует включать в программу терапии другие ЛС (антигипертензивные, психотропные, антибактериальные, мочегонные, остеотропные препараты, статины, антикоагулянты, антиагреганты и препараты кальция, гастропротекторы), ВВИГ, свежезамороженная плазма. При поражении ЦНС назначаются седативные, противосудорожные и психотропные препараты. Помимо контроля активности заболевания и предупреждения развития необратимых органных повреждений, лечение должно быть направлено на устранение факторов, отрицательно влияющих на качество жизни, таких как утомляемость, боль и депрессия.

Всем пациентам с СКВ, получающим РТМ (и в сочетании с ЦФ), рекомендуется назначение ко-тримоксазола (сульфаметоксазол + триметоприм) для профилактики развития пневмоцистной пневмонии перорально в дозе 5 мг/кг массы тела в сутки на время лечения РТМ, а также в течение 1 года после его отмены [7, 69–73, 87, 89, 96] (УД – D). При появлении катаральных явлений, лихорадки и признаков пневмонии по КТу пациентам с СКВ, получающими РТМ, рекомендуется начать в/в введение ко-тримоксазола (сульфаметоксазол + триметоприм), кларитромицина и цефтриаксона (УД – D). Назначение в/в ко-тримоксазола + триметоприма 15 мг/кг в сутки (по триметоприму), кларитромицина 15 мг/кг в сутки и цефтриаксона 50–100 мг/кг. Всем пациентам с СКВ при выявлении активной герпетической, ЦМВ, Эпштейна-Барр вирусной инфекции рекомендуется назначение ацикловира** 5–10 мг/кг на введение внутривенно каждые 8 ч., или ганцикловира вк (с 12 лет) 5 мг/кг на введение в/в каждые 12 ч. в сочетании с ВВИГ, содержащим IgG 0,2–0,5 г/кг на курс (УД – D).

Перечень основных лекарственных средств (см. таблицу 8 в подпункте 3.2).

Перечень дополнительных лекарственных средств: для лечения сопутствующей коморбидной патологии следует руководствоваться соответствующими клиническими протоколами.

Особенности тактики ведения и лечения СКВ у беременных. Назначение стандартной базисной терапии беременным женщинам СКВ

Ведение пациенток с СКВ в период беременности в обязательном порядке проводят врачи-ревматологи совместно с акушерами-гинекологами с привлечением при необходимости врачей других специальностей.

Мониторинг беременной с СКВ рекомендуется проводить ревматологом в каждом триместре (не позднее 10-й, на 21–22-й и 32-й неделе) гестации и в первые 3 мес. после родоразрешения (более частые обследования – для беременных группы повышенного риска).

В послеродовом периоде (в случае неосложненных родов) обязательно рекомендуется исследование ОАК и ОАМ, иммунологического анализа крови (АТдс-ДНК, АНФ, С3- и С4-компоненты комплемента), определение уровня суточной протеинурии и СКФ показано больным с поражением почек [18–21].

Лекарственная терапия у пациентов с СКВ во время беременности применяется с осторожностью [7, 8, 10, 17, 32, 34, 49–51, 53, 56, 63–65, 97].

Глюкокортикостероиды

- ПЗ и другие ГКС короткого действия (преднизон, МП) в дозах (в пересчете на ПЗ) 20 мг/сут. относительно безопасны, они большей частью метаболизируются в плаценте, проникая в плодный кровоток в очень незначительном количестве, и не ассоциируются с значительными осложнениями у беременной и аномалиями у плода (УД – А).
- Высокие дозы ГКС ассоциируются с повышенным риском преэклампсии, гипертензии, гестационного диабета, инфекцией и преждевременным вскрытием плодного пузыря.
- Фторсодержащие ГКС (бетаметазон и дексаметазон) проникают через фетоплацентарный барьер практически в неизмененном виде, в связи, с чем их назначение должно ограничиваться лишь теми случаями, когда необходимо достичь повышенной концентрации ГКС в кровотоке плода, например, при неональной волчанке с признаками атовентрикулярной блокады сердца. Из фторсодержащих ГКС при необходимости антенатальной терапии должен предпочитаться бетаметазон, а не дексаметазон (УД – D).
- Грудное вскармливание разрешается при умеренных дозах ГКС короткого действия, при дозах более 40 мг обсуждается возможность грудного вскармливания в пределах 4 часов после приема препарата.

- Применение средних и высоких доз ГКС в настоящее время также не рекомендуется из-за отсутствия доказательной базы их эффективности, а также возможного негативного действия на организм матери и плода.
- Назначение ГКС возможно при вторичном АФС для купирования высокой активности СКВ, синдрома Шёгрена и ряда других аутоиммунных заболеваний.
- Стрессовые дозы ГКС при родах рекомендуются у пациентов бывших на длительной глюкокортикоидной терапией (УД – D). В случае воздействия в утробе матери фторсодержащих ГКС обсуждается постнатальное назначение новорожденным ГКС, если неонатологом подтверждается надпочечниковая недостаточность (УД – D).

С учетом всего, используются низкие дозы ГКС и ГХ, так как они снижают риск обострения СКВ, а также формирования неонатальной волчанки.

ГКС не рекомендуется использовать для профилактики люпус-нефрита, поскольку их высокие дозы повышают вероятность развития АГ, стероидного диабета, инфекционных осложнений и преждевременного излития околоплодных вод.

Нестероидные противоспалительные препараты:

- Для купирования суставного синдрома возможно применение низких доз НПВП. Неселективные НПВП и ПЗ могут использоваться во время всей беременности при необходимости контроля за активностью процесса. В I и III триместре возможно с определенными ограничениями (УД – B). Неселективные ингибиторы ЦОГ не тератогенны.
- Селективные ЦОГ-2 отменяются при беременности.
- После 20 недели гестации все НПВП, исключая ацетисалициловую кислоту (АСК) в дозе менее 100 мг/сут., могут вызывать сужение артериального протока и ухудшать функцию почек у плода.
- Все НПВП (кроме АСК в низких дозах) следует отменить на 32 неделе беременности.
- Предлагается прекращение лечения за неделю до планируемого родоразрешения с применением эпидуральной анестезии.
- Кормление грудью непосредственно перед приемом препарата может помочь снизить передачу НПВП младенцу.

Гидроксихлорохин

- Препарат выбора у фертильных женщин при необходимости терапии (не сопровождается неблагоприятным воздействием на мать и плод).
- Препарат совместим с кормлением грудью.

Цитотоксические препараты (ЦФ, ММФ, МТ, АЗА) [33, 64, 65]

- Цитостатические препараты (ЦФ, МТ, ММФ) противопоказаны при беременности, однако в ряде случаев возможно назначение АЗА и ЦсА. Наиболее безопасной считается ситуация, когда цитостатические препараты отменяют за 6 мес. до наступления беременности, а при необходимости проведения иммуносупрессивной терапии ММФ или МТ заменяют на АЗА.
- Грудное вскармливание при терапии цитостатиками не рекомендуется.
- АЗА является самым безопасным базисным препаратом у пациенток, которым необходима дополнительная иммуносупрессивная терапия.
- При обострении ВН во время беременности можно использовать АЗА (до 2 мг/кг в день), поскольку он метаболизируется плацентой и лишь в малых количествах проникает в кровоток плода.
- При обострении СКВ на позднем сроке III триместра при необходимости может использоваться ЦФ внутривенно.

Антиостеопоротическая терапия проводится согласно действующему клиническому протоколу диагностики и лечения.

Бисфосфонаты беременным не назначают, и зачатие должно быть отложено на 6 месяцев после прекращения приема препарата.

ВВИГ может применяться при беременности и грудном вскармливании.

ГИБП противопоказаны при беременности и лактации.

Волчаночный нефрит и беременность [33, 35, 64]:

При наличии беременности у женщин с ВН рекомендуется несколько вариантов лечения:

- в случае отсутствия активности ВН и внепочечных проявлений СКВ – специальной терапии не требуется;

- при минимальной активности – ГХ 200–400 мг/сут.;
- при выраженной активности ВН и/или внепочечных проявлениях болезни – ГКС в дозах, позволяющих контролировать течение болезни, при необходимости в комбинации с АЗА.

Назначение низких доз АСК пациенткам с люпус-нефритом и беременностью, даже при отсутствии маркеров АФС, является обязательным. Для профилактики рецидивирующих потерь плода, а также венозных и артериальных тромбозов в послеродовом периоде показано сочетанное применение низких доз АСК и низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Препараты этой группы обладают существенными преимуществами перед нефракционированными гепаринами в лечении венозных тромбозов и акушерской патологии, так как практически не вызывают геморрагических осложнений.

Рекомендации:

- Пациенткам с СКВ стоит планировать беременность, только если заболевание контролируется на протяжении 6 месяцев и более.
- Воздержаться от беременности при активном нефрите или креатинине >2 мг/дл.
- ММФ, ЦФ должны быть отменены минимум за 3 месяца, а биологическая терапия – за 4 месяца до планируемой беременности.
- Рекомендуется ведение беременности у пациентки с ВН мультидисциплинарной командой с проведением оценки состояния каждые 4 недели.
- Во время беременности пациентки продолжают получать ГХ, АЗА, ПЗ.
- АД контролируется без применения иАПФ (тератогенный эффект), с заменой их на лабеталол или нифедипин, как только наступит беременность.
- АСК назначается для профилактики преэклампсии.
- Пациентки с нефротическим уровнем протеинурии часто нуждаются в проведении антикоагулянтной терапии.
- Пациентки с перенесенным в анамнезе ВН без признаков активности не требуют лечения во время беременности.
- Во время беременности необходимо контролировать уровни компонентов комплемента (С3, С4), помня о том, что в норме во время беременности они повышаются.
- Мониторинг обострения ВН у беременных осложняется трудностями диагностики с преэклампсией.
- После родов пациентки нуждаются в тщательном наблюдении для предупреждения развития почечной недостаточности/обострения, в т.ч. с применением, кроме прочей терапии, ВВИГ в/в, плазмафереза.

Рекомендации по ведению пациентов с АФС и акушерской патологией:

Тактика ведения беременных с АФС, режим дозирования препаратов во многом зависят от данных анамнеза – наличия (отсутствия) неплацентарных тромбозов, количества спонтанных абортов, предшествующей терапии и др. [7, 32, 34, 63, 97].

- Пациенткам со стойким увеличением концентрации аФЛ рекомендуется лечение ГХ (первичная профилактика тромбозов) (УД – D).
- Варфарин отменяют, как только наступит беременность (тератогенный эффект).
- Пациентки со стойким увеличением концентрации аФЛ, имеющих высокий риск тромбоза (периоперационный период, длительная иммобилизация) рекомендуется лечение гепарином (УД – D).
- Беременным с АФС рекомендуется лечение гепарином (нефракционированным или НМГ) с низкими дозами АСК (УД – С) для профилактики неблагоприятных исходов беременности.
- Вторичная профилактика тромбоза у женщин с АФС в послеродовом периоде пожизненная и основана на назначении варфарина в дозе с целевым значением МНО >3,0 при артериальных тромбозах и МНО 2,0–3,0 при венозных (УД – В). При наличии тромбозов и/или акушерской патологии в анамнезе рекомендуются:
- Низкие дозы АСК и гепарин натрий (5000–7000 ЕД каждые 12 ч.) в течение I триместра; 5000–10 000 каждые 12 ч. во II и III триместрах до момента родов. Возобновить лечение гепарином через 12 ч. после родов в течение 6 нед. *или НМГ* (эноксапарин натрий 40 мг/день или далтепарин натрий 5000 ЕД/день). При сохраняющемся риске преждевременных родов следует заменить НМГ на гепарин натрий.

- При изолированном повышении АФЛ (без других критериев АФС) – низкие дозы АСК или НМГ.
- При неэффективности стандартной терапии в период следующей беременности: в/в ВВИГ (0,4 г/кг в течение 5 дней каждого месяца беременности).
- Всем пациенткам, принимающим гепарин, следует назначать кальций (1500 мг/сут.) и холекальциферол (800 МЕ/сут.) для профилактики ОП.

5.4. Хирургическое лечение [1, 7, 8, 13, 19, 30–36, 54–62]:

Плазмаферез

Показания (в сочетании с активной терапией ЦФ и ГКС):

- тяжелые, жизнеугрожающие состояния (пневмонит, поражение ЦНС, быстропрогрессирующий люпус-нефрит с почечной недостаточностью, резистентный к стандартной терапии ГК и иммуносупрессантами, ассоциированный с криоглобулинемией и развитием гиперкоагуляции, тромботической тромбоцитопенической пурпуры) – от 3 до 5 сеансов (удаление 1500–2500 мл плазмы), интервалы между ними в 2–3 дня, возможно проведение в течение 3 нед.;
- поражение ЦНС (кома, сопор, прогрессирующий миелит), высокий уровень антиATds-ДНК и/или криоглобулинов в сыворотке крови – ежедневно или через день, с эксфузией 20–30 мл/кг веса плазмы (УД – С).

После окончания курса плазмафереза рекомендуется назначение ВВИГ в/в, в дозах 0,5–1,0 г/кг.

Противопоказание: выраженная гипопротеинемия у пациента с СКВ.

Тяжелое поражение костно-суставной системы:

Показание к эндопротезированию сустава:

- Асептический некроз головки бедренной кости,
- 3–4-й стадия вторичного коксартроза.

Противопоказание: высокая активность основного заболевания, тяжелая сердечная и почечная недостаточность.

5.5. Дальнейшее ведение [2, 3, 4, 6, 37, 39, 54, 96]: см. подпункт 3.4.

5.6. Индикаторы эффективности лечения:

Ремиссия при СКВ – состояние, характеризующееся длительным отсутствием клинических и лабораторных признаков активности без использования ГХ и иммуносупрессивных препаратов – встречается редко [16–19, 32–43].

Различают:

- Медикаментозная – ремиссия, которая поддерживается на фоне терапии (только стабильный прием ГХ и ПЗ ≤5 мг/сут., иммунодепрессантов).
- Немедикаментозная – ремиссия, сохраняющаяся без лечения (допускается только прием ГХ).
- Низкая активность СКВ – значение SLEDAI ≤4 баллов и общая оценка врача PGA (physicianglobalassessment) ≤1 балла на фоне приема ГК ≤7,5 мг/сут., иммуносупрессивных препаратов.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1) Исаева Бакытшолпан Габдулхакимовна – доктор медицинских наук, ревматолог, профессор кафедры ревматологии НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова».

2) Омарбекова Жазира Есенгельдиевна – кандидат медицинских наук, ревматолог, ТОО «Нейролаб».

3) Сапарбаева Майра Максутовна – ревматолог, ассистент кафедры ревматологии НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова».

4) Кайыргали Шарбану Максотовна – магистр медицинских наук, ревматолог, и.о. заведующей клинико-диагностического отделения городского ревматологического центра г. Алматы.

5) Ахметова Жаркынай Сметовна – ревматолог, заместитель директора городского ревматологического центра г. Алматы.

6) Ералиева Бибихан Абдалиевна – кандидат медицинских наук, клинический фармаколог, заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования».

6.2. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3. Рецензенты:

1) Абишева Сауле Тлеубаевна – доктор медицинских наук, ревматолог, профессор, заведующая кафедрой «Семейная медицина №1» НАО «Медицинский университет Астана».

6.4. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

6.5. Список использованной литературы:

1. Rheumatology, 2-Volume Set. 7-th Edition. Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Weisman M. – 2018. – P. 2048.
2. Mosca M., Costenbader K.H., Johnson S.R. et al. How do patients with newly diagnosed systemic lupus erythematosus present? A multicenter cohort of early systemic lupus erythematosus to inform the development of new classification criteria. Arthritis Rheumatol. – 2019; 71: 91–8.
3. Leuchten N., Milke B., Winkler-Rohlfing B. et al. Early symptoms of systemic lupus erythematosus (SLE) recalled by 339 SLE patients. Lupus. – 2018; 27: 1431–6.
4. Schmajuk G., Hoyer B.F., Aringer M. et al. SLE Classification Criteria Steering Committee and the International SLE Expert Panel of the Initiative. Multicenter Delphi exercise to identify important key items for classifying systemic lupus erythematosus. Arthritis Care Res (Hoboken). – 2018; 70: 1488–94.
5. Petri M., Orbai A.-M., Alarcón G.S., et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics. Classification Criteria for systemic lupus erythematosus. Arthr. Rheum. – 2012; 64 (8): 2677–86. pp. 2677–2686. doi: 10.1002/art.34473.
6. Aringer M., Costenbader K., Daikh D. et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. – 2019; 0: 1151–1159. doi. 10.1136/anrheumdis-2018-214819.
7. Fanouriakis A., Myrto Kostopoulou, Alessia Alunno et al. 2019 update of the EULAR recommendations for management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. – 2019; 78: 736–745. doi. 10.1136/anrheumdis-2019.215089.
8. Насонов Е.Л., редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. – Москва: ГЭОТАР-Медиа. – 2019. – С. 113–36.
9. Pyle K., Kennedy L. Diagnosis and treatment in rheumatology. The Problematic Approach; per. from English under the editorship of Shostak N.A. – Moscow: GEOTAR-Media; 2011: 143–60.
10. Gordon C., Amissah Arthur M.B., Gayed M. et al. The British Society for gy guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. Rheumatology, V. 57, Issue 1, January 2018; P. e1–e45, https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex286.
11. Bengtsson A.A., Rönnblom L. Systemic Lupus erythematosus: still achellenge for physicians. Intern Med. – 2017; Jan 281 (1): 52–64. doi: 10.1111/Joim.12529. Epub 2016 Jun 16.
12. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Compressed Mortality File 1999–2016 on CDC WONDER Online Data-base. http://wonder.cdc.gov/cmf-icd10.html. Accessed June 1, 2018.
13. Исаева Б.Г., Асеева Е.А. Системная красная волчанка: диагностические критерии, оценка активности и рекомендации по лечению. – Алматы, 2020. – С. 176.
14. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome / J.A. Gómez-Puerta, R. Cervera // J. Autoimmun. – 2014. – Vol. 48–49. – P. 20–25.
15. Tektonidou M.G., Andreoli L., Limper M., et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. Ann Rheum Dis. – 2019; 78 (10): 1296–304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213.
16. Johnson S. European League Against Rheumatism and American College of Rheumatology present new SLE classification criteria at the 2017 ACR/ARHP Annual meeting. Presentation at: ACR/ARHP 2017 Annual Meeting; November 3–8, 2017; San Diego.
17. Bertsias G.K., Tektonidou M.G., Amoura Z. et al. Joint European Leagur Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialisis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and pediatriclupusnephritis // Ann. Rheum. Dis. – 2012. – Vol. 71. – P. 1771–1782. doi: 0.1136/annrheumdis-2012-201940.
18. Weening J.J., D'Agati V.D., Schwartz M.M., et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. Kidney Int. – 2004; 65 (2): 521–30. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x.
19. Hahn B.N., McMahon M.A., Wilkinson A. et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis // Arthritis Care Res. (Hoboken). – 2012. – Vol. 64. – P. 797–808.
20. Gladman D.D., Ibanez D., Urowitz M.B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. – J. Rheumatol, 2002; 29: 288–91.
21. Rijnink E.C., Teng Y.K.O., Wilhelmus S., et al. Clinical and histopathologic characteristics associated with renal outcomes in lupus nephritis. Clin J. Am Soc Nephrol. – 2017; 12 (5): 734–43.
22. Jung J.-H., Soh M.-S., Ahn Y.-H., et al. Thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus: clinical manifestations,

treatment, and prognosis in 230 patients. Medicine (Baltimore). – 2016; 95 (6).
23. Chaturvedi S., Arnold D.M., McCrae K.R. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. Blood. – 2018; 131 (11): 1172–82.
24. Duarte-Garcia A., Barr E., Magder L.S., et al. Predictors of incident proteinuria among patients with SLE. Lupus Sci Med. – 2017; 4 (1).
25. Pisetsky D.S., Bossuyt X., Meroni P.L. ANA as an entry criterion for the classification of SLE. Autoimmun Rev. – 2019 Oct. 19: 102400. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102400.
26. Agmon-Levin N., Damoiseaux J., Kallenberg C., et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. Ann Rheum Dis. – 2014; 73: 17–23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203863.
27. Choi M.Y., Clarke A.E., St. Pierre Y., et al. Antinuclear antibodynegative systemic lupus erythematosus in an international inception cohort. Arthritis Care Res (Hoboken). – 2019; 71 (7): 893–902. doi: 10.1002/acr.23712.
28. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Попкова Т.В. и др. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. Научно-практическая ревматология. – 2020; 58 (1): 5–14.
29. Gatto M., Zen M., Iaccarino L., Doria A. New therapeutic strategiesin systemic lupus erythematosus management. Nat Rev Rheumatol. – 2019; 15 (1): 30–48. doi: 10.1038/s41584-018-0133-2.
30. Mosca M., Boumpas D., Bruce I.N., et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: where are we today? Clin. Exp. Rheumatol. – 2012; 30 (suppl. 73): S112–115.
31. Клюквина Н.Г. Алгоритм лечения системной красной волчанки. Современное состояние проблемы. Медицинский совет. – 2016; (8): 99–105
32. Andreoli L., Bertsias G.K., Agmon-Levin N., et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis. – 2017; 76 (3): 476–85.
33. Boumpas D.T., Bertsias G.K., Fanouriakis A. 2008–2018: a decade of recommendations for systemic lupus erythematosus. Ann. Rheum Dis. – 2018; 77 (11): 1547–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214014.
34. Van der Heijde D., Aletaha D., Carmona L. 2014 Update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. Ann Rheum Dis. – 2015; 74 (1): 8–13. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206350.
35. Van Vollenhoven R., Voskuyl A., Bertsias G., et al. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international Task Force on definitions of remission in SLE (DORIS). Ann Rheum Dis. – 2017; 76 (3): 554–61. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209519.
36. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Попкова Т.В. и др. Стратегия лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (Treat-to-Target SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов. Научно-практическая ревматология. – 2015; 53 (1): 9–16.
37. Medina-Quinones C.V., Ramos-Merino L., Ruiz-Sada P., et al. Analysis of complete remission in systemic lupus erythematosus patients over a 32-year period. Arthritis Care Res (Hoboken). – 2016; 68 (7): 981–7. doi: 10.1002/acr.22774.
38. Steiman A.J., Urowitz M.B., Ibanez D., et al. Prolonged clinical remission in patients with systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol. – 2014; 41 (9): 1808–16. doi: 10.3899/jrheum.131137.
39. Ugarte-Gil M.F., Wojdyla D., Pons-Estel G.J., et al. Remission and low disease activity status (LDAS) protect lupus patients from damage occurrence: data from a multiethnic, multinational Latin American lupus cohort (GLADEL). Ann Rheum Dis. – 2017; 76 (12): 2071–4. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211814.
40. Tsang-A-Sjoe M.W.P., Bultink I.E.M., Heslinga M., et al. Both prolonged remission and lupus low disease activity state are associated with reduced damage accrual in systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford). – 2017; 56 (1): 121–8. doi: 10.1093/rheumatology/kew377.
41. Zen M., Iaccarino L., Gatto M., et al. Lupus low disease activity state is associated with a decrease in damage progression in Caucasian patients with SLE, but overlaps with remission. Ann Rheum Dis. – 2018; 77 (1): 104–10. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211613.
42. Polachek A., Gladman D.D., Su J., et al. Defining low disease activity in systemic lupus erythematosus. Arthritis Care Res (Hoboken). – 2017; 69 (7): 997–1003. doi: 10.1002/acr.23109.
43. Tselios K., Gladman D.D., Touma Z., et al. Clinical remission and low disease activity have comparable outcomes over 10 years in systemic lupus erythematosus. Arthritis Care Res (Hoboken). – 2019; 71 (6): 822–8. doi: 10.1002/acr.23720.
44. Iudici M., Pantano I., Fasano S., et al. Health status and concomitant prescription of immunosuppressants are risk factors for hydroxychloroquine non-adherence in systemic lupus patients with prolonged inactive disease. Lupus. – 2018; 27 (2): 265–72. doi: 10.1177/0961203317717631.
45. Mok C.C., Penn H.J., Chan K.L., et al. Hydroxychloroquine serum concentrations and flares of systemic lupus erythematosus: a longitudinal cohort analysis. Arthritis Care Res (Hoboken). – 2016; 68 (9): 1295–302. doi: 10.1002/acr.22837.

46. Kim J.-W., Kim Y.Y., Lee H., et al. Risk of retinal toxicity in longterm users of hydroxychloroquine. J. Rheumatol. – 2017; 44 (11): 1674–9.
47. Mackay M., Dall'Era M., Fishbein J., et al. Establishing surrogate kidney endpoints for lupus nephritis clinical trials: development and validation of a novel approach to predict future kidney outcomes. Arthritis Rheum. – 2019; 71 (3): 411–9. doi: 10.1002/art.40724.
48. Franklyn K., Lau C.S., Navarra S.V., et al. Definition and initial validation of a lupus low disease activity state (LLDAS). Ann Rheum. Dis. – 2016; 75 (9): 1615–21. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207726.
49. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Зоткин Е.Г. и др. Проблемы низкой активности и ремиссии при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. – 2019; 57 (2): 218–21.
50. Keeling S.O., Alabdurubalnabi Z., Avina-Zubieta A., et al. Canadian Rheumatology Association Recommendations for the Assessment and Monitoring of Systemic Lupus Erythematosus. J. Rheumatol. – 2018; 45 (10): 1426–39.
51. Bruce I.N., O'Keeffe A.G., Farewell V., et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) inception cohort. Ann Rheum Dis. – 2015; 74 (9): 1706–13.
52. Chen H.-L., Shen L.-J., Hsu P.-N., et al. Cumulative burden of Glucocorticoid-related adverse events in patients with systemic lupus erythematosus: findings from a 12-year longitudinal study. J. Rheumatol. – 2018; 45 (1): 83–89.
53. Al Sawah S., Zhang X., Zhu B., et al. Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus – the Hopkins Lupus Cohort. Lupus Sci Med. – 2015 Mar; 2 (1): e000066.
54. Ruiz-Arruza I., Barbosa C., Ugarte A., et al. Comparison of high versus low-medium prednisone doses for the treatment of systemic lupus erythematosus patients with high activity at diagnosis. Autoimmun Rev. – 2015; 14 (10): 875–9.
55. Ruiz-Irastorza G., Ugarte A., Saint-Pastou Terrier C., et al. Repeated pulses of methylprednisolone with reduced doses of prednisone improve the outcome of class III, IV and V lupus nephritis: an observational comparative study of the Lupus-Cruces and lupus-Bordeaux cohorts. Autoimmun Rev. – 2017; 16 (8): 826–32.
56. Pego-Reigosa J.M., Cobo-Ibanez T., Calvo-Alen J., et al. Efficacy and safety of non-biologic immunosuppressants in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: a systematic review. Arthritis Care Res (Hoboken). – 2013; 65 (11): 1775–85.
57. Tamirou F., Husson S.N., Gruson D., et al. Brief report: The Euro-Lupus low-dose intravenous cyclophosphamide regimen does not impact the ovarian reserve, as measured by serum levels of antimullerian hormone. Arthritis Rheum. – 2017; 69 (6): 1267–71.
58. Gupta N., Ganpati A., Mandal S., et al. Mycophenolate mofetil and deflazacort combination in neuropsychiatric lupus: a decade of experience from a tertiary care teaching hospital in southern India. Clin. Rheumatol. – 2017; 36 (10): 2273–9.
59. Tselios K., Gladman D.D., Su J., et al. Mycophenolate mofetil in non-renal manifestations of systemic lupus erythematosus: an observational cohort study. J. Rheumatol. – 2016; 43 (3): 552–8.
60. Ordi-Ros J., Saez-Comet L., Perez-Conesa M., et al. Enteric-coated mycophenolate sodium versus azathioprine in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised clinical trial. Ann Rheum Dis. – 2017; 76 (9): 1575–82.
61. Walsh M., Solomons N., Lisk L., et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis with poor kidney function: a subgroup analysis of the Aspreva lupus management study. Am J. Kidney Dis. – 2013; 61 (5): 710–5.
62. Sakthiswary R., Suresh E. Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy. Lupus. – 2014; 23: 225–35.
63. Knight J.H., Howards P.P., Spencer J.B., et al. Characteristics related to early secondary amenorrhoea and pregnancy among women diagnosed with systemic lupus erythematosus: an analysis using the goal study. Lupus Sci Med. – 2016; 3 (1).
64. Cobo-Ibanez T., Loza-Santamaria E., Pego-Reigosa J.M., et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: a systematic review. Semin Arthritis Rheum. – 2014; 44 (2): 175–85.
65. Rovin B.H., Furie R., Latinis K., et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The Lupus nephritis assessment with rituximab study. Arthritis Rheum. – 2012; 64 (4): 1215–26.
66. Furie R., Petri M., Zamani O., et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. – 2011; 63 (12): 3918–30.
67. Navarra S.V., Guzman R.M., Gallacher A.E., et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebocontrolled, phase 3 trial. Lancet. – 2011; 377 (9767): 721–31.
68. Iaccarino L., Andreoli L., Bocci E.B., et al. Clinical predictors of response and discontinuation of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in real life setting. Results of a large, multicentric, nationwide study. J. Autoimmun. – 2018; 86: 1–8.

69. Duxbury B., Combescure C., Chizzolini C. Rituximab in systemic lupus erythematosus: an updated systematic review and meta-analysis. Lupus. – 2013; 22 (14): 1489–503.
70. Iaccarino L., Bartoloni E., Carli L., et al. Efficacy and safety of offlabel use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian multicentre registry. Clin Exp Rheumatol. – 2015; 33 (4): 449–56.
71. Olfat M., Silverman E.D., Levy D.M. Rituximab therapy has a rapid and durable response for refractory cytopenia in childhood-onset systemic lupus erythematosus. Lupus. – 2015; 24 (9): 966–72.
72. Chugh S., Darvish-Kazem S., Lim W., et al. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Haematol. – 2015; 2 (2): 75–81.
73. Gomez Mendez L.M., Cascino M.D., Garg J., et al. Peripheral blood B cell depletion after rituximab and complete response in lupus nephritis. Clin J. Am Soc Nephrol. – 2018; 13 (10): 1502–9.
74. Kuhn A., Aberer E., Bata-Csц rgц Z., et al. S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). J. Eur Acad Dermatol Venereol. – 2017; 31 (3): 389–404.
75. Chasset F., Arnaud L., Jachiet M., et al. Changing antimalarial agents after inefficacy or intolerance in patients with cutaneous lupus erythematosus: a multicenter observational study. J. Am Acad Dermatol. – 2018; 78 (1): 107–14.e1.
76. Chasset F., Bouaziz J.-D., Costedoat-Chalumeau N., et al. Efficacy and comparison of antimalarials in cutaneous lupus erythematosus subtypes: a systematic review and meta-analysis. Br J. Dermatol. – 2017; 177 (1): 188–96.
77. Fruchter R., Kurtzman D.J.B., Patel M., et al. Characteristics and alternative treatment outcomes of antimalarial-refractory cutaneous lupus erythematosus. JAMA Dermatol. – 2017; 153 (9): 937–9.
78. Md Yusof M.Y., Shaw D., El-Sherbiny Y.M., et al. Predicting and managing primary and secondary non-response to rituximab using B-cell biomarkers in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. – 2017; 76 (11): 1829–36.
79. Vital E.M., Wittmann M., Edward S., et al. Brief report: responses to rituximab suggest B-cell-independent inflammation in cutaneous systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. – 2015; 67 (6): 1586–91.
80. Chasset F., Tounsi T., Cesbron E., et al. Efficacy and tolerance profile of thalidomide in cutaneous lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. J. Am Acad Dermatol. – 2018; 78 (2): 342–350.
81. Bortoluzzi A., Fanouriakis A., Appenzeller S., et al. Validity of the Italian algorithm for the Attribution of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: a retrospective multicentre international diagnostic cohort study. BMJ Open. – 2017; 7 (5): e015546.
82. Magro-Checa C., Zirkzee E.J., Beaart-van de Voorde L.J.J., et al. Value of multidisciplinary reassessment in Attribution of neuropsychiatric events to systemic lupus erythematosus: prospective data from The Leiden NPSLE cohort. Rheumatology (Oxford). – 2017; 56 (10): 1676–83.
83. Serris A., Amoura Z., Canoui-Poitrine F., et al. Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus-associated immune cytopenias: a multicenter retrospective cohort study of 71 adults. Am J. Hematol. – 2018; 93 (3): 424–9.
84. Liu Z., Zhang H., Liu Z., et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. Ann Intern Med. – 2015; 162 (1): 18–26.
85. Панафидина Т.А., Попкова Т.В. Общие принципы лечения волчаночного нефрита с профилактикой сердечно-сосудистых осложнений. Современная ревматология. – 2018; 12 (4): 4–8.
86. Singh J.A., Hossain A., Kotb A., et al. Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. BMC Med. – 2016; 14 (1).
87. Rua-Figueroa I., Lopez-Longo J., Galindo-Izquierdo M., et al. Incidence, associated factors and clinical impact of severe infections in a large, multicentric cohort of patients with systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum. – 2017; 47 (1): 38–45.
88. Furer V., Rondaan C., Elkayam O., et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. – 2019 Aug. 14.
89. Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J., et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third International consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA. – 2016; 315: 762–74.
90. Ballocca F., D'Ascenzo F., Moretti C., et al. Predictors of cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review and meta-analysis. Eur J. Prev Cardiol. – 2015 Nov; 22 (11): 1435–41.
91. Fasano S., Pierro L., Pantano I., et al. Long-term hydroxychloroquine therapy and low-dose aspirin may have an additive effectiveness in the primary prevention of cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol. – 2017 Jul; 44 (7): 1032–8.
92. Iudici M., Fasano S., Gabriele Falcone L., et al. Low-dose aspirin as primary prophylaxis for cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: a long-term retrospective cohort study. Rheumatology (Oxford). – 2016 Sep; 55 (9): 1623–30.

93. Gaziano J.M., Brotons C., Coppolecchia R., Cricelli C. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. – 2018; 392 (10152): 1036–46.
94. Насонов Е.Л. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: место белимумаба. Современная ревматология. – 2014; (4): 4–13.
95. Lekamwasam S., Adachi J.D., Agnusfei J. et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteoporosis Int. – 2012, vol. 23, 9. – P. 2257–2276.
96. Maertens J., Cesaro S., Maschmeyer G., et al. ECIL guidelinesfor preventing Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. J. Antimicrob Chemother. – 2016; 71 (9): 2397–2404. doi: 10.1093/jac/dkw157.
97. Kavanaugh A., Cush J.J., Ahmed M.S. et al. Proceeding from the American College of Rheumatology Reproductive Health Summit: The Management of Fertility, Pregnancy and Lactation in Women with Autoimmune and Systemic Inflammatory Diseases // Arthritis Care Res. – 2015. – Vol. 67, 3. – P. 313–325. doi: 10.1002/act.22516.
98. Логинов А.Ф., Буторова Л.И., Логинов В.А. Лекарственные поражения печени: диагностика, лечение. – РМЖ. – 2016; 11: 721–727.
99. Коренская Е.Г., Парамонова О.В. Лекарственные поражения печени – одна из важных проблем у коморбидного пациента. Consilium Medicum. – 2019; 21 (8): 78–83. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190355.
100. Fisher K., Vuppalanchi R., Saxena R. Drug-induced liver injury. Arch Pathol Lab Med. – 2015; 139 (7): 876–87.
101. Chen M., Suzuki A., Borlak J. et al. Drug-induced liver injury: interactions between drug properties and host factors. J. Hepatol. – 2015; 63 (2): 503–14.
102. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. – 2018; 49: e46–e99. doi: 10.1161/STR.0000000000000158.
103. Jauch E. et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. – 2013; 44: published online January 31, 2013.
104. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. – 2014; 45: 2160–236.
105. Conaghan P.G. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. Rheumatology International. – 2012; 32 (6): 1491–1502. doi: 10.1007/s00296-011-2263-6.
106. NICE Guidelines: Acute upper gastrointestinal bleeding in over 16s: management. Доступ по ссылке https://www.nice.org.uk/guidance/cg141. Последний доступ: 15 сентября 2016 г.
107. Angel Lanas, Maarten Boers, Javier Nuevo. Gastrointestinal events in at-risk patients starting non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for rheumatic diseases: the EVIDENCE study of European routine practice. Ann Rheum Dis. – 2015; 74: 675–681.
108. Khow K.S., Lau S.Y., Li J.Y., Yong T.Y. Diuretic-associated electrolyte disorders in the elderly: risk factors, impact, management and prevention. Curr. Drug Saf. – 2014; 9 (1): 2–15.
109. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. (2014) 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Blood Press.; 23 (1): 3–16.
110. Низовцева О.А. Комплексная терапия сердечно-сосудистых заболеваний и дефицит магния. Трудный пациент. – 2014; 7 (12): 37–41.

DOI: 10.24353/QR.2021.98.74.002

Характеристика пациентов с ревматическими заболеваниями, инфицированных COVID-19, в начальный период пандемии в Казахстане

Иванова Р.Л.[1], Горемыкина М.В.[1], Егоров С.В.[2]
[1]НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан
[2]Институт по исследованию инфекционных заболеваний им. Майкла Дж. Де Грута, Макмастер Университет, Гамильтон, Канада

Ключевые слова: инфекция SARS-Cov-2, ревматические заболевания, клиника, смертность.

Резюме. В работе представлены результаты анализа клинического течения и исходов COVID-19 инфекции у больных ревматическими заболеваниями в первые два месяца эпидемии в Казахстане. Отмечена высокая смертность у изученной категории больных в сравнении с общей популяцией, данные о которой представлены в предыдущей публикации The Lancet Regional Health – Europe. – Volume 4, May 2021, 100096.*

Түйінді сөздер: SARS-CoV-2 инфекциясы, ревматикалық аурулар, клиникасы, өлім.

Key Words: SARS-Cov-2 infection, rheumatic diseases, clinical picture, death rate.

Иванова Райфа Латыфовна – д.м.н., профессор кафедры ревматологии и неинфекционных болезней НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан, e-mail: irl-08-36@mail.ru, +7 (777) 147 2892
Горемыкина Майя Валентиновна – к.м.н., ассоциированный профессор заведующая кафедрой ревматологии и инфекционных болезней НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан, e-mail: mayagmv@mail.ru, +7 (777) 390 8234
Егоров Сергей Валентинович – научный сотрудник, Институт по исследованию инфекционных заболеваний им. Майкла Дж. Де Грута, Макмастер Университет, Гамильтон, Канада. (Michael G. DeGroote Institute for Infectious Disease Research, McMaster University)

Для цитирования: Иванова Р.Л., Горемыкина М.В., Егоров С.В. Характеристика пациентов с ревматическими заболеваниями, инфицированных COVID-19, в начальный период пандемии в Казахстане. Ревматология Казахстана. 2021;2: 36-39

*https://www.thelancet.com/journals/lanepe/article/PIIS2666-7762(21)00073-9/fulltext?fbclid=IwAR12_i41NpPptAmgWU_k2_gn1Sk3fxBtG5Qbe4HjL0RFD7At2fr9aqWS_E#seccesectitle0017)

Актуальность. Пандемия коронавирусной инфекции, захватившая весь мир, не миновала и Казахстан. С марта 2020 г. В Казахстане начали фиксировать случаи коронавирусной болезни (COVID-19), вызванные коронавирусом SARS-CoV-2 [1]. Первые случаи заболевания, зарегистрированные 13 марта 2020 г. в Алматы и Нур-Султане, были завезены из Германии и Италии [2]. Впервые вирус был обнаружен в декабре 2019 г. во время вспышки пневмонии неизвестной этиологии в городе Ухань, провинция Хубэй, Китай [3]. В связи с быстрым распространением вируса за пределы Китая 30 января 2020 г. ВОЗ объявила чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения, имеющую международное значение, официально объявив о пандемии 11 марта 2020 года [4]. Болезнь была определена как COVID-19, и этиологический агент назван SARS-CoV-2 [1]. Для предотвращения распространения заболевания с 16 марта до 11 мая 2020 г. в стране был введен режим чрезвычайного положения: были установлены ограничения на въезд и выезд из страны, во всех регионах введен карантин либо другие ограничительные меры, приостановлена деятельность крупных непродовольственных объектов торговли, кинотеатров и других мест с массовым скоплением людей. 11 мая 2020 г. карантин завершился, но ограничения сохранялись [5]. В последующем, в зависимости от эпидемиологической ситуации, ограничительные меры повторялись.

В апреле 2021 г. совместно с Канадскими исследователями мы опубликовали статью в международном журнале The Lancet Regional Health – Europe «Эпидемиологические, клинические и вирусологические характеристики пациентов с COVID-19 в Казахстане: Общенациональное ретроспективное когортное исследование», в которой отражены результаты начального этапа пандемии COVID-19 в Казахстане с февраля по апрель 2020 г. [6]. Материалы были получены при поддержке МЗ РК. В статье была описана клинико-лабораторная характеристика пациентов с COVID-19 в Казахстане в начальный период пандемии (март – апрель 2020 г.) на основании ретроспективного анализа выписок 1960 историй болезней; изучены эпидемиологические, клинические, лабораторно-инструментальные признаки заболевания среди 1072 ПЦР подтвержденных случаев COVID-19 в зависимости от степени тяжести. В ходе исследования были выявлены факторы риска, влияющие на тяжесть заболевания, а также на смертность от COVID-19 в Казахстане в тот период (пожилой возраст, сопутствующие заболевания, повышенное количество лейкоцитов, мужской пол). Был проведен генетический анализ циркулирующих вирусов SARS-CoV-2 в изученной когорте. Хотя SARS-CoV-2 и мутирует сравнительно медленно, результаты наших геномных анализов показали, что штаммы,

которые циркулировали на ранних этапах пандемии, уже отличались от первоначального уханьского вируса. Это говорит о том, что в Казахстане штаммы вируса взяли свое начало из различных регионов мира. Широкое разнообразие SARS-CoV-2 (в том числе линия, уникальная для Казахстана) предполагает, что факт завоза COVID-19 в Казахстан, по всей видимости, имел место ранее, чем считается в настоящее время. Согласно нашим данным, широкое разнообразие циркулирующих штаммов SARS-CoV-2 указывает на то, что вирусная инфекция была занесена на территорию страны многократно и до закрытия государственных границ. Наше исследование являлось первым подобного масштаба не только в Казахстане, но и в странах Центральной Азии. Поэтому подробное описание клинических характеристик COVID-19 с использованием историй болезни пациентов и секвенирования вирусного генома должны помочь в стратегическом планировании мер по борьбе с инфекцией как у нас, так и в странах ближнего и дальнего зарубежья.

В настоящем исследовании мы представляем данные по изучению клиники COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) в тот же период, поскольку они входили в пятерку наиболее частых сопутствующий заболеваний у больных COVID-19 (артериальная гипертония (АГ) – 9,14%, хроническая болезнь почек (ХБП) – 2,71%, сахарный диабет (СД) – 2,43, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 1,87%, РЗ – 1,49%).

Материалы и методы. Из 1072 ПЦР подтвержденных случаев COVID-19 нами были отобраны и проанализированы 16 историй пациентов с ревматическими заболеваниями (1,49%). Статистическая обработка данных проведена с помощью программы SPSS.

Результаты и обсуждение. Среди изученной когорты ревматологических больных преобладали лица старшего возраста и женского пола: 12/16 (75%). Медианный возраст пациентов составил 59,5 лет [49,5-78]. На рис. 1 представлено распределение пациентов с РЗ в зависимости от возраста.

Среди обследованных преобладали лица казахской популяции (10/16,62,6%) (рис. 2).

Анализ тяжести коронавирусной инфекции у обследованных пациентов показал, что преобладали лица с легким течением заболевания – 8/16 пациентов (50%), со средней степенью тяжести было

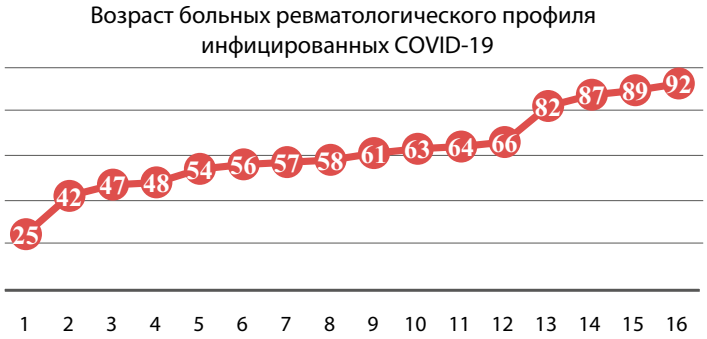


Рисунок 1. Распределение пациентов с РЗ, инфицированных COVID-19, в зависимости от возраста

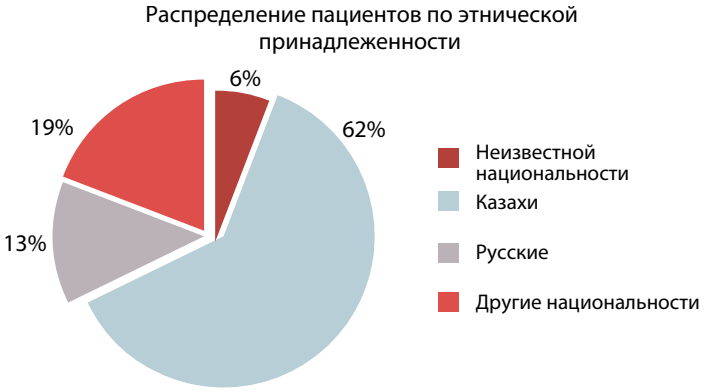


Рисунок 2. Распределение пациентов с РЗ, инфицированных COVID-19, в зависимости от этнической принадлежности



Рисунок 3. Распределение пациентов с РЗ в зависимости от степени тяжести COVID-19 инфекции

2/16 (12,5%), с тяжелым и крайне тяжелым течением было по 3 пациента (по 18,8%) соответственно (рис. 3).

Подтвержденная рентгенологически вирусная пневмония диагностирована у 5/16 (31,3%), бронхит – у 2/16 (12,5), без изменений в легких – у 9/16 (56,3%).

Структура РЗ была следующей: системная красная волчанка (СКВ) – 1/6, 3%, ревматоидный артрит (РА) – 3/18, 75%, псориатический артрит (ПсА) и подагра по 2/12, 5%, остеоартрит (ОА) – 7/43, 75%, остеопороз (ОП) –1/6, 3%.

Таблица 1. **Клинические проявления COVID-19 у пациентов с РЗ**

Признак	Частота (абс./%)
Мышечный гипертонус	13/81, 25
Кашель	4/25
Гиперемия зева	4/25
Головная боль	4/25
Боли в суставах	2/12,5
Боль в горле	2/12,5
Боль в груди	2/12,5
Гипертрофия миндалин	2/12,5
Заложенность носа	2/12,5
Диарея	2/12,5
Диспноэ	1/6,25
Поверхностное дыхание	1/6,25
Першение в горле	1/6,25
Тошнота/рвота	1/6,25

Коморбидность, кроме основного РЗ, наблюдалась в виде АГ у 12/16 (75%), СД – у 4/16 (25%), ИБС – у 2/16 (12,5%), ХОБЛ – у 1/16 (6,3%).

При поступлении в стационар клинические симптомы ковид-инфекции были достаточно разнообразными. Как видно из табл. 1, наиболее частыми симптомами были общая слабость и мышечный гипертонус (судороги в нижних конечностях) – по 13/81, 25%; вторыми по частоте были гиперемия зева, кашель, головная боль (по 4/25%), реже – боли в суставах, боль в горле, боль в груди, гипертрофия миндалин, заложенность носа, диарея (по 2/12, 5%) и только в единичных случаях были такие признаки, как диспноэ, поверхностное дыхание, першение в горле, тошнота/рвота (по 1/6, 25%).

Объективные изменения в состоянии пациентов проявлялись в виде лихорадки (повышение температуры выше 37,3^{0}C) в 25% случаев; сатурация SpO_2 составляла в зависимости от тяжести заболевания от 74% до 99%; средние значения ЧДД были 24 в минуту, пульс – 125 в минуту.

Летальный исход заболевания с подтвержденной вирусной пневмонией был у 3 пациенток (18,8%) в возрасте 56 лет (СКВ), 89 лет (ОА) и 92 года (ОА, ОП, осложненный патологическим переломом). При этом у всех отмечалась АГ, у двоих – СД и хроническая почечная недостаточность.

Данное ретроспективное исследование позволило охарактеризовать клиническое течение COVID-19 у пациентов с РЗ в первые два месяца эпидемии в Казахстане. В целом в этот период наблюдалось относительно благоприятное течение инфекции, что возможно было связано с введением жестких мер изоляции, введенных правительством Республики Казахстан, всех подозреваемых в условия стационара (до 14 дней) с ранним назначением лечения, в том числе с включением противовирусных препаратов. Однако летальность в этой группе пациентов была выше, чем наблюдаемая в общей популяции COVID-19 пациентов. Дополнительные исследования необходимы для выявления причин высокой смертности пациентов с РЗ на фоне COVID-19.

Наше исследование также подтверждает известные в литературе факты о более тяжелом течении инфекции с неблагоприятным исходом у пациентов старших возрастных групп. Считается, что пожилой возраст является важным независимым предиктором смертности при ОРВИ и MERS [7, 8]. Исследование Fei Zhou и соавт. [9] подтвердило, что увеличение возраста было связан со смертью пациентов с COVID-19. Возрастные дефекты в функции Т-клеток и В-клеток и избыточное производство цитокинов 2 типа могут приводить к недостаточности контроля над вирусной репликацией и более продолжительным провоспалительным ответам, потенциально ведущим к плохому результату [10, 11].

Ограничением для нашего исследования были ретроспективность и неоднородность лечебных учреждений республики по своим клинико-диагностическим возможностям.

Выводы

Особенности течения COVID-19 у ревматологических больных настораживают из-за высокой смертности и большой коморбидности, что диктует необходимость дальнейшего изучения на больших когортах.

Список литературы:

1. World Health Organization. WHO Director-General's remarks atthe media briefing on 2019-nCoV on 11.02.2020. Availableat:https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-atthe-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020. Accessed Apr14, 2020.
2. Maukayeva S.B., Uzbekova S.E., Orazalina A.S., Uzbekov D.E., Жунусов E.T., Musabekov M.B. COVID-19 in Kazakhstan: epidemiology and clinic // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 3, pp. 17-21. doi 10.34689/SH.2020.22.3.003
3. Ren L.L., Wang Y.M., et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study // Chin Med J (Engl). 2020 Jan 30: 1015-1024.
4. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response EpidemiologyTeam. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novelcoronavirus diseases (COVID-19) in China // Zhonghua Liu Xing Bing XueZaZhi. 2020;41: 145–51
5. Maukayeva S.B., Tokayeva A.Z., Issabekova Zh.B., Smail E.M., Nuralinova G.I., Trenina V.A., Karimova S.S., Kiebayeva A.Zh., Bitimirov S.N., Zhunussov Ye.T. COVID-19 in Kazakhstan and East Kazakhstan Region // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 3, pp. 12-16. doi 10.34689/SH.2020.22.3.002
5. Yegorov S., Goremykina M., Ivanova R. et all. Epidemiology, clinical characteristics, and virologic features of COVID-19patients in Kazakhstan: A nation-wide retrospective cohort study/The Lancet Regional Health – Europe. – Volume 4, May 2021, 100096 (https://www.thelancet.com/journals/lanepe/article/PIIS2666-7762(21)00073-9/fulltext?fbclid=IwAR12_i41NpPptAmgWU_k2_gn1Sk3fxBtG5Qbe4HjL0RFD7At2fr9aqWS_E#seccesectitle0017)
6. Choi KW, Chau TN, Tsang O, et al. Outcomes and prognostic factors in 267 patients with severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. Ann Intern Med 2003; 139: 715–23.
7. Hong K-H, Choi J-P, Hong S-H, et al. Predictors of mortality in Middle East respiratory syndrome (MERS). Thorax 2018; 73: 286–89.
8. Chaolin Huang*, Yeming Wang*, Xingwang Li*, Lili Ren* at al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China/Lancet 2020; 395: 497–506
9. Smits SL, de Lang A, van den Brand JMA, et al. Exacerbated innate host response to SARS-CoV in aged non-human primates. PLoS Pathog 2010; 6: e1000756-e.
10. Opal SM, Girard TD, Ely EW. The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. Clin Infect Dis 2005; 41 (suppl 7): S504–12.

DOI: 10.47360/1995-4484-2020-520-531

Современная терапия интерстициальных пневмоний, ассоциированных с системной склеродермией

Ананьева Л.П.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», г. Москва, Российская Федерация

В последние годы был достигнут значительный прогресс в лечении тяжелых проявлений системной склеродермии (ССД), таких как феномен Рейно, почечный криз, легочная артериальная гипертензия, что привело к повышению выживаемости и качества жизни. В то же время алгоритмы лечения интерстициального поражения легких при ССД пока не разработаны. В обзоре представлена характеристика эффективности препаратов с различными механизмами действия, включая иммуносупрессивные (циклофосфамид, микофенолата мофетил и др.) и высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Отдельно рассмотрены новые препараты с антифиброзной активностью, в том числе недавно зарегистрированный в России для лечения интерстициальных заболеваний легких при ССД препарат нинтеданиб, перспективы применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) (ритуксимаба, тоцилизумаба и др.), и трансплантации легких.

Ключевые слова: системная склеродермия, интерстициальные пневмонии, иммуносупрессанты, антифиброзные препараты, ритуксимаб, тоцилизумаб

Для цитирования: Ананьева Л.П. Современная терапия интерстициальных пневмоний, ассоциированных с системной склеродермией. Научно-практическая ревматология. 2020;58(5):520-531.

Current therapy of interstitial pneumonia associated with systemic scleroderma

Lidia P. Ananieva

A significant progress has been made in recent years in management of severe systemic scleroderma (SSD) manifestations, such as Raynaud's phenomenon, renal crisis, and pulmonary arterial hypertension, subsequently improving survival and quality of life. At the same time, treatment algorithms for interstitial lung damage in SSD have not yet been developed. The review provides relevant information on therapeutic efficacy of drugs with various mechanisms of action, including immunosuppressive drugs (cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, etc.), and high-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation. New drugs with antifibrotic activity, including recently marketed in Russia nintedanib for treatment of interstitial lung diseases in SSD, as well as perspectives for potential use of biologics (rituximab, tocilizumab, etc.), and lung transplantation are considered separately.

For citation: Ananieva L.P. Current therapy of interstitial pneumonia associated with systemic scleroderma. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice 2020;58 (5):520–531 (In Russ.).

Системная склеродермия (ССД) – иммуновоспалительное ревматическое заболевание, при котором в результате каскада микрососудистых и иммунологических реакций на повреждающие воздействия окружающей среды у лиц с генетической предрасположенностью развивается фиброз кожи и внутренних органов [1, 2]. Вследствие недостаточной изученности сложного патогенеза заболевания и клинической гетерогенности ведение пациентов носит комплексный характер и строится с учетом доминирующего клинико-патогенетического фенотипа (диффузная форма, интерстициальное поражение легких, легочная артериальная гипертензия и др.). В широком смысле ведение больных ССД включает раннюю диагностику, своевременное выявление поражения внутренних органов, определение групп пациентов, подверженных риску прогрессирования и имеющих плохой прогноз. В настоящее время ведущее место в лечении ССД занимают фармакологические препараты. В 2017 г. были опубликованы новые рекомендации по фармакотерапии ССД ACR/EULAR [3]. Как и в первой версии от 2009 г., эти рекомендации сгруппированы по системам органов и наиболее значимым клиническим синдромам. В новых рекомендациях появились важные дополнения, расширился арсенал воздействий и повысился уровень доказательности. Так, увеличился спектр

Контакты: Ананьева Лидия Петровна; lpana@yandex.ru
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

Статья опубликована при поддержке Филиала «Берингер Ингельхайм Фарма Геселлшафт м.б.Х.» в Республике Казахстан

вазоактивных препаратов для лечения феномена Рейно, ишемических язв и легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), впервые включена аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). В 2016 г. также были опубликованы более детальные и подробные рекомендации Британской ассоциации ревматологов и специалистов здравоохранения в области ревматологии [4], а в 2017 г. обновлены и отечественные Клинические рекомендации по ревматологии, которые были подготовлены с учетом последних международных рекомендаций [5]. В 2016-2017 гг. большая группа экспертов обсудила и представила свой консенсус по основным алгоритмам лечения ССД [6]. Уже после выхода упомянутых обновленных рекомендаций появились результаты закончившихся клинических испытаний по иммуносупрессивной терапии, а также новые данные по применению антифиброзных агентов при ССД. В настоящее время для лечения разных проявлений ССД используется широкий спектр лекарственных средств, однако в большинстве случаев они не имеют достаточной доказательной базы и одобренных прямых показаний для применения при этом заболевании [2]. Эффективных методов лечения, оказывающих достоверное влияние на прогрессирование болезни, очень мало. Поражения легких при ССД – интерстициальные пневмонии и ЛАГ – встречаются часто и являются основной причиной смерти [7, 8]. Данный обзор посвящен современной терапии интерстициального поражения легких при ССД.

Поражение паренхимы легких относится к типичным проявлениям заболевания и выявляется примерно в 80% случаев. При ССД встречаются все известные морфологические типы интерстициальных пневмоний, объединенных названием «интерстициальные заболевания легких» (ИЗЛ). Термин ИЗЛ широко используется для описания разнородной группы болезней, которые объединены на основании общности клинических проявлений и тех изменений, которые могут быть обнаружены при использовании инструментальных методов диагностики, но имеют морфологические особенности, позволяющие разделять их на нозологические единицы. Интерстициальные пневмонии объединяют в группу ИЗЛ, ассоциированных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), в частности ИЗЛ, ассоциированные с ССД (ИЗЛ-ССД). Поскольку в клинической практике морфологический вариант поражения паренхимы легких при ССД чаще всего не верифицируется, в данном обзоре ИЗЛ-ССД рассматриваются в целом, без учета морфологического варианта пневмонии. Общепринятый алгоритм лечения ИЗЛ, ассоциированного с ССД, не разработан, поэтому выбор терапии на практике широко варьирует.

При лечении различных проявлений ССД, включая ИЗЛ, широко используются **глюкокортикоиды (ГК),** несмотря на отсутствие современной доказательной базы. В реальной практике ГК нередко назначаются как препараты первой линии сразу после установления диагноза ССД, особенно при диффузной форме болезни и выраженном поражении кожи и опорно-двигательного аппарата. Если в результате последующего углубленного обследования выявляется ИЗЛ, пациенту добавляют иммуносупрессанты на фоне продолжения приема ГК. Данные недавнего online-опроса (включившего 445 ревматологов и пульмонологов из 7 стран) показали, что почти половина респондентов применяла ГК при ИЗЛ-ССД как препараты первой линии, а выбор препаратов второй и третьей линий охватывал весь известный спектр иммуносупрессантов. При этом **циклофосфан (ЦФ)** и **микофенолата мофетил (МФ)** как препараты первой линии назначались только в 12 и 11% случаев соответственно [9]. Многолетний опыт длительной монотерапии малыми дозами ГК (≤10 мг/сут преднизолона) показал, что ИЗЛ прогрессирующего течения редко стабилизируется при таком лечении, а в отношении более высоких доз данные противоречивы. Не выявлено достоверной связи между улучшением показателей легочной функции и применением высоких доз ГК. Протоколы большинства современных рандомизированных клинических испытаний (РКИ) новых лекарственных препаратов допускают прием малых доз ГК (не более 10 мг в сутки в пересчете на преднизолон). У больных ССД дозировка ГК зависит в основном от клинических проявлений, связанных с высокой воспалительной активностью (поражение кожи, серозит, миозит, кардит, рефрактерный синовит и/или теносиновит). Важно учитывать, что у пациентов с ССД прием ГК ассоциируется с более высоким риском острого повреждения почек по сравнению с больными, не получавшими ГК. Особенно это относится к пациентам, принимавшим более 15 мг ГК (в пересчете на преднизолон)

в сутки. Склеродермический почечный криз, или «острая склеродермическая почка», остается прогностически неблагоприятным осложнением ССД, при развитии которого летальность достигает 40-50% [10]. В связи с возможностью провоцирования склеродермического почечного криза больным с факторами риска развития этого осложнения не рекомендуется назначение ГК в дозе более 15 мг/сут в пересчете на преднизолон, как и других потенциально нефротоксических препаратов, в частности Д-пеницилламина и циклоспорина А [3].

Иммуносупрессивная терапия до последнего времени играла центральную роль в лечении ИЗЛ-ССД [6, 11]. Иммуносупрессанты назначают больным с выраженными и распространенными признаками поражения паренхимы легких по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) и/или при наличии ИЗЛ со снижением легочной функции и клинически значимой симптоматикой. Наиболее часто применяемые иммуносупрессивные препараты: ЦФ, ММФ, азатиоприн (АЗА), метотрексат (МТ), циклоспорин А (ЦсА) [11]. **Циклофосфан (ЦсА)** рекомендован в качестве препарата первой линии во всех современных рекомендациях в связи с высоким уровнем доказательности. Эта рекомендация обоснована большим предшествующим опытом и двумя плацебо-контролируемыми РКИ, показавшими скромное, но достоверное улучшение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) после лечения ЦФ по сравнению с плацебо [12, 13]. При включении в эти исследования пациенты продолжали получать низкие дозы ГК, назначенные им ранее. В первом РКИ (n=45) пациенты основной группы в течение первых 6 мес. получали ЦФ внутривенно (600 мг/м^2 в месяц), в последующие 6 мес. – АЗА (2,5 мг/кг в день). В этой группе было отмечено увеличение ФЖЕЛ в среднем на 2,4% от должной, тогда как в группе плацебо было отмечено снижение ФЖЕЛ на 3%, при этом различия не достигали статистической значимости (p=0,08). Во втором РКИ (n=158), получившем название SLSI (Scleroderma Lung Study I), пациентам основной группы ЦФ назначался в таблетках из расчета 1-2 мг/кг/в день в течение 12 мес. В конце исследования плацебо-скорригированное среднее улучшение ФЖЕЛ и общей емкости легких составило 2,5% (95%-ный доверительный интервал, ДИ, 0,3-4,8%) и 4,1% (95% ДИ 0,5-7,7%) соответственно (p=0,03 для обоих показателей). В основной группе улучшились также счет одышки и качество жизни. В обоих цитируемых исследованиях достоверной динамики диффузионной способности легких (ДСЛ) не было отмечено. Продолжение наблюдения за пациентами из исследования SLSI в открытой фазе показало, что пролонгация эффекта (улучшение ФЖЕЛ) наблюдалась еще 6 мес. после отмены ЦФ, и максимум улучшения ФЖЕЛ был отмечен через 18 мес. после его назначения. При этом среднее различие по ФЖЕЛ с группой плацебо составило 4,16% от должного, p=0,01 [14]. Но этот эффект исчезал через год после прекращения лечения ЦФ. Субанализ результатов обоих РКИ показал, что более выраженное поражение кожи и более значительный фиброз легких по данным КТВР оказались независимыми предикторами ответа на терапию ЦФ [15]. Учитывая результаты РКИ и тот факт, что влияние ЦФ было связано в основном с торможением прогрессирования ИЗЛ, эксперты рекомендовали «иметь в виду терапию ЦФ» в первую очередь у пациентов с прогрессирующим течением процесса в легких [16]. Стабилизирующий эффект лечения ЦФ на ФЖЕЛ и другие респираторные функции подтверждается и более поздним ретроспективным исследованием, в котором было показано, что длительность заболевания, распространенность ИЗЛ и пропорция «матового стекла», а также исходный уровень ДСЛ не влияли на эффект лечения (ежемесячное пульсовое введение в течение года) [17]. В одной из последних работ пациенты, получавшие ЦФ в разных РКИ, были объединены в совокупную группу из 148 больных для субанализа терапии ЦФ. Этот субанализ убедительно показал, что позитивный эффект ЦФ, достигнутый во время лечения, не сохраняется после его прекращения, что свидетельствует о необходимости продолжения терапии. Кроме того, на фоне лечения ЦФ отмечено высокое число неблагоприятных реакций (НР) [18]. Длительность курса лечения ЦФ определяется его эффективностью и переносимостью и может варьировать от 6-12 мес. до нескольких лет. Использование ЦФ ограничивается его токсичностью. Введение ЦФ в больших дозах (600-750 мг/м^2) в болюсном режиме может оказывать кардиотоксическое действие, особенно у больных пожилого возраста. Этот эффект наиболее выражен в течение 4-6 дней после введения ЦФ. Терапия ЦФ ассоциируется с повышением риска инфекционных осложнений, гипофункции половых желез и развития

злокачественных опухолей [19]. Но частота развития угрожающих жизни или необратимых НР у пациентов с ССД незначительна. После окончания курса лечения ЦФ, а также в случае его неэффективности или непереносимости возможно применение других иммуносупрессивных препаратов.

Микофенолата мофетил (ММФ) – производное микофеноловой кислоты, которое тормозит метаболические пути реализации функций лимфоцитов. Проспективные и ретроспективные исследования продемонстрировали, что ММФ эффективен при ССД, так как приводит к улучшению или стабилизации функций легких [20]. В ретроспективных исследованиях показано увеличение 5-летней выживаемости на фоне приема ММФ. Препарат назначают по 1 г/сут, увеличивая дозу до 2-3 г/сут (в два приема) в случае хорошей переносимости. В 2016 г. были опубликованы результаты исследования SLSII (Scleroderma Lung Study II, *n*=142), в котором напрямую сравнивали ЦФ (в таблетках в течение 12 мес., затем плацебо 12 мес.) и ММФ (в таблетках 2-3 г в сутки в течение 24 мес.) у больных ИЗЛ-ССД. В этом РКИ было отмечено достоверное увеличение ФЖЕЛ, уменьшение выраженности одышки и уплотнения кожи в обеих группах без существенных различий между ними. В то же время НЛР (включая лейкопению и тромбоцитопению) и прекращение лечения из-за НЛР при использовании ММФ отмечались достоверно реже [21]. При общей неплохой переносимости в ряде случаев прием ММФ ассоциируется с желудочно-кишечными расстройствами, миелосупрессией и повышением риска инфекций. Следует отметить, что последние рекомендации по лечению ССД были сформулированы до публикации результатов исследования SLSII, поэтому ММФ пока не включен в список препаратов, рекомендованных EULAR для лечения ИЗЛ-ССД. Однако высокий уровень доказательности эффективности и хорошее соотношение «польза/риск» позволяют назначать ММФ как препарат первой линии при ИЗЛ-ССД, а также использовать его в качестве поддерживающей терапии после лечения ЦФ.

Другие иммуносупрессивные препараты (АЗА, циклоспорин А, гидроксихлорохин, метотрексат) имеют слабую доказательную базу. По данным неконтролируемых испытаний, при использовании АЗА в дозе 100 мг/сут в сочетании с ГК в течение 12-18 мес. отмечалась стабилизация ФЖЕЛ с некоторой тенденцией к ее нарастанию. Прием ЦсА при ССД, особенно в дозах, равных или превышающих 3 мг/кг в сутки, вызывал развитие НЛР более чем у половины пациентов. В то же время при длительной (от 3 до 5 лет) терапии ЦсА в дозах, не превышающих 2,5 мг/кг в сутки, отмечен положительный эффект в отношении легочной патологии при отсутствии серьезных НЛР. АЗА и другие иммуносупрессанты на практике нередко назначаются после проведения курса лечения ЦФ. По-видимому, поддерживающее лечение этими иммуносупрессивными средствами может сохранить достигнутый позитивный эффект от ЦФ, причем в этом плане не выявлено никаких четких различий между АЗА, ММФ или МТ [22].

Таким образом, терапия ИЗЛ-ССД в настоящее время включает комплексное применение иммуносупрессантов и низких доз ГК, реже используется монотерапия иммуносупрессантами. Рекомендации по лечению ЦФ и ММФ основаны на данных РКИ, однако эти препараты дают умеренный и нестойкий эффект. Схемы приема, длительность, комбинации и переключения препаратов определяются эмпирически и не стандартизованы. В целом применяемая терапия в большей степени может стабилизировать легочную функцию или на время незначительно замедлить прогрессирование, но не оказывает существенного модифицирующего действия на течение ИЗЛ-ССД.

Иммуноабляция с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток костного мозга

В последние рекомендации EULAR по лечению ССД включена **ауто-ТГСК** (высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток), которая относится к потенциально эффективным методам лечения рефрактерных аутоиммунных заболеваний, включая ССД. В основе ее применения лежит предположение о том, что интенсивная иммуносупрессия с последующим восстановлением иммунной системы с помощью гемопоэтических стволовых клеток (так называемая перезагрузка иммунной системы) приведет к восстановлению «неаутореактивной» иммунной системы [23]. Механизм действия ауто-ТГСК при ССД остается не до конца изученным. Полагают, что ее эффект обусловлен подавлением аберрантных аутоиммунных клеток с последующим восстановлением иммунологической толерантности [24]. При ССД возникающие после ауто-ТГСК изменения

в иммунной системе отражают позитивные сдвиги в иммунорегуляторных механизмах и сопровождаются клиническим улучшением или даже ремиссией заболевания. Ауто-ТГСК в настоящее время – единственная стратегия лечения диффузной формы ССД, способная улучшать долгосрочный прогноз, предупреждать ухудшение органных поражений, обеспечивать положительную динамику кожного счета и легочной функции. Эффективность ауто-ТГСК доказана в трех контролируемых клинических испытаниях [25–27]. В этих исследованиях было показано, что у больных с быстро прогрессирующим течением ССД и высоким риском развития органной недостаточности ауто-ТГСК более эффективна, чем лечение ЦФ, и улучшает прогноз заболевания. Однако применение метода сдерживается высокой летальностью, связанной с лечением (до 10%), поэтому он имеет большие ограничения и не может применяться у больных с выраженными или необратимыми органными поражениями. Ауто-ТГСК может применяться только в отдельных случаях по тщательно проверенным показаниям [28]. К наиболее перспективным для ауто-ТГСК можно отнести больных с диффузной формой ССД быстро прогрессирующего течения с факторами неблагоприятного прогноза в первые 4-5 лет болезни. Пациенты с ССД имеют высокий риск осложнений и смерти на фоне ауто-ТГСК, который зависит от правильности выбора пациента и интенсивности режимов кондиционирования, токсичность которых определяется исходной тяжестью поражения внутренних органов, стадией и активностью заболевания. Остается еще много открытых вопросов, связанных с ауто-ТГСК, в том числе оптимизация терапевтического протокола, отсутствие биомаркеров, которые могли бы помочь в правильном выборе пациентов, необходимость поддерживающего иммуносупрессивного лечения после ауто-ТГСК и др. [29]. В перспективе работа специализированных центров, имеющих большой опыт проведения ауто-ТГСК, и тесное взаимодействие между различными специалистами на всех этапах курации больного может обеспечить уменьшение риска смерти, связанной с лечением, и значительное улучшение исходов терапии ССД [30].

Новые возможности терапии ИЗЛ-ССД

Так как возможности общей иммуносупрессивной терапии ИЗЛ-ССД остаются ограниченными, в настоящее время активно изучаются новые подходы, которые потенциально могут влиять на фундаментальные процессы, лежащие в основе болезни, в частности тормозить активность ключевых клеток или внутриклеточных путей, участвующих в процессах воспаления и фиброзообразования. Полагают, что медиаторы воспаления, клеточной активации, активации фибробластов, сосудистого ремоделирования могут быть потенциальными мишенями воздействия для подавления патологических процессов при ССД в целом и ИЗЛ в частности. На разных этапах клинических испытаний находится большое число генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и синтетических «таргетных» базисных противовоспалительных препаратов (тБПВП) с различными механизмами действия [31]. Для некоторых из них, таких как ритуксимаб (РТМ), тоцилизумаб (ТЦЗ) и абатацепт (АБЦ), уже есть опыт клинического применения, хотя ни один из них не был пока зарегистрирован для применения при ССД.

Ритуксимаб (РТМ) представляет собой химерные моноклональные антитела к CD20 В-лимфоцитов. Изучение иммунологических нарушений при ССД показало важную роль В-лимфоцитов в развитии фиброзирующих процессов в коже и внутренних органах. Эти данные послужили основой гипотезы о потенциальном терапевтическом эффекте деплеции В-клеток при ССД. Полученные к настоящему времени результаты свидетельствуют об общем улучшении состояния пациентов, уменьшении кожных изменений, купировании суставного и/или мышечного воспаления и стабилизирующем влиянии на прогрессирование фиброза внутренних органов, улучшении или стабилизации легочной функции на фоне лечения РТМ (моноклональными антителами к CD20 В-лимфоцитов) при хорошем соотношении «риск/польза» [32, 33].

Эффективность РТМ и хороший профиль безопасности также были подтверждены на большой когорте из объединенной Европейской базы данных (EUSTAR), включившей 254 пациента с ССД [34]. Недавно было проведено сравнение эффективности РТМ и ЦФ у пациентов с ИЗЛ- ССД в проспективном рандомизированном 6-месячном открытом испытании в параллельных группах (по 30 чел.). До включения в исследование пациенты не получали иммуносупрессивной терапии, но принимали преднизолон в дозе не более 10 мг в сутки [35]. На фоне лече-

ния РТМ наблюдалась более благоприятная динамика ФЖЕЛ, чем при назначении ЦФ. У пациентов, получавших РТМ, повышение ФЖЕЛ составило 6,2% от должного, или 0,14 л. В то же время при использовании после 6 мес. терапии ЦФ ФЖЕЛ имела тенденцию к снижению (p=0,496). При этом число больных с улучшением ФЖЕЛ>10% в группе РТМ было в 4 раза выше, чем у получавших ЦФ (8 из 30, или 26,7%, и 2 из 30, или 6,7% соответственно, p=0,038). Одновременно достоверное улучшение на фоне лечения РТМ было отмечено по тесту 6-минутной ходьбы, кожному счету и счету тяжести. РТМ имел лучшую переносимость, чем ЦФ, а число всех НР, кроме инфузионных, при использовании РТМ было меньше. Наш опыт показал, что через год после начала лечения РТМ функция легких, которая оценивалась по ФЖЕЛ, не снижается, как это наблюдается при естественном течении ИЗЛ-ССД, а улучшается или стабилизируется (т.е. не выходит за пределы минимальных клинически значимых изменений) у большинства больных, и в 57,7% случаев было отмечено нарастание ФЖЕЛ>5% [36]. В этом открытом проспективном исследовании (n=71) у больных, которым вводился РТМ, наблюдалось достоверно более выраженное увеличение ФЖЕЛ, чем у тех, кто получал традиционную терапию, включая малые дозы ГК и иммуносупрессанты. Можно предполагать, что при увеличении длительности лечения РТМ результаты могут быть еще лучше. Об этом свидетельствуют данные Daoussis D. и соавт., которые показали, что на фоне лечения РТМ в среднем в течение 4 лет ФЖЕЛ продолжала медленно нарастать, тогда как в группе сравнения (где использовалась традиционная терапия) снижалась [33]. В настоящее время проводится РКИ под названием RECITAL, в котором запланировано сравнение эффективности и переносимости РТМ и ЦФ у больных ИЗЛ, ассоциированных с разными системными ревматическими заболеваниями [37]. Цель этого исследования – продемонстрировать, что внутривенное (в/в) введение РТМ более эффективно, чем стандартная терапия ЦФ в/в, а также сравнить профиль безопасности РТМ и ЦФ. Важными задачами этого РКИ являются оценка возможных экономических преимуществ РТМ по сравнению со стандартной терапией, а также изучение биомаркеров фиброза для оценки тяжести ИЗЛ, прогноза и эффективности терапии.

В 2016-2017 гг. группой экспертов были рассмотрены различные алгоритмы лечения ИЗЛ-ССД. Эксперты пришли к единому мнению, что ММФ, ЦФ (в/в) и РТМ должны использоваться в качестве индукционной терапии первой, второй и третьей линий, а ММФ, АЗА и ЦФ (в/в или в таблетках) следует применять в качестве поддерживающей терапии первой, второй и третьей линий соответственно [6].

Ингибиция интерлейкина (ИЛ)-6. Этот плейотропный цитокин играет существенную роль в гемопоэзе, воспалении и сохранении иммунного гомеостаза. ИЛ-6 участвует в регуляции роста и дифференциации В-клеток до секретирующих иммуноглобулины плазматических клеток и трансформации Т-клеток в Th17-фенотип, а также фибробластов в миофибробласты [38].

Тоцилизумаб (ТЦЗ) – моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6, который успешно применяется для лечения ревматоидного артрита (РА), а также других аутоиммунных заболеваний. Первый опыт применения ТЦЗ, изложенный в описаниях отдельных больных ССД и серий случаев, показал его эффективность при рефрактерных формах артрита, при перекрестных формах ССД с РА, полимиозитом, васкулитами [39, 40]. Эффективность и переносимость ТЦЗ у больных диффузной формой ССД в ранней стадии была изучена в двух клинических испытаниях, где основным показателем эффективности было улучшение кожного счета. В РКИ **faSScinate** (Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis) было продемонстрировано, что лечение ТЦЗ в течение 48 недель способствовало клинически значимому снижению кожного счета (хотя и недостоверному по сравнению с группой плацебо). При этом больных со снижением ФЖЕЛ>10% за период наблюдения в группе ТЦЗ было достоверно меньше, чем в контроле [41]. В группе плацебо снижение ФЖЕЛ составило 0,19 л за период наблюдения (значение, близкое к годовой потере показателя при идиопатическом легочном фиброзе, ИЛФ), в то время как у получающих ТЦЗ снижения ФЖЕЛ не наблюдалось совсем, т.е. функция легких оставалась стабильной [42]. Показана относительная безопасность и хорошая переносимость препарата при ССД в течение 6-12 мес. после начала лечения, хотя частота серьезных инфекций была достоверно выше, чем в группе плацебо. Цитированное выше РКИ было продолжено в открытой фазе, при этом все

больные с 48-й по 96-ю неделю получали ТЦЗ. В совокупности с результатами первых 48 недель лечения итоги открытой фазы показали определенное позитивное влияние ТЦЗ на проявления фиброза кожи и легких, а также на функциональный статус пациентов с ССД. В то же время полученные данные подтвердили повышенный риск серьезных инфекций [43]. Полагают, что на ранней стадии эффективность ТЦЗ может быть выше [44]. В целом имеющиеся результаты позволяют рассматривать ТЦЗ как перспективный препарат для лечения ССД, что послужило основанием для проведения двухгодичного РКИ (третья фаза) ТЦЗ при ССД (Clinical Trials govidentifier NCT02453256).

В связи с этим нельзя не упомянуть, что в нескольких высококачественных РКИ последних лет, изучавших перспективные новые препараты для лечения ССД, при явном положительном эффекте достоверных различий с плацебо не наблюдалось. Причины отсутствия значимых различий по основному показателю эффективности (чаще всего плотность кожи по модифицированному кожному счету Роднана) анализируются и объясняются, с одной стороны, недостаточной адекватностью данного параметра, с другой – редкостью и гетерогенностью заболевания (когда, например, в группе плацебо у нескольких пациентов развивается спонтанное улучшение), что не позволяет подобрать достаточно однородную группу больных. Применительно к ТЦЗ было высказано предположение, что при ССД ответ на ТЦЗ зависит не только от превалирования воспалительных реакций на ранней стадии, но и от выраженности и стадии органной патологии, в частности поражения легких [45]. Проведенное ранее исследование уровня цитокинов в сыворотке больных ССД показало, что концентрация ИЛ-6 повышена на ранней стадии болезни и при развитии ИЗЛ. Известно также, что уровень ИЛ-13 коррелирует с кожным фиброзом и может отражать фибротическую стадию болезни [46]. Возможно, что при прогрессировании легочного фиброза уровень провоспалительного ИЛ-6 снижается, но повышается уровень профиброзного ИЛ-13. Тогда с повышением уровня ИЛ-13 участие в патогенезе заболевания ИЛ-6 уменьшается, и пациенты теряют чувствительность к ТЦЗ [45]. Нельзя также исключить, что в коже и легких фиброзирующие процессы могут протекать с разной скоростью и выраженностью. По-видимому, до включения больных в клинические испытания ингибиторов ИЛ-6 важно распознавать стадию заболевания и четко понимать, имеет ли данный пациент ту точку приложения, на которую рассчитан исследуемый препарат. Очевидно, неадекватный подбор больных для таргетной терапии в РКИ может приводить к неоднозначным или негативным результатам, если у больного нет точки приложения для действия таргетного препарата.

Значение адекватного подбора больных, в частности, может быть прослежено на примере изучения эффективности **абатацепта (АБЦ)** в РКИ II фазы у больных с ранней стадией диффузной ССД [47]. Через год после начала терапии различия по выраженности кожного счета между сравниваемыми группами отсутствовали, хотя у больных, получавших АБЦ, было получено достоверное улучшение по таким показателям, как HAQ-DI и комбинированный индекс CRISS, предложенный Американской коллегией ревматологов для оценки эффективности терапии при диффузной форме ССД. В этом РКИ наряду с оценкой кожного счета определялся профиль экспрессии генов, присущий данному заболеванию, в кожных биоптатах, взятых до и после года лечения (n=84). Исходно превалировали воспалительный и нормоподобный субтипы (по 39% больных), у 21% выявлен фибропролиферативный субтип. На фоне лечения АБЦ у больных с воспалительным и нормоподобным профилями экспрессии генов плотность кожи (кожный счет) достоверно снижалась по сравнению с группой плацебо, а у больных с фибропролиферативным субтипом различий с группой плацебо не было. В то же время при фибропролиферативном профиле экспрессии генов была тенденция к увеличению ФЖЕЛ в отличие от больных с другими субтипами, у которых ФЖЕЛ снижалась. В этом РКИ было показано, что классификация больных по профилю экспрессии генов в кожных биоптатах помогает прогнозировать ответ на таргетную терапию. В перспективе это может быть использовано при отборе больных для клинических испытаний и в клинической практике [47].

Значительные достижения в понимании патогенеза ССД в последние годы способствовали созданию и исследованиям большого ряда новых таргетных препаратов для лечения ССД [48]. В качестве интересного примера можно привести изучение *in vivo* и *in vitro* рецептора лизофосфатидной кислоты (ЛЗФК) 1, активно участвующего

в патогенезе ССД. Возможность использования селективного орального антагониста ЛЗФК 1 (название продукта SAR100842) была недавно исследована в двойном слепом РКИ II фазы, включавшем 32 пациента с ССД. Предварительные результаты этой работы показали отсутствие статистически значимых различий между SAR100842 и плацебо по влиянию на выраженность кожного фиброза. Однако у больных, получавших SAR100842, экспрессия генов, участвующих в патологических кожных процессах, уменьшилась по сравнению с плацебо, при этом больные хорошо переносили препарат. Это исследование свидетельствует о потенциальной роли SAR100842 в лечении кожных появлений ССД [49].

Ряд других препаратов с различными механизмами действия исследуются в качестве перспективных при ССД в продолжающихся или в недавно закончившихся РКИ II/III фаз, результаты которых носят предварительный характер или еще не опубликованы [50]. Так, в исследовании FASST (For A Systemic Sclerosis Treatment), включившем 132 больных с диффузной ССД) изучалась эффективность препарата **Lanifibranor** – агониста рецепторов, активируюих пролиферацию пероксисом (peroxisome proliferator activated receptor (PPAR)). Эти рецепторы относятся к ядерным транскрипционным факторам и представляют собой группу внутриядерных белков, относящихся к семейству ядерных гормональных рецепторов. **Ifetroban** – антагонист тромбоксан-простаноид рецептора (ТПР, thromboxane-prostanoid receptor, TPr), испытывался у 34 больных, включая пациентов с ЛАГ. Активация ТПР увеличивает транзит кальция в клетку и обладает проаритмическим и профиброзным потенциалом. Предполагается, что антагонист ТПР может уменьшить фиброзирование и улучшить, в частности, сердечную функцию у больных ССД.

Эффективность и безопасность препарата **Lenabasum** изучались в течение 12 нед. В РКИ II фазы у больных с диффузной формой ССД (*n*=42). Предварительные результаты свидетельствуют о положительной динамике проявлений у лиц, получавших Lenabasum [51]. Lenabasum – это малая молекула, которая избирательно связывается в качестве агониста с каннабиноидным рецептором типа 2 (CB2). Молекула была разработана для подавления воспаления, ограничения фиброза и улучшения репарации тканей. Эффективность и безопасность применения препарата Lenabasum в настоящее время изучается в рамках международного многоцентрового исследования III фазы RESOLVE-1, результаты которого ожидаются летом 2020 г. Характеристика ряда новых «таргетных» препаратов, направленных как на подавление иммунного воспаления, так и на процессы избыточного фиброзирования, представлена в таблице 1. Наряду с перечисленными выше развернуты обширные теоретические исследования и пилотные испытания препаратов, действующих на В- и Т-лимфоциты, ИЛ-1, -17, -4, -13, рецепторы факторов роста, протеасомы, интегрины, онкостатин М и др. [31, 48, 52].

Антифибротическая терапия

В основе патогенетических нарушений и клинических проявлений ССД, наряду с изменениями микроциркуляторного русла и развитием системного иммунного воспаления, лежит прогрессирующий фиброз в коже и внутренних органах. Именно фиброзирование, т.е. избыточный синтез коллагена и других внеклеточных матриксных белков в соединительной ткани различных органов, является основным процессом, который приводит к ухудшению функции пораженных органов. Новые пути воздействия на развивающийся фиброз связаны с предупреждением избыточного синтеза белков экстрацеллюлярного матрикса на геномном уровне, коррекцией нарушений эпигенома, а также с подавлением активности профиброзных факторов роста за счет блокады их рецепторов на поверхности фибробластов – рецепторов трансформирующего фактора роста β (ТФРβР, transforming growth factor – β-receptor, TGFβR), фактора роста фибробластов (ФРФР, fibroblast growth factor receptor, FGFR), тромбоцитарного фактора роста (ТФРР, platelet-derived growth factor receptor, PDGFR), сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФРР, vascularendothelialcell growth factor receptor, VEGFR), колониестимулирующего фактора (КСФ1 Р, colonystimulating factor 1receptor, CSF1R) и др. Эти рецепторы рассматриваются как потенциальные мишени воздействия для подавления патологических процессов при ИЗЛ. Изучение патогенетических путей фиброгенеза привело к открытию ряда малых молекул, ингибирующих факторы роста и эффективно подавляющих легочный фиброз. Одна из этих молекул – **нинтеданиб** является ингибитором рецепторов тирозинкиназ, в том числе ТФРР α и β, ФРФР 1–3, СЭФРР 1–3 и КСФ1 Р, а также нерецептор-

ных тирозинкиназ семейства Src. Нинтеданиб блокирует киназную активность, занимая внутриклеточный карман для связывания АТФ [53-55]. Это воздействие нинтеданиба влияет на такие общие патогенетические черты ИЗЛ, как эндогенная и цитокин-индуцированная активация фибробластов, аккумуляция миофибробластов и отложение компонентов экстрацеллюлярного матрикса в соединительной ткани легких. На доклинических моделях ССД, включая модели блеомицинового фиброза, реакции «трансплантат против хозяина», а также толстокожих мышей Tsk-1 и Fra-2 трансгенных мышей нинтеданиб оказывал не только стойкий антифибротический эффект, но и тормозящее влияние на воспаление и сосудистое ре моделирование [53-59] (таблица 2).

Позитивные результаты экспериментальных работ обосновали целесообразность проведения клинических испытаний при фиброзирующих заболеваниях разной этиологии. В ряде РКИ было доказано, что нинтеданиб достоверно замедлял темпы снижения функции легких у пациентов с ИЛФ, в связи с чем препарат был зареги-

Таблица 1. **Таргетные препараты, направленные на различные рецепторы и молекулы, вовлеченные в патогенез ССД (по [48], в модификации)**

Влияние на ВОСПАЛЕНИЕ		**Влияние на ФИБРОЗИРОВАНИЕ**	
Препараты	**Мишени**	**Препараты**	**Мишени**
Antifrolumab	ИФН1	*Imatinib*	ТФР-b
Sufalimumab, Rontalizumab	ИФН1	*Dasatinib*	c-Abl, c-Kit, ТЦФР
MEDI 7734	ILT7	*Nilotinib*	c-Abl, c-Kit, ТЦФР
Rituximab	CD20	*Nintedanib*	ТЦФР, СЭФР, ФРФ
Basiliximab	ИЛ-2 Рα	*Metelimumab (CAT 192)*	ТФР-
AIMSPRO	αМСГ, ИЛ10, ХКР2		
Efalizumab	АЛФИ1/ММКА1	*Fresolomumab (GC1008)*	ТФР-1, -b
Abatacept	ЦТЛА4		
Tocilizumab	ИЛ-6 Р	*Abituzumab (Anti-Integrin αV)*	ТФР-b
Inebilizumab	CD19	*Pirfenidone*	ФНОα, ИЛ-Ib
TAK242	ТПР4	*P-144*	ТФР-b
AM095, SAR100842	ЛФК1	*FG3019*	СТФР2

Примечание. ИФН1 (type 1 interferon) – интерферон 1-го типа, ТЦФР (PDGF, platelet-derived growth factor) – тромбоцитарный фактор роста; ТФР (TGF, transforming growth factor) – трансформирующий фактор роста; СТФР2 (CCN2, type 2 connective tissue growth factor) – соединительнотканный фактор роста типа 2; ХКР2 (CCR2, chemokine receptor type 2) – хемокиновый рецептор 2-го типа; ИЛ (IL, interleukin) – интерлейкин, ИЛР – рецептор интерлейкина; СЭФР (VEGF, vascular endothelial growth factor) – сосудистый эндотелиальный фактор роста; ФРФ (FGF, fbroblast growth factor) – фактор роста фибробластов; ЛЗФК1 (LPA1, lysophosphatidic acid 1) – лизофосфатидная кислота 1, ФНОα (TNFα, tumor necrosis factor α) – фактор некроза опухоли α; ЦТЛА4 (CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) – цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4; ММКА1 (ICAM-1, intercellular adhesion molecule 1) – молекула межклеточной адгезии 1; αМСГ (αMSH, α-melanocyte stimulating hormone) – α-меланоцит-стимулирующий гормон; ТПР4 (TLR4, Toll-like receptor4) – толл-подобный рецептор 4; АЛФ1 (LFA1, lymphocyte function-associated antigen 1) – антиген 1, ассоциированный с лимфоцитарной функцией; c-Abl (cellular oncogene homologous to Abelson's murine leukemia) – абельсон-киназа; c-Kit (proto-oncogene tyrosine kinase) – протоонкогенная тирозин-киназа; ILT7 – рецептор дендритых клеток.

Таблица 2. **Механизмы действия нинтеданиба [53–59]**

Противофибротические эффекты	**Противовоспалительные эффекты**	**Подавление сосудистого ремоделирования**
Профибротические медиаторы ↓	Интерферон-γ ↓	Гладкомышечные клетки сосудов ↓
Пролиферация и миграция фибробластов ↓	Интерлейкины 1β, 2, 4, 5, 6, 10, 12p70 и 13↓	Апоптоз микрососудистых эндотелиальных клеток ↓
Дифференцировка фибробластов ↓	Тканевой фактор роста-β ↓	Толщина сосудистой стенки ↓
Миофибробласты в коже и легких ↓	Поляризация М2 макрофагов ↓	Окклюзированные сосуды ↓
Секреция внеклеточного матрикса ↓	Нейтрофилы ↓	Потеря капилляров ↓
Фиброз легких и кожи в животных моделях ↓	Лимфоциты ↓	Нарушение архитектоники микрососудов в легких ↓
	Воспаление и гранулемы на моделях животных↓	

стрирован по этому показанию и с успехом применяется во многих странах [60, 61]. Общность патогенетических механизмов развития фиброза и сходство клинических проявлений ИЗЛ разной этиологии легли в основу предположения о потенциальной эффективности антифиброзной терапии нинтеданибом при ИЗЛ-ССД [62]. Как при ИЛФ, так и при ИЗЛ-ССД имеется связь между повреждением альвеолярного эпителия и снижением легочной функции, обнаруживаются митохондриальная дисфункция, нарушения аутофагии, эпигенетические модификации, иммунологическая дерегуляция и др. [63–65].

Имеющиеся данные послужили обоснованием для проведения РКИ под названием **SENCSIS,** целью которого была оценка эффективности и переносимости нинтеданиба у больных с прогрессирующим ИЗЛ-ССД. В этом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы участвовало 576 пациентов из 32 стран, его длительность составила 52 нед. [66]. В него включались пациенты с давностью болезни в среднем 3,4 года (до 7 лет), с распространенностью фиброзных изменений по данным КТВР не менее 10% объема легких (в среднем 36,0±21,3%) и существенно сниженными показателями функциональных легочных тестов (средние значения ФЖЕЛ и ДСЛ 72,5±16,7% и 53,0±15,1% от должного соответственно). Важно, что позитивность по антителам к топоизомеразе 1 (Scl-70) имели 60% пациентов. Допускалась стабильная фоновая терапия (≥6 мес.), включая ГК в низких дозах (≤10 мг/сут в пересчете на преднизолон) и ММФ, который продолжали принимать 48,4% пациентов. Равное количество больных (по 288) получали нинтеданиб и плацебо. Нинтеданиб назначался по 150 мг 2 раза в сутки. В результате в группе плацебо продолжалось снижение ФЖЕЛ в течение года (в среднем на 93,3±13,5 мл/год). В то же время у пациентов, получавших нинтеданиб, снижение ФЖЕЛ было менее выраженным (52,4±13,8 мл/год). Различие между группами составило 41,0 (2,9±79,0) мл/год и было статистически значимым (p=0,04). Относительное снижение составило 44%. Таким образом, в этом РКИ было доказано превосходство исследуемого препарата над плацебо по основному показателю эффективности: снижение ФЖЕЛ у больных, принимающих нинтеданиб, было значимо меньше, чем в группе плацебо, что подтверждает подавляющее влияние препарата на прогрессирование ИЗЛ-ССД. Интересным оказался тот факт, что степень снижения ФЖЕЛ как в группе плацебо, так и у принимавших нинтеданиб была различной в зависимости от приема ММФ. Лучший эффект – наименьшее годовое снижение ФЖЕЛ (40,2 мл) – был отмечен в подгруппе больных, получавших одновременно ММФ и Нинтеданиб. У пациентов из группы плацебо, принимавших ММФ, темпы снижения ФЖЕЛ были меньше, чем без этого препарата. Самое выраженное прогрессирование (119,3 мл/год) было отмечено в группе плацебо у больных, не получавших ММФ. Таким образом, общий результат лечения улучшался при использовании нинтеданиба в комбинации с ММФ. Эти данные также подтверждают позитивный эффект ММФ на легочную функцию. Заметного влияния нинтеданиба на другие проявления ССД (ДСЛ, кожный счет, дигитальные язвы) не было.

Профиль НР и переносимость нинтеданиба в исследовании SENCSIS были сходными с соответствующими показателями других РКИ с участием больных ИЛФ. Желудочно-кишечные нарушения, в том числе диарея легкой или средней степени, тошнота, рвота, являются наиболее распространенными НР. Реже встречаются повышение уровня трансаминаз, запоры, снижение веса. Приверженность лечению достаточно высока. Учащения кашля, инфекций верхних дыхательных путей, в частности назофарингита и бронхита, не отмечалось. Прекратили терапию из-за НР (в основном из-за диареи) 16% больных основной группы. Серьезные НР в основной группе отмечены в 24% и в группе плацебо в 21,5% случаев. Таким образом, способность нинтеданиба к торможению прогрессирования ИЗЛ-ССД и относительно неплохая переносимость позволяют рекомендовать его для внедрения в практику. В 2019 г. он был зарегистрирован в РФ для лечения ИЗЛ-ССД.

Как и при ССД, у пациентов с ИВРЗ развиваются прогрессирующие фибротические ИЗЛ, характеризующиеся увеличением фиброза легких по данным КТВР, снижением легочной функции, ухудшением симптомов и качества жизни, а также ранней летальностью [64, 65, 67]. Концепция общности патогенетических механизмов развития фиброза при ИЗЛ разной этиологии получает дальнейшее подтверждение. Показано, что при прогрессирующих фиброзирующих ИЗЛ разной природы в тканях легких достоверно повышены (по сравнению с донорами)

уровни рецепторов ключевых профиброзных медиаторов [68]. Новые показания для применения нинтеданиба активно изучаются у больных с прогрессирующим интерстициальным поражением легких разной этиологии: при системных ревматических заболеваниях, хроническом гиперчувствительном пневмоните, индуцированных факторами окружающей среды пневмонитах и др. Недавно закончившееся исследование **INBUILD** предоставило новые доказательства замедления прогрессирования ИЗЛ различной этиологии у пациентов, получавших нинтеданиб [69]. В это многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ были включены 663 пациента с прогрессирующими формами ИЗЛ (но не ИЛФ) и фибротическими изменениями в легких объемом >10% по данным КТВР, ФЖЕЛ ≥45% от должных величин и DLco ≥30–<80% от должных величин. Основным показателем эффективности было годичное снижение ФЖЕЛ в мл (за 52 нед.). Лечение нинтеданибом более эффективно, чем плацебо, тормозило годичное снижение ФЖЕЛ в группе больных в целом и у пациентов с фиброзным паттерном острой интерстициальной пневмонии (ОИП). Сходные позитивные результаты были получены в субпопуляции пациентов с другими (не-ОИП-подобными) фибротическими паттернами. Эффективность препарата была сопоставима во всех подгруппах пациентов независимо диагноза и КТВР паттерна. Не было различий между подгруппами по динамике качества жизни, связанного со здоровьем, которое оценивалось с помощью опросника K-BILD (King's BriefInterstitial Lung Disease Questionnaire). Нинтеданиб несколько снижал риск развития обострения ИЗЛ и летальности. Среди пациентов, принимавших участие в исследовании, 170 имели ИЗЛ, ассоциированные с аутоиммунными заболеваниями, включая РА (*n*=89), ССД (*n*=39), смешанное заболевание соединительной ткани (*n*=19) и другие (*n*=23). Прием нинтеданиба сопровождался уменьшением скорости снижения ФЖЕЛ за год по сравнению с плацебо на 58%. Так, снижение этого показателя у принимавших нинтеданиб (*n*=82) составило в среднем 75,9 мл/год, а в группе плацебо (*n*=88)– 178,6 мл/год. Различие составило 102,7 мл/год (95% ДИ 23,2–182,2, *p*=0,012). По сравнению с предыдущими исследованиями нинтеданиба каких-либо новых проблем в отношении безопасности установлено не было. Спектр НР у больных, принимающих ниндеданиб, был сходен с ранее описанным у пациентов с ИЛФ. Профиль НР у больных аутоиммунными ИЗЛ из исследования INBUILD приведен в таблице 3.

Таблица 3. **Наиболее частые неблагоприятные реакции на фоне лечения нинтеданибом у пациентов с ИЗЛ на фоне лечения нинтеданибом, n (%) [69]***

Неблагоприятные реакции	Нинтеданиб (n=82)	Плацебо (n=88)
Диарея	52 (63,4)	24 (27,3)
Тошнота	22 (26,8)	10 (11,4)
Снижение аппетита	15 (18,3)	1 (1,1)
Рвота	14 (17,1)	6 (6,8)
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	14 (17,1)	3 (3,4)
Бронхиты	13 (15,9)	13 (14,8)
Повышение уровня аспартатаминотрансферазы	11 (13,4)	4 (4,5)
Назофарингиты	10 (12,2)	13 (14,8)
Запоры	10 (12,2)	5 (5,7)
Боль в верхних отдела живота	10 (12,2)	2 (2,3)
Снижение веса	10 (12,2)	1 (1,1)
Инфекции мочевыводящих путей	9 (11,0)	2 (2,3)
Одышка	6 (7,3)	10 (11,4)

Примечание:* НР регистрировались во время курса лечения (длительностью 52 нед.), а также в период наблюдения в течение 28 сут. после последнего приема препарата для пациентов, прекративших прием до 52-й нед.

Ряд продолжающихся в настоящее время исследований посвящен воздействию на ключевой фактор роста в процессах фиброзообразования – трансформирующий фактор роста **(ТФР)-β** и оценке его клинического эффекта при ССД. На моделях фиброза блокирование ТФР-β приводит к предупреждению развития или уменьшению фиброза. Известно, что при ССД в коже и ткани легких увеличена экспрессия генов, регулируемых ТФР-β. Это позволило предположить, что блокада ТФР-β может давать терапевтический эффект при ССД. В настоящее время проходит испытание (вторая фаза) препарата **абитузумаб (abituzumab)**, который представляет собой гуманизированные (IgG2) моноклональные антитела к CD51 (интегрин α-V), тормозящие активацию ТФР-β [70]. Представляют интерес моноклональные антитела к рецептору эпидермального фактора роста (препарат **P144**) [71] и особенно **Фрезолимумаб (fresolimumab, GC1008)** – человеческие моноклональные антитела к ТФР-β1-β2-β3 [72], эффективность которых была исследована

в пилотном открытом проспективном исследовании у 15 больных диффузной ранней ССД в течение 12 нед. У ответчиков отмечено быстрое и достоверное снижение кожного счета, которое четко коррелировало со скоростью и степенью снижения кожных биомаркеров фиброза. В серийных биоптатах кожи отмечено уменьшение инфильтрации кожи миофибробластами. Экспрессия генов-маркеров регуляции ТФР-βthrombospondin-1 и cartilageoligomericprotein снижалась в кожных биоптатах уже на 3–4-й неделе после начала лечения.

К препаратам, участвующим в блокаде ТФР-β-стимулированного синтеза коллагена, относят **пирфенидон**. Это малая молекула, которая снижает уровень ТФР-β1, ингибирует пролиферацию фибробластов и синтез коллагена, уменьшает воспаление за счет подавления синтеза и транслокации рецепторов ФНОα, ИЛ1β и других факторов воспаления. Пирфенидон подавляет образование свободных радикалов и оказывает прямое или косвенное действие на коллаген I типа, ТФР, ИЛ-6, ИЛ-13, ИЛ-12, фибронектин, HSP47 и ММКА-1.

Пирфенидон зарегистрирован в России для лечения ИЛФ, его эффективность при этом заболевании доказана в трех высококачественных РКИ, которые показали способность препарата замедлять прогрессирование фиброза легких. Рекомендован он при легком и умеренно выраженном ИЛФ. Имеются описания случаев применения пирфенидона при ССД с противоречивыми результатами. Переносимость и безопасность пирфенидона при ИЗЛ-ССД изучалась в 16-недельном открытом РКИ **LOTUSS** [73]. Часть пациентов (63%) одновременно получала ММФ. Общая частота НР была высокой – 97%, из них связанных с лечением – 68%, однако отменен препарат был только в 9,5% случаев. Были получены значимые различия по улучшению кожного счета, ФЖЕЛ и ДСЛ между группами комбинированной терапии пирфенидоном и ММФ и монотерапии пирфенидоном. В настоящее время пирфенидон в сочетании с ММФ испытывается в новом РКИ, получившем название Sclerodermalung study III (SLSIII – NCT03221257, ClinicalTrials.gov), набор в которое закончится 2021 г. В настоящее время пирфенидон для лечения ССД в России не зарегистрирован.

Трансплантация легких

При неэффективности всех методов проводимой терапии, неуклонном прогрессировании легочного фиброза и развитии дыхательной недостаточности показана **трансплантация легких** при отсутствии выраженной патологии других внутренних органов [74]. Этот пока малодоступный метод остается последним шансом для больных с терминальной стадией заболевания. Постоянно накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что выживаемость у пациентов с ИЗЛ-ССД не отличается от таковой у больных, страдающих ИЗЛ другой этиологии [75, 76]. К специфическим факторам, ассоциированным с повышенным риском посттрансплантационной смертности при ИЗЛ-ССД, относят пожилой возраст и увеличенный индекс массы тела [77-79]. Полагают, что при ССД выраженная дисфункция пищевода и тяжелый желудочно-пищеводный рефлюкс ухудшают исходы трансплантации легких. В то же время имеются данные о том, что у больных ИЗЛ-ССД тяжесть пищеводной дисфункции, определенная по морфометрическим или манометрическим критериям, не ассоциируется со снижением выживаемости после трансплантации легких. Острая реакция отторжения и инфекции были наиболее частыми осложнениями. Результаты функциональных легочных тестов после трансплантации, как правило, оставались стабильными. Медиана выживаемости составила 2,4 [0,7; 3,7] года. Различия выживаемости между пациентами с ИЗЛ-ССД и с другими заболеваниями отсутствуют [79].

Заключение

В последние годы был достигнут значительный прогресс в лечении тяжелых проявлений ССД, таких как феномен Рейно, почечный криз, ЛАГ, ИЗЛ, что привело к повышению выживаемости и качества жизни [80]. Однако традиционные методы терапии, применяемые в настоящее время, недостаточно эффективны и имеют ограниченные возможности для кардинального улучшения прогноза при данном заболевании. В связи с этим остаются актуальными изучение и внедрение новых подходов к терапии ССД-ИЗЛ с доказанной эффективностью и безопасностью [81]. В настоящее время активно изучается ряд новых препаратов с различными механизмами действия. Для испытаний новых методов и подходов развернут масштабный фронт высококачественных РКИ. Можно полагать, что полученные результаты недавно закончившихся и проводимых в настоящее время РКИ в пер-

спективе помогут определить конкретные модели заболевания для перехода к персонализированному лечению каждого пациента.

Прозрачность исследования

Работа не имела спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Статья представлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные в статье, отражают точку зрения автора и могут не совпадать с точкой зрения фармакологических компаний.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Автор подтверждает, что получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности.

Список литературы:

1. Manetti M., Matucci-Cerinic M. The new frontier in systemic sclerosis: from epigenetics to new treatments. Rheumatology. 2015;54:1757–1758. DOI: 10.1093/rheumatology/kev264.
2. Denton C.P., Khanna D. Systemic sclerosis. Lancet. 2017;390:1685–1699. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9
3. Kowal-Bielecka O., Fransen J., Avouac J., et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2017;76(8):1327–1133. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209909. PMID: 27941129
4. Denton C.P., Hughes M., Gak N., et al. BSR and GHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford). 2016;55:1906–1910. DOI: 10.1093/rheumatology/ kew224.
5. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017:464. [Russian clinical guidelines. Rheumatology. Ed. E.L. Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media; 2017:464 (In Russ.)]
6. Fernández-Codina A., Walker K.M., Pope J.E., Scleroderma Algorithm Group. Treatment algorithms for systemic sclerosis according to experts. Arthritis Rheumatol. 2018;70:1820–182. DOI: 10.1002/art.40560.
7. Elhai M., Meune C., Avouac J., et al. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Rheumatol (Oxford). 2012;51:1017–1026. DOI: 10.1093/rheumatology/ker269.
8. Rubio-Rivas M., Royo C., Simeon C.P., et al. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. Seminars in arthritis and rheumatism. 2014;44(2):208–219. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.010.
9. Wijsenbeek M., Kreuter M., Amy Olson A., et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management, Current Medical Research and Opinion. 2019;35:11:2015–2024. DOI: 10.1080/03007995.2019.1647040.
10. Iudici M., Fasano S., Iacono D., et al. Prevalence and factors associated with glucocorticoids (GC) use in systemic sclerosis (SSc): a systematic review and meta-analysis of cohort studies and registries. Clin Rheumatol. 2014;33(2):153–156. DOI: 10.1007/s10067-013-2422-0.
11. Adler S., Huscher D., Siegert E., et al. Systemic sclerosis associated interstitial lung disease-individualized immunosuppressive therapy and course of lung function: results of the EUSTAR group. Arthritis Res Ther. 2018;20(1):17. DOI: 10.1186/s13075-018-1517-z.
12. Hoyles R.K., Ellis R.W., Wellsbury J., 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. DOI: 10.1002/art.22204.
13. Tashkin D.P., Elashoff R., Clements P.J., et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. N Engl J Med. 2006;354:2655–2266. DOI: 10.1056/NEJMoa055120.
14. Tashkin D.P., Elashoff R., Clements P.J., et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176:1026–1034.
15. Roth M.D., Tseng C.H., Clements P.J., et al. Predicting treatment outcomes and responder subsets in scleroderma-related interstitial lung disease. Arthritis Rheum. 2011;63:2797–2808. DOI: 10.1002/art.30438.
16. Goldin J., Elashoff R., Kim H.J., et al. Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo: findings from the scleroderma lung study. Chest 2009;136:1333–1340. DOI: 10.1378/chest.09-0108.
17. Van Den Hombergh W.M.T., Simons S.O., Teesselink E., et al. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis in a retrospective open-label study: influence of the extent of inflammation on pulmonary function. Clin Rheumatol. 2018;37:2715–2722. DOI: 10.1007/s10067-018-4171-6.
18. Volkmann E.R., Tashkin D.P., Sim M., et al. Cyclophosphamide for Systemic Sclerosisrelated Interstitial Lung Disease: A Comparison of Scleroderma Lung Study I and II. J Rheumatol. 2019. [Epub ahead of print]. DOI: 10.3899/jrheum.180441.
19. Dan D., Fischer R., Adler S., et al. Cyclophosphamide: as bad as its reputation? Long-term single centre experience of cyclophosphamide side effects in the treatment of systemic autoimmune diseases. Swiss Med Wkly. 2014;144:w140306.

DOI: 10.4414/ smw.2014.14030.
20. Omair M.A., Alahmadi A., Johnson S.R. Safety and effectiveness of mycophenolate in systemic sclerosis. A systematic review. PLoS One. 2015;10:e0124205. DOI: 10.1371/journal.pone.0124205.
21. Tashkin D.P., Roth M.D., Clements P.J., et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in sclerodermarelated interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. Lancet Respir Med. 2016;4(9):708–719.
22. Pavlov-Dolijanovic S., Vujasinovic Stupar N., Zugic V., et al. Long-term effects of immunosuppressive therapy on lung function in scleroderma patients. Clin Rheumatol. 2018;37:3043–3050. DOI: 10.1007/s10067-018-4266-0.
23. Tyndall A., Gratwohl A.D. Adult stem cell transplantation in autoimmune disease. Curr Opin Hematol. 2009;16(4):285–291. DOI: 10.1097/MOH.0b013e32832aacb3.
24. Burt R.K., Milanetti F. Hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis: history and current status. Curr Opin Rheumatol. 2011;23:519–529.D OI: 10.1097/BOR.0b013e32834aa45f. PMID: 21857226
25. Van Laar J.M., Farge D., Sont J.K., et al. Autologous haemopoetic stem-cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. JAMA. 2014;311:2490–2498. DOI: 10.1001/jama.2014.6368.
26. Burt R.K., Shah S.J., Dill K., et al. Autologous non-myeloablativehemotopoetic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per months for systemic sclerosis (ASSIST): an open label. Randomized-phase 2 trial. Lancet. 2011;378:498–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60982-3
27. Sullivan K.M., Goldmuntz E.A., Keyes-Elstein L., et al. Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma. N Engl J Med. 2018;378:35–47.
28. Farge D., Burt R.K., Oliveire M.C., et al. Cardiopulmonary assessment of patients with systemic sclerosis for hematopoietic stem cell transplantation: recommendations from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Disease Working Party and collaborating partners. Bone Marrow Transplantation. 2017;52:1495–1503. DOI: 10.1038/bmt.2017.56.
29. Del Papa N., Pignataro F., Zaccara E., et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for treatment of systemic sclero- sis. Front Immunol. 2018;9:2390. DOI: 10.3389/ fimmu.2018.02390.
30. Snowden J.A., Badoglio M., Labopin M., et al. Evolution, trends, outcomes, and economics of hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases. BloodAdv. 2017;1:2742–2755. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017010041.
31. Khanna D., Tashkin D.P., Denton C.P., et al. Ongoing clinical trials and treatment options for patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Rheumatology. Epub ahead of print 8 June 2018. DOI: 10.1093/rheumatology/key151.
32. Giuggioli D., Lumetti F., Colaci M., et al. Rituximab in the treatment of patients with systemic sclerosis. Our experience and review of the literature. Autoimmun Rev. 2015;14:1072–1078. DOI: 0.1016/j.autrev.2015.07.008.
33. Daoussis D., Melissaropoulos K., Sakellaropoulos G., et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. SeminArthritisRheum. 2017;46(5):625– 631. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.10.003.
34. Jordan S., Distler J.H.W., Maurer B., et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. Ann Rheum Dis 2015;74:1188–1194. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204522. PMID: 24442885
35. Sircar G., Goswami R.P., Sircar D., Ghosh A., Ghosh P. Intravenous Cyclophosphamide vs Rituximab for the Treatment of Early Diffuse Scleroderma Lung Disease: Open Label, Randomized, Controlled Trial Rheumatology (Oxford). 2018;57(12):2106–2113. DOI: 10.1093/rheumatology/key213.
36. Ананьева Л.П., Конева О.А., Десинова О.В. и др. Влияние ритуксимаба на проявления активности и легочную функцию у больных системной склеродермией: оценка после года наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):265–273. [Ananyeva L.P., Koneva O.A., Desinova O.V. et al. The effect of rituximab on activity and pulmonary function in patients with systemic scleroderma: evaluation after a year of follow-up. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya=Scientific and practical rheumatology. 2019;57(3):265–273 (In Russ.)]
37. Saunders P., Tsipouri V., Keir G.J., et al. Rituximab versus cyclophosphamide for the treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease (RECITAL): study protocol for a randomised controlled trial. Trials. 2017;18:275. DOI: 10.1186/ s13063-017-2016-2.
38. O'Reilly S., Cant R., Ciechomska M., van Laar J.M. Interleukin-6: a newtherapeutic target in systemic sclerosis? Clin Trans Immunology. 2013;2:e4. DOI: 10.1038/cti.2013.2.
39. Shima Y., Kuwahara Y., Murota H., et al. The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. Rheumatology. 2010;49:2408–2412. DOI: 10.1093/rheumatology/keq275.
40. 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 EU-

STAR observational study. Ann Rheum Dis. 2013;72:1217–1220. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202657.
41. Khanna D., Denton C.P., Jahreis A., et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSS-cinate): a phase 2, randomised, controlled trial. Lancet. 2016;387:2630–264. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00232-4
42. Khanna D., Lin C.J.F., Kuwana M., et al. Efcacy and Safety of Tocilizumab for the treatment of systemic sclerosis: results from a phase 3 randomized controlled trial in Proceedings of the 2018 ACR/ARHP. Annual Meeting. 2018;898.
43. Khanna D., Denton C.P., Lin C.J.F., et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSS-cinate). Ann Rheum Dis. 2018;77:212–220.
44. Zacay G., Levy Y. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with tocilizumab: Case series and review of the literature. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2018;32(4):563– 571. DOI: 10.1016/j.berh.2019.01.011.
45. Shima Y. The benefits and prospects of interleukin-6 inhibitor on systemic sclerosis. MODERN RHEUMATOLOGY. 2019;29(2):294–301. DOI: 10.1080/14397595.2018.1559909.
46. Fuschiotti P., Medsger T.A., Jr, Morel P.A. Effector CD8þT cells in systemic sclerosis patients produce abnormally high levels of interleukin-13 associated with increased skin fibrosis. Arthritis Rheum. 2009;60(4):1119–1128. DOI: 10.1002/art.24432.
47. Khanna D., Spino K., Sindhu Johnson S., et al. Abatacept in Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: Results of a Phase II Investigator-Initiated, Multicenter, Double-Blind, Randomized. Placebo-Controlled Trial Arthritis & Rheumatology. 2020;72(1):125–136.
48. Sierra-Sepúlveda A., Esquinca-González A., Benavides-Suárez S.A., et al. Systemic Sclerosis Pathogenesis and Emerging Therapies. Fibroblast BioMed Research International. 2019. 15 p. DOI: 10.1155/2019/4569826.
49. Allanore Y., Distler O., Jagerschmidt A., et al. Lysophosphatidic Acid Receptor 1 Antagonist SAR100842 for Patients With Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. Arthritis & Rheumatology. 2018;70(10):1634–1643. DOI: 10.1002/art.40547.
50. Cottin and Brown Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). Respiratory Research. 2019;20:13. DOI: 10.1186/s12931-019-0980-7.
51. Spiera R., Hummers L. Chung L. Safety and efficacy of lenabasum in a phase 2 randomized, placebo-controlled trial in adults with systemic sclerosis. Arthritis Rheumatol. 2020. DOI: 10.1002/ art.41294.
52. Misra D.P., Ahmed S., Agarwal V. Is biological therapy in systemic sclerosis the answer? RheumatolInt. 2020;40:679–694. DOI: 10.1007/s00296-020-04515-6.
53. Wollin L., Maillet I., Quesniaux V., et al. Anti-fibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitornintedanib in experimental models of lung fibrosis. J Pharmacol Exp Ther. 2014;349:209–222. DOI: 10.1124/jpet.113.208223.
54. Wollin L., Wex E., Pautsch A., et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J. 2015;45:1434-1445. DOI: 10.1183/09031936.00174914.
55. Tandon K., Herrmann F.E., Ayaub E., et al. Nintedanib attenuates the polarization of profibrotic macrophages through the inhi- bition of tyrosine phosphorylation on CSF1 receptor. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195:A2397.
56. Huang J., Beyer C., Palumbo-Zerr K., et al. Nintedanib inhibits fibroblast activation and ameliorates fibrosis in preclinical models of systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2016;75:883–890. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-207109.
57. Huang J., Maier C., Zhang Y., et al. Nintedanib inhibits macrophage activation and ameliorates vascular and fibrotic manifestations in the Fra2 mouse model of systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2017;76:1941–1948. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210823. PMID: 28814429
58. Wollin L., Ostermann A., Williams C. Nintedanib inhibits pro-fibrotic mediators from T cells with relevance to connective tissue disease-associated interstitial lung disease. Eur Respir J. 2017;50(Suppl. 61):PA903. DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA903
59. Ackermann M., Kim Y.O., Wagner W.L., et al. Effects of nintedanib on the microvascular architecture in a lung fibrosis model. Angiogenesis. 2017;20:359–372. DOI: 10.1007/s10456-017-9543-z. PMID: 28283856
60. Richeldi L., Du Bois R.M., Raghu G., et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014;370:2071–2082. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584.
61. Lancaster L., Crestani B., Hernandez P., et al. Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials. BMJ Open Respir Res. 2019;6:e000397. DOI: 10.1136/bmjresp-2018-000397.
62. Wollin L., Distler J.H.W., Denton C.P., et al. Rationale for the evaluation of nintedanib as a treatment for systemic sclerosis-as- sociated interstitial lung disease. J Scleroderma Relat Disord. 2019. Epub ahead of print. DOI: 10.1177/2397198319841842
63. Richeldi L., Varone F., Bergna M., et al. Pharmacological management of progressive-fibrosing interstitial lung diseases: a review of the current evidence. Eur Respir Rev. 2018;27(150):180074. 2018. DOI: 10.1183/16000617.0074-2018
64. Wells A.U., Brown K.K., Flaherty K.R., et al. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same.

Eur Respir J. 2018;51:1800692. DOI: 10.1183/13993003.00692-2018.
65. Cottin V., Wollin L., Fischer A., Quaresma M., Stowasser S., Harari S. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. Eur Respir Rev. 2019;28(151):180100. Published 2019. DOI:10.1183/16000617.0100-2018.
66. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, Raghu G, Sauter W, Girard M, Alves M, Clerisme- Beaty E, Stowasser S, Tetzlaff K, Kuwana M, Maher TM; SENSCIS Trial Investigators. Nintedanib for Systemic SclerosisAssociated Interstitial Lung Disease. N Engl J Med. 2019;380(26):2518-2528. doi: 10.1056/NEJMoa1903076
67. Fischer A., Distler J. Progressive fibrosing interstitial lung disease associated with systemic autoimmune diseases. Clin Rheumatol. 2019;38(10):2673–2681. DOI: 10.1007/s10067-019-04720-0.
68. Hoffmann-Vold A.-M., Weigt S.S., Saggar R., et al. Endotypephenotyping may predict a treatment response in progressive fibrosing interstitial lung disease. E Bio Medicine 2020. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.10.050
69. Flaherty K.R., Wells A.U., Cottin V.D., et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. N Engl J Med. 2019;381(18):1718–1727. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681.
70. Clinical Trials.gov and EMD Serono Inc: National Library of Medicine (US), Abituzumab in SSc-ILD. Identifer NCT02745145. 2018. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/ NCT02745145
71. Clinical Trials.gov and Matucci (MD): National Library of Medicine (US), Efcacy and Safety Study of p144 to Treat Skin Fibrosis in Systemic Sclerosis. Identifer NCT00574613. 2007. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00574613
72. Rice L.M., Padilla C.M., McLaughlin S.R., et al. Fresolimumab treatment decreases biomarkers and improves clinical symptoms in systemic sclerosis patients. Te J Clin Invest. 2015;125(7):2795– 2807. DOI: 10.1172/JCI77958.
73. Khanna D. An Open-label, Phase II Study of the Safety and Tolerability of Pirfenidone in Patients with Scleroderma- associated Interstitial Lung Disease: the LOTUSS Trial. J. Rheumatol. 2016;43(9):1672–1679. DOI: 10.3899/jrheum.151322.
74. Weill D., Benden C., Corris P.A., Dark J.H., Davis R.D., Keshavjee S., et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014-an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2015;34:1–15. DOI: 10.1016/j.healun.2014.06.014.
75. Bernstein E.J., Peterson E.R., Sell J.L., et al. Survival of adults with systemic sclerosis following lung transplantation: a nationwide cohort study. Arthritis Rheum. 2015;67(5):1314–1322. DOI: 10.1002/art.39021.
76. Khan I.Y., Singer L.G., de Perrot M., et al. Survival after lung transplantation in systemic sclerosis. A systematic review. Respir Med. 2013;107(12):2081–2087. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.09.015.
77. Crespo M.M., Bermudez C.A., Dew M.A., et al. Lung Transplant in Patients with Scleroderma Compared with Pulmonary Fibrosis. Short- and Long-Term Outcomes. Ann Am Thorac Soc. 2016;13(6):784–792. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201503-177OC.
78. Miele C.H., Schwab K., Saggar R., et al. Lung Transplant Outcomes in Systemic Sclerosis with Significant Esophageal Dysfunction. A Comprehensive Single-Center Experience. Ann Am Thorac Soc. 2016;13(6):793–802.
79. Fernández-Codinaa A., Berastegui C., Pinal-Fernández I., et al. Lung transplantation in systemic sclerosis: A single center cohort study Joint Bone Spine. 2018;85(1):79–84. DOI: 10.1016/j.jbspin.2017.03.012.
80. Nihtyanova S.I., Tang E.C., Coghlan J.G., Wells A.U., Black C.M., Denton C.P. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: A retrospective cohort study. QJM. 2009;103(2):109–115. DOI: 10.1093/qjmed/hcp174.
81. Khanna D., Distler J.H.W., Sandner P., et al. Emerging strategies for treatment of systemic sclerosis. J Scleroderma Relat Disord. 2016;1:186–193. DOI: 10.5301/jsrd.5000207

Ананьева Л.П. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6426-3248

Впервые опубликовано в журнале «Научно-практическая ревматология». 2020;58(5):520-531.

ORCID 0000-0001-6335-7291
УДК 615.036.8
DOI: 10.24353/QR.2021.76.92.003

Эффективность применения орального спрея холекальциферола у пациентов с остеопорозом и саркопенией

Дёмин Е.П.
ТОО «Медицинский центр «Тау Сункар Плюс» г. Алматы, Республика Казахстан

Дёмин Евгений Павлович кандидат медицинских наук, врач-ревматолог ТОО «Медицинский центр «Тау Сункар Плюс» 050063, Республика Казахстан, город Алматы, микрорайон Аксай 4, 59, 1-й этаж Телефон: +7 (727) 243-09-51 (рабочий), мобильный: +7 701 7811700, e-mail: yudjin_d@mail.ru

Аннотация: аргументирована необходимость и возможность устранения дефицита витамина D за счет использования орального спрея холекальциферола у пожилых пациентов с остеопорозом и саркопенией. Проведена оценка уровня 25(OH)D_3 в крови, риска развития переломов FRAX, симптомов саркопении по шкале SARC-F, опроснику IPAQ, SPPB-тесту, динамометрии кистей рук согласно рекомендациям Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей второго пересмотра (EWGSOP2, 2018) у 30 пациентов с сочетанием остеопороза и саркопении в начале наблюдения и через 3 месяца применения спрея. Установлены эффективность, хорошая переносимость, безопасность применения ТриДаль® спрея у пожилых пациентов с остеопорозом и саркопенией.
Ключевые слова: остеопороз, саркопения, витамин D, оральный спрей.

Abstract: the necessity and possibility of eliminating vitamin D deficiency through the use of oral cholecalciferol spray in elderly patients with osteoporosis and sarcopenia is argued. The level of 25 (OH) D_3 in the blood, the risk of FRAX fractures, symptoms of sarcopenia according to the SARC-F scale, the IPAQ questionnaire, the SPPB test, hand dynamometry were assessed according to the recommendations of the European Working Group on Sarcopenia in the Elderly, second revision (EWGSOP2, 2018) in 30 patients with a combination of osteoporosis and sarcopenia at the beginning of observation and after 3 months of spray application. The efficacy, good tolerance, and safety of TriDal® spray have been established in elderly patients with osteoporosis and sarcopenia.
Key words: osteoporosis, sarcopenia, vitamin D, oral spray.

Аннотация: остеопороз және саркопениясы бар егде жастағы емделушілерде холецальциферолды ауызша спрейді қолдану арқылы D витаминінің тапшылығын жою қажеттілігі мен мүмкіндігі дәлелденген. Қандағы 25 (OH) D_3 деңгейі, FRAX сыну қаупі, SARC-F шкаласы бойынша саркопения белгілері, IPAQ сауалнамасы, SPPB сынағы, қол динамометриясы Еуропалық жұмыс тобының ұсыныстары бойынша бағаланды. Егде жастағы адамдардағы саркопения бойынша, бақылаудың басында және 3 айдан кейін спрейді қолданғаннан кейін остеопороз және саркопения комбинациясы бар 30 пациентте екінші қайта қарау (EWGSOP2, 2018). ТриДаль® спрейінің тиімділігі, жақсы төзімділігі және қауіпсіздігі остеопорозы және саркопениясы бар егде жастағы емделушілерде анықталған.
Негізгі сөздер: остеопороз, саркопения, D дәрумені, ауызша спрей.

Для цитирования: Дёмин Е.П. Эффективность применения орального спрея холекальциферола у пациентов с остеопорозом и саркопенией. Ревматология Казахстана. 2021; 2:56-61
For citation: Dyomin EP. Efficacy of cholecalciferol oral spray in patients with osteoporosis and sarcopenia. Rheumatology of Kazakhstan. 2021; 2:56-61
Дәйексөз үшін: Демин ЕП. Остеопороз және саркопениясы бар науқастарда холецальциферолды ауызша спрейдің тиімділігі. Қазақстан ревматологиясы. 2021; 2:56-61

Актуальность

Остеопороз – распространенное возраст-ассоциированное метаболическое заболевание, характеризуется снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и переломами при минимальной травме. В Казахстане в настоящее время 1,1 млн человек страдают остеопорозом [1]. Остеопороз сегодня на четвертом месте после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и сахарного диабета (Всемирная организация здравоохранения, 2020). По статистике, от остеопороза в мире страдает каждая третья женщина и каждый пятый мужчина после 45-50 лет. Уже к 2050 г. количество больных с «хрупкими» костями в мире увеличится более чем в 3 раза и достигнет 650 млн. До первого перелома заболевание протекает практически бессимптомно. Самое главное – профилактика, устранение факторов риска остеопороза. Часто остеопороз связывают с дефицитом витамина D. Длительно существующие низкие уровни витамина D могут приводить к недостаточной абсорбции кальция в кишечнике, в результате чего развивается **вто-**

ричный гиперпаратиреоз с повышением мобилизации кальция из костей, развитием остеопороза, в ряде случаев – в сочетании с остеомаляцией – снижается прочность и упругость кости. При гиповитаминозе D страдают формирование и обменные процессы в мышечной ткани, особенно на уровне быстрых мышечных волокон (повышается риск падений и переломов) [2].

Группа риска из лиц, испытывающих дефицит витамина D [3]:

- дети;
- беременные женщины и кормящие грудью (лактирующие);
- **пожилые люди** (доказано снижение его всасывания с едой и образования в коже у людей после 65 лет больше чем в 4 раза), сегодня лиц старше 60 лет – больше 1 миллиарда;
- люди с ограниченным пребыванием на солнце (менее двух часов в день) или использующие солнцезащитные кремы (SPF больше 8), «глухую» закрытую одежду (хиджабы);
- с темным цветом кожи (меланин тормозит проникновение ультрафиолетового облучения и образование витамина D в коже);
- с заболеваниями, сопровождающимися нарушением всасывания жиров (панкреатит);
- с ожирением и хроническими заболеваниями печени, почек, гранулематозами, приемом глюкокортикостероидов;
- жители северных широт (выше широты 35°, особенно с октября по март; смог и частая облачность ухудшают поступление необходимого ультрафиолетового облучения от солнца);
- вегетарианцы;
- люди с аллергией на молочный белок, с непереносимостью лактозы, глютена;
- с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, после бариатрических операций, с радиационным энтеритом, муковисцидозом (мальабсорбция).

Классические эффекты витамина D по обмену фосфатов и кальция хорошо изучены, а «неклассические эффекты» (антипролиферативный, регуляция ангионеогенеза, противовоспалительный, иммуномодулирующий, антибактериальный, нормогликемический, антидепрессивный, анаболический, липолитический) связывают с паракринным и аутокринным механизмами активации витамина D, присутствием рецепторов витамина D_3 (VDR – vitamin D receptor) более чем в 38 органах и тканях организма человека [4].

Оптимальный уровень кальцидиола в крови 25 (OH) D_3, это 30-70 нг/мл (для взрослого), 20-30 нг/мл – недостаточность, меньше 20 нг/мл – дефицит [3]. Код **E55** – Недостаточность витамина D, E55.9 – Недостаточность витамина D неуточненная (авитаминоз D) – с указанием уровня; **M83** – Остеомаляция у взрослых (M83.0 – Послеродовая остеомаляция; M83.1 – Старческая остеомаляция (характерны диффузные боли, слабость, снижение веса); M83.2 – Остеомаляция вследствие нарушения всасывания; M83.3 – Остеомаляция у взрослых вследствие недостаточности питания; M83.9 – Остеомаляция у взрослых неуточненная) (https://mkb-10.com/index.php?pid=12526). Остеопороз **M80** (с патологическим переломом), **M81** (без перелома), **M82** (вторичный 15%), чаще бывает первичным (85%) – постменопаузальный (1-го типа) или сенильный (2-го типа) – старческий, реже регистрируют ювенильный и идиопатический остеопороз, все формы которого часто бывают связаны с дефицитом витамина D [5].

Саркопения (код **M62.84** (МКБ-10)) – снижение мышечной массы, силы и физической работоспособности у людей старше 65 лет встречается от 19,8% (FNIN – Фонд Национального института здоровья) до 26,5% (EWGSOP2) и 30% (EWGSOP – Европейская рабочая группа по изучению саркопении). С возрастом частота саркопении увеличивается, достигая 52,9% среди людей старше 85 лет. В 2018 г. в обновленном консенсусе EWGSOP2 (European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 – Европейская рабочая группа по изучению саркопении) саркопению рекомендовано рассматривать как “прогрессирующее и генерализованное заболевание скелетных мышц, которое связано с повышенной вероятностью неблагоприятных исходов, включая падения, переломы, физическую инвалидность и смерть” [6]. Наличие саркопении значимо повышает риск падений. Пациенты с саркопенией достоверно чаще падали, чем больные без нее: в 89,9 % (95 % ДИ 81,5–95,9) и 26,1 % (95 % ДИ 19,6–33,2) случаев соответственно ($p < 0,0001$). Саркопения часто сопутствует ОП – до 28% случаев, что взаимно утяжеляет течение заболеваний и требует более

пристального внимания за такими пациентами [7].

В Казахстане нет протокола диагностики и лечения саркопении. Нет медикаментов с зарегистрированными показаниями по лечению саркопении.

При состояниях, связанных с патологией желудочно-кишечного тракта, мальабсорбцией и нарушенной функцией всасываемости в кишечнике, нарушении желчеобразования и выделения, состава желчи, когда пациенту трудно глотать или сложно принимать много лекарств, восполнение дефицита витамина D также возможно достичь за счет использования орального спрея витамина D [8].

Попадание капель микроразмера раствора витамина D в полость рта обеспечивает достаточно быстрое и практически полное всасывание за счет поверхностно расположенных многочисленных капилляров и вен. Компоненты слюны ускоряют растворение молекул витамина D. В форме аэрозоля обеспечивается более быстрое всасывание витамина D, чем таблеток, или на 50% лучше по сравнению с желатиновыми капсулами [9].

В условиях глобального старения населения представляется важной проблема борьбы с остеопорозом и саркопенией, ассоциированных с повышенной вероятностью падений, переломов, инвалидности и смерти [10]. Остеопороз и саркопения связаны между собой системной воспалительной реакцией, взаимным влиянием на костный обмен, объем мышечной массы и функциональную активность, нередко развиваются из-за недостаточности витамина D [11]. Биодоступность холекальциферола при приеме внутрь у лиц старшего возраста снижена, что сопряжено с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта, вынужденным приемом большого количества других медикаментов для лечения различных сопутствующих заболеваний. Поэтому важно выяснить – возможно ли восполнение дефицита необходимого для таких пациентов витамина D другим путем доставки, минуя желудочно-кишечный тракт и не травмируя пациента инъекциями.

Цель исследования: оценить эффективность применения сублингвального спрея витамина D (ТриДаль® спрей) у пациентов с сочетанием остеопороза и саркопении как альтернативы традиционному приему внутрь.

Задачи исследования: определить риск остеопоротических переломов в исследуемой группе пациентов с сочетанием остеопороза и саркопении, динамику уровней кальцемии и кальцидиола, мышечной силы и мышечной функции в результате использования орального спрея холекальциферола в течение трех месяцев терапии в сравнении с контрольной группой.

Материал и методы. У 30 пациентов (20 (66,7%) –женщины) от 65 до 85 л (средний возраст 72±3,5 лет) с остеопорозом оценивали уровень кальция и кальцидиола 25(OH)D_3 в крови, риск развития переломов FRAX, симптомы саркопении по шкале SARC-F [12], опроснику IPAQ [13], краткому комплексу тестов физической активности (Short Physical Performance Battery) SPPB-те-

Таблица 1. Критерии саркопении по EWGSOP2 (2018)

Тест	Порог для мужчин	Порог для женщин
Низкая мышечная сила:		
• Сила сжатия кистей	<27 кг	<16 кг
• Подъем со стула (5 раз)	>15 сек	>15 сек
Низкое количество мышц:		
• Аппендикулярная мышечная масса (по данным Двухэнергетической Рентгеновской Абсорбциометрии – ДРА)	<20 кг	<15 кг
• Аппендикулярный мышечный индекс	<7 кг/м^2	<6 кг/м^2
Низкие физические возможности:		
• Скорость ходьбы	≤0,8 м/сек	≤0,8 м/сек
• Краткий комплекс тестов физической активности (Short Physical Performance Battery - SPPB)	≤8 баллов	≤8 баллов
• Тест «Встань и иди»	≥20 сек	≥20 сек
• Тест «Ходьба на 400 метров»	Не закончен или выполнен за ≥6 мин	Не закончен или выполнен за ≥6 мин

сту [14], динамометрии кистей рук с помощью механического кистевого динамометра ДК-50, с учетом критериев саркопении (табл. 1) согласно рекомендациям Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей второго пересмотра (EWGSOP2, 2018) [15] в начале исследования (1) и через 3 месяца (2) ежедневного сублингвального впрыскивания 3 доз ТриДаль® спрей (Селтфар ЛТД) (холекальциферол 1200 МЕ/сутки – по 400 МЕ после еды 3 раза в день), по сравнению с контрольной группой (12 человек того же возраста с остеопорозом и саркопенией, но не принимавших витамин D в течение 3 месяцев).

Основные результаты

У всех пациентов установлен 10-летний абсолютный риск (вероятность) основных остеопоротических переломов (клинически значимого перелома позвоночника, перелома дистального отдела предплечья, перелома проксимального отдела бедра или перелома плеча) и отдельно перелома проксимального отдела бедренной кости по модели FRAX (https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=72) – средний уровень риска основных остеопоротических переломов в основной (16,8%) и контрольной группах (17,0%), риск перелома проксимального отдела бедренной кости – 5,6% и 5,8%, соответственно, что отражает однородность основной и контрольной групп при сравнительном анализе. Большинство пациентов имели первичный остеопороз (75% – сенильный) и 25% вторичный – глюкокортикостероидный, в соответствии с действующим клиническим протоколом диагностики и лечения остеопороза [5]. 30% пациентов уже имели в анамнезе низкоэнергетические переломы.

Через 3 месяца применения ТриДаль® спрей уровень кальцемии существенно не изменился и находился на оптимальном уровне 2,3 ммоль/л. Достоверно увеличился уровень 25(OH)D_3 в крови (на 40%, от 25,8 нг/мл до 36,1 нг/мл) (табл. 2).

Таблица 2. Динамика кальцемии и уровня витамина D в сыворотке пациентов с остеопорозом и саркопенией

Группа пациентов	Кальций сыворотки (ммоль/л)	25(OH)D_3 в сыворотке (нг/мл)
Основная группа в начале наблюдения (n=30)	2,1	25,8
Основная группа через 3 месяца приема ТриДаль® спрей (n=30)	2,3	36,1
Контроль в начале наблюдения (n=12)	2,0	23,6
Контроль через 3 месяца наблюдения (n=12)	2,0	23,9
Разница в основной группе через 3 месяца	0,2 (на 8,7%)	10,3 (на 39,9%)
Разница между основной группой и контролем через 3 месяца	0,3 (на 12%)	12,2 (на 47,3%)

В динамике уменьшились болевые ощущения (на 2,1 балла (на 36%), от 5,8 до 3,7 баллов по 10-балльной визуально-аналоговой шкале) и проявления саркопении по шкале SARC-F (уменьшение в среднем на 1,4 балла (на 25%) от 5,6 до 4,2 баллов), по опроснику IPAQ (увеличение на 3,2 балла (на 35%) от 9,2 до 12,4 баллов), SPPB-тесту (увеличение на 4,6 балла (на 66%) от 7 до 11,6 баллов), увеличились сила сжатия кистей (в среднем на 3,6 кг (на 17%) от 21,2 до 24,8 кг) (табл. 3), физические возможности и выносливость неинтенсивных нагрузок. За трехмесячный период наблюдения не было отмечено опасных, случайных падений и переломов, а также каких-либо нежелательных реакций от препарата, как и негативных нареканий со стороны пациентов.

Профилактика саркопении подразумевает полноценное сбалансированное питание, регулярную физическую активность и применение витамина D. Своевременная диагностика, лечение и профилактика саркопении, особенно с учетом **Стандарта организации оказания гериатрической и геронтологической помощи в Республике Казахстан**,

Таблица 3. Динамика динамометрии кистей рук у пациентов с остеопорозом и саркопенией

Мышечная сила на ДК-50 (кг)	Женщины (n=20)	Мужчины (n=10)	Вся группа (n=30) (D_3)	Контроль (n=12) (К)	Разница (%)
В начале исследования	15,5	25,3	21,2	21,8	2,8 (D_3/К)
Через 3 месяца приема ТриДаль® спрей	17,2	30,0	24,8	21,3	14,1(D_3/К)
Разница (кг)	1,7 (11%)	4,7 (19%)	3,6 (17%)	-0,5 (-2,2%)	86,1(D_3/К)

обновленного 23 июня 2021 г. [16], позволят избежать кахексию – необратимую крайнюю степень развития саркопении.

Увеличение продолжительности жизни населения требует разработки и проведения мероприятий по сохранению активной и независимой жизни пожилых людей, в том числе по лечению остеопороза, атеросклероза, онко-процессов и саркопении. ТриДаль® спрей позволяет существенно оптимизировать двигательную активность и обеспечить профилактику как остеопороза, так и саркопении у пожилых пациентов.

Выводы

1. ТриДаль® спрей (холекальциферол – 400 МЕ в одной дозе – в одном впрыске) был эффективен у пациентов с остеопорозом и саркопенией старше 65 лет в течение 3 месяцев применения в суточной дозе 1200 МЕ (по 1 впрыску в ротовую полость после еды 3 раза в день).

2. ТриДаль® спрей достоверно оптимизирует уровень 25(OH)D_3 в крови, уменьшает боли в спине и нижних конечностях, риск падений и переломов, повышает мышечную силу, физическую активность, выносливость физических нагрузок, хорошо переносится.

3. ТриДаль® спрей зарекомендовал себя как безопасный, удобный в применении, не взаимодействовал и не зависел от приема других лекарств, что делает его применение наиболее предпочтительным у лиц старшей возрастной группы, в том числе при остеопорозе и саркопении.

Заключение

ТриДаль® спрей в суточной дозе 1200 МЕ (по 1 впрыску в ротовую полость после еды 3 раза в день в течение 3 месяцев) эффективно оптимизирует уровень кальцидиола в крови, уменьшает болевой синдром, повышает мышечную силу и физическую активность, безопасен в применении у пациентов с остеопорозом и саркопенией старшей возрастной группы. Сублингвальный способ доставки витамина D оправдал ожидаемый позитивный эффект и может быть рекомендован для применения в более широкой практике, в том числе у «хрупких» пожилых пациентов с остеопорозом и саркопенией.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Автор статьи непосредственно проводил исследование и составил представленную концепцию рукописи. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Препарат орального спрея холекальциферола приобретался пациентами самостоятельно в аптечной розничной сети по назначению автора исследования.

Благодарность. Автор выражает благодарность представительству Селтфар ЛТД в Казахстане за техническую поддержку и предоставление источников информации.

Список литературы:

1. Закроева А.Г., Бабалян В.Н., Габдулина Г.Х., Лобанченко О.В., Ершова О.Б., Исаева С.М., Исаева Б.Г., Исмаилов С.И., Аббосхужаева Л.С., Алиханова Н.М., Казак В.И., Цагарели М.З., Романов Г.Н., Руденко Э.В., Руденко Е.В., Лесняк О.М. Состояние проблемы остеопороза в странах Евразийского региона // Остеопороз и остеопатии. – 2020. – Т. 23. – №4. – С. 19-29. [Zakroeva A.G., Babalyan V.N., Gabdulina G.Kh., Lobanchenko O.V., Ershova O.B., Isaeva S.M., Isaeva B.G., Ismailov S.I., Abboskhuzhaeva L.S., Alikhanova N.M., Kazak V.I., Tsagareli M.Z., Romanov G.N., Rudenko E.V., Rudenko E.V., Lesnyak O.M. The state of the problem of osteoporosis in the countries of the Eurasian region // Osteoporosis and Osteopathy. – 2020. – T. 23. – No. 4. – S. 19-29. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.14341/osteo12700
2. Ткачева О.Н. и др. Профилактика преждевременного старения у женщин. Методические рекомендации. Москва, 2018, 52с. [Tkacheva O.N. et al. Prevention of premature aging in women. Guidelines. Moscow, 2018, 52p. (In Russ.)].
3. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // Проблемы Эндокринологии. – 2016. – Т. 62. – №4. – С. 60-84. [Pigarova E.A., Rozhinskaya L.A., Belaya Zh.E., et al. Clinical guidelines of the Russian Association of Endocrinologists for the diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults // Problems of Endocrinology. – 2016. – T. 62. – No. 4. – S. 60-84. (In Russ.)].
4. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Staehelin H.B., Orav J.E., Stuck A.E., Theiler R., Wong J.B., Egli A., Kiel D.P., Henschkowski J. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2009 Oct 1;339:b3692. doi: 10.1136/bmj.b3692.

5. Клинический протокол диагностики и лечения «Остеопороз», Министерство Здравоохранения и Социальной Защиты Республики Казахстан, Протокол №12 от «29» сентября 2016 г., Одобрен Объединенной Комиссией по качеству медицинских услуг. [Clinical protocol for the diagnosis and treatment of "Osteoporosis", Ministry of Health and Social Protection of the Republic of Kazakhstan, Protocol No. 12 dated September 29, 2016, Approved by the Joint Commission on the Quality of Medical Services. (In Russ.)]
6. Alfonso J.C.J., Gülistan B., Juergen M.B., et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019;48(1):16-31. doi:10.1093/ageing/afy169.
7. Сафонова Ю.А., Зоткин Е.Г. Частота саркопении в старших возрастных группах: оценка диагностических критериев. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):147-153. [Safonova YA, Zotkin EG. The incidence of sarcopenia in older age groups: an assessment of diagnostic criteria. Scientific and practical rheumatology. 2020; 58 (2): 147-153. (In Russ.)].
8. Satia M.C., Mukim A.G., Tibrewala K.D., Bhavsar M.S. A randomized two way cross over study for comparison of absorption of vitamin D3 buccal spray and soft gelatin capsule formulation in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption. Nutr J. 2015 Oct 29; 14: 114. DOI: https://doi.org/10.1186/s12937-015-0105-1. PubMed PMID: 26514332; PubMed Central PMCID: PMC4627615.
9. Громова О.А., Торшин И.Ю., Габдулина Г.Х. Пандемия COVID-19: защитные роли витамина D. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2020; 13 (2): 132–145. [Gromova OA, Torshin IU, Gabdulina GH. Pandemic COVID-19: protective roles of vitamin D. PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. 2020; 13 (2): 132-145. (In Russ.)] https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.044.
10. Wright J.M., Beaudart C., Zaaria M., et al. Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2017;12(1):e0169548. doi: 10.1371/journal.pone.0169548.
11. Hassan E.B., Duque G. Osteosarcopenia: A new geriatric syndrome. Aust Fam Physician. 2017 Nov;46(11):849-853.
12. Malmstrom T.K., Morley J.E. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia // J. Am. Med. Dir. Assoc. 2013. Vol. 14, № 8. P. 531-53-22.
13. Здоровый образ жизни и профилактика заболеваний. Под ред. Ющука Н.Д., Маева И.В., Гуревича К.Г. Москва, 2012. Приложение №5. [Healthy lifestyle and disease prevention. Edited by Yushchuk N.D., Maev I.V., Gurevich K.G. Moscow, 2012. Appendix No. 5. (In Russ.)].
14. Сафонова Ю.А. Саркопения у пациенток с остеопорозом старшей возрастной группы // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 19. С. 18–23. [Safonova Y.A. Sarcopenia in patients with osteoporosis of the older age group // Effective pharmacotherapy. 2020.Vol. 16.No. 19.P. 18–23. (In Russ.)] DOI 10.33978 / 2307-3586-2020-16-19-18-23.
15. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J. et al. Guidelines. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis on definition and diagnosis // Age Ageing. 2019. Vol. 48. № 1. P. 16–31.
16. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 23 июня 2021 года № ҚР ДСМ-55 - Об утверждении Стандарта организации оказания гериатрической и геронтологической помощи в Республике Казахстан. [Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated June 23, 2021 No. ҚР DSM-55 - On approval of the Standard for organizing the provision of geriatric and gerontological care in the Republic of Kazakhstan. (In Russ.)] https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=36902048&pos=4;-116#pos=4;-116.

№ 404 от 09.07.2021

Клиникалық хаттамаларды әзірлеу мен қайта қараудың кейбір мәселелері туралы

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 12 қарашадағы №ҚР ДСМ-188/2020 бұйрығымен (Нормативтік құқықтық актілерді мемлекеттік тіркеу тізілімінде №21637 болып тіркелген) бекітілген клиникалық хаттамаларды әзірлеу және қайта қарау қағидаларының 18-тармағына сәйкес және «Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау министрі, бірінші вице-министрі және вице-министрлерінің арасында міндеттерді бөлу туралы» Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 30 қыркүйектегі №625 бұйрығына, сондай-ақ Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Медициналық көрсетілетін қызметтердің сапасы жөніндегі біріккен комиссиясының 2021 жылғы 27 мамырдағы №138 хаттамасы негізінде, **БҰЙЫРАМЫН**:

1. Осы бұйрыққа қосымшаға сәйкес клиникалық хаттамаларды сараптамалық бағалауға жауапты ұйым ретінде Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің «Денсаулық сақтауды дамыту республикалық орталығы» шаруашылық жүргізу құқығындағы республикалық мемлекеттік кәсіпорны анықталсын.

2. Осы бұйрыққа қосымшаға сәйкес бейіндер бойынша клиникалық хаттамаларды әзірлеуге және өзектендіруге жауапты ғылыми медициналық орталықтардың (институттардың), жоғары медициналық оқу орындарының тізімі бекітілсін.

3. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Медициналық көмекті ұйымдастыру департаменті осы бұйрықтан туындайтын өзге де шараларды қабылдасын.

4. Осы бұйрықтың орындалуын бақылау жетекшілік ететін Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау вице-министрі А. Ғиниятқа жүктелсін.

5. Осы бұйрық қол қойылған күнінен бастап күшіне енеді.

Қазақстан Республикасының
Денсаулық сақтау Бірінші вице-министрі **М. Шоранов**

№ 404 от 09.07.2021

О некоторых вопросах разработки и пересмотра клинических протоколов

В соответствии с пунктом 18 Правил разработки и пересмотра клинических протоколов утвержденным приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 12 ноября 2020 года №ҚР ДСМ - 188/2020 (зарегистрирован в Реестре государственной регистрации нормативных правовых актов под №21637) и приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 сентября 2020 года №625 «О распределении обязанностей между Министром, первым вице-министром и вице-министрами здравоохранения Республики Казахстан», а также на основания протокола Объединенной комиссии по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 27 мая 2021 года №138,
ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Определить Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан организацией, ответственной за проведение экспертной оценки клинических протоколов.

2. Утвердить список научных медицинских центров (институтов), высших медицинских учебных заведений, ответственных за разработку и актуализацию клинических протоколов по профилям согласно приложению к настоящему приказу.

3. Департаменту организации медицинской помощи Министерства здравоохранения Республики Казахстан принять меры, вытекающие из настоящего приказа.

4. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на курирующего вице-министра здравоохранения Республики Казахстан Гиният А.

5. Настоящий приказ вступает силу со дня его подписания.

Первый вице-министр здравоохранения
Республики Казахстан **М. Шоранов**

Приказ МЗ РК от 5 августа 2021 года № ҚР ДСМ-75

Об утверждении Перечня лекарственных средств и медицинских изделий для бесплатного и (или) льготного амбулаторного обеспечения отдельных категорий граждан РК с определенными заболеваниями (состояниями)

В соответствии с пп. 47) ст. 7 Кодекса РК от 7 июля 2020 г. «О здоровье народа и системе здравоохранения» **ПРИКАЗЫВАЮ**:

1. Утвердить Перечень ЛС и МИ для б/п и (или) льготного амбулатор. обеспечения отдельных категорий граждан РК с определенными заболеваниями (состояниями) согласно приложению 1 к настоящему приказу.

2. Признать утратившими силу некоторые приказы МЗ РК согласно приложению 2 к настоящему приказу.

3. Департаменту лекполитики МЗ РК в установленном законодательством порядке РК обеспечить:

1) государственную регистрацию настоящего приказа в МЮ РК;

2) размещение настоящего приказа на интернет-ресурсе МЗ РК после его официального опубликования;

3) в течение 10 рабочих дней после госрегистрации настоящего приказа в МЮ РК представление в ЮД МЗРК сведений об исполнении мероприятий, предусмотренных пп. 1) и 2) настоящего пункта.

4. Контроль за исполн. настоящ. приказа возложить на курирующего вице-министра здравоохранения РК.

5. Наст. пр. вводится в действие по истеч. 10 календ. дней после дня его первого официального опубликования.

Министр здравоохранения РК **А. Цой**

Приложение 1
к пр. МЗРК от 5.08.2021 г. № ҚР ДСМ-75

Перечень ЛС и МИ для б/п и (или) льготного амбулаторного обеспечения отдельных категорий граждан РК с определенными заболеваниями (состояниями)

Приложение 2
к пр. МЗРК 5 августа 2021 года № ҚР ДСМ-75

Перечень утративших силу некоторых приказов Министерства здравоохранения Республики Казахстан

1. Приказ МЗРК от 29 августа 2017 года №666 «Об утверждении Перечня ЛС и МИ в рамках ГОБМП и в системе ОСМС, в т.ч. отдельных категорий граждан с определенными заб-ми (состояниями) б/п и (или) льгот. ЛС и МИ и специализир.лечеб.продуктами на амбулат.уровне» (зарегистрирован в Реестре госрегистрации НПА под № 15724);

2. Приказ МЗРК от 14 марта 2018 года №105 «О внесении изменений в приказ МЗРК от 29 августа 2017 года №666 (зарегистрирован в Реестре госрегистрации НПА под № 16618);

3. Приказ МЗРК от 14 мая 2019 года №ҚР ДСМ-76 «О внесении изменений в приказ МЗРК от 29 августа 2017 года № 666 (зарегистрирован в Реестре госрегистрацииНПА под № 18678);

4. Приказ МЗРК от 9 января 2020 года № ҚР ДСМ-1/2020 «О внесении изменений в приказ МЗРК от 29 августа 2017 года №666 (зарегистрирован в Реестре госрегистрации НПА под № 19852);

5. Приказ МЗРК от 28 июля 2020 года № ҚР ДСМ-88/2020 «О внесении дополнения в приказ МЗРК от 29 августа 2017 года №666 (зарегистрирован в Реестре госрегистрации НПА под № 21021).

Полный текст документа смотрите на сайте: adilet.zan.kz

DOI: 10.24353/QR.2021.67.18.004

15 лет Школам ревматологов в Казахстане

Баймухамедов Ч.Т.,
Медицинский центр болезней суставов, г. Шымкент, Республика Казахстан

В июне 2021 года в г. Шымкенте прошла юбилейная традиционная международная Школа ревматологов (ШР) «Ревматология в эпоху COVID-19». Организаторами Школы были Республиканское общественное объединение «Казахская коллегия ревматологов» (QCR), Южно-Казахстанская медицинская академия (ЮКМА) и «Медицинский центр болезней суставов г. Шымкента» (МЦБС). Возможно, впервые как минимум в Казахстане Школа прошла в двух режимах: онлайн и офлайн. Врачи г. Шымкента и Туркестанской области могли участвовать в работе школы лично в большом конференц-зале ЮКМА (ректор проф. М. М. Рысбеков, фото №1), а большое количество врачей всех специальностей со всего Казахстана слушали доклады и участвовали в дискуссии в режиме онлайн. Школа вызвала огромный интерес, за 2 дня зарегистрировано около 6000 просмотров, вероятно, это рекорд для РК. В чем же секрет успеха юбилейной Школы? Составляющих много, вот главные из них.

Для цитирования: Баймухамедов Ч.Т. 15 лет Школам ревматологов в Казахстане. 2021; 2:65-68

Первое – ИСТОРИЯ ШКОЛЫ РЕВМАТОЛОГОВ

В начале тысячелетия ревматологическая служба в РК была практически развалена, как и на всем пространстве СНГ. В Шымкенте работало всего 3 ревматолога, в Южно-Казахстанской области (ЮКО) вообще не было таких специалистов. Сравните: сегодня в Туркестанской области и Шымкенте их около 60. Возрождение службы началось в 2003 году, когда главным ревматологом РК стала профессор Айсулу Джасановна Каркабаева, которая в то время возглавляла кафедру терапии ЮКМА. Благодаря ее усилиям в областной клинической больнице ЮКО (ОКБ) было открыто ревматологическое отделение, которое стало центром развития ревматологии в республике. Возглавил отделение Чокан Баймухамедов, учиться ревматологии он поехал в Москву в Институт ревматологии (ИР), ну а куда же еще? Надо отметить, что проф. А. Д. Каркабаева защищала докторскую диссертацию в ИР, благодаря чему был налажен на долгие годы тесный контакт с ведущими специалистами ИР, который перерос в дружеское плодотворное сотрудничество. В 2006 году на базе ЮКМА и ОКБ была организована большая международная конференция и проведен выездной цикл усовершенствования ИР. Это была первая масштабная Школа ревматологов в РК, ведущие ревматологи России и Казахстана – профессоры Р. М. Балабанова, А. Д. Каркабаева, Н.Г. Клюквина, А. Ш. Сейсенбаев, А. В. Смирнов, Н. В. Чичасова, в течение месяца обучали врачей не только из ЮКО, но и из других регионов РК. Полученный сертификат ИР стал путевкой в специальность для многих наших ревматологов.

Дальнейшее развитие ревматологии связано с именем профессора Галымжана Асылбековича Тогизбаева, который в 2010 г. стал главным ревматологом МЗ РК. В 2011 г. благодаря его усилиям был принят основополагающий приказ №132 «Об утверждении Положения об организациях, оказывающих ревматологическую помощь населению РК», где были четко определены должные нормы ревматологов в расчете на количество населения. Как следствие, в ву-







зах РК стали проводиться регулярные первичные специализации по ревматологии и циклы усовершенствования. Дальнейший прогресс в процессе развития Школ ревматологов в РК связан с созданием в 2015 году ОО «Казахская коллегия ревматологов», которое возглавил Ч. Баймухамедов. Сегодня нашу ассоциацию ревматологов РК возглавляет проф. Г. Тогизбаев. За прошедшее время было проведено около 20 ШР по всей республике. В 2011 году был открыт «Медицинский центр болезней суставов г. Шымкент» (МЦБС), который стал признанным центром развития ревматологии, в том числе базой ЮКМА для обучения студентов и врачей по специальности «Ревматология». В этом году МЦБС исполнилось 10 лет, директором является Ч. Баймухамедов. Именно благодаря всем этим событиям сегодня в РК более 300 ревматологов. Надо отметить, что недавно в РК возродили институт главных специалистов, главным внештатным ревматологом МЗ РК вновь стал проф. Г. Тогизбаев, и мы очень надеемся, что это послужит еще одним толчком для развития ревматологии в Казахстане.

ВТОРОЕ – АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА ШКОЛЫ

«Ревматология в эпоху COVID-19». Важность проблемы COVID-19, а точнее «Инфекции SARS-CoV-2» сегодня понимает каждый, от ребенка до пенсионера. Но не все знают, что COVID-19 имеет четкие черты ревматического заболевания. Да, это инфекционная болезнь, но тяжесть и смертность от инфекции SARS-CoV-2 обусловлена развитием аутоиммунного гипервоспаления и гиперкоагуляцией. А аутоиммунное воспаление и гиперкоагуляция являются основными чертами системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ), таких как системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД) и многие другие СЗСТ, которыми издавна занимаются ревматологи. Именно поэтому основные лекарства, которые сегодня зарегистрированы для терапии COVID-19, пришли из ревматологии. Это такие препараты, как глюкокортикоиды (дексаметазон, метилпреднизолон) или моноклональные антитела к интерлейкину-6 (тоцилизумаб), благодаря которым при COVID-19 сегодня спасены десятки тысяч жизней в самых тяжелых случаях. На подходе еще ряд инновационных ревматологических препаратов, например, барицитиниб (ингибитор янус-киназы). Стоит отметить, что других доказанных препаратов (в том числе и противовирусных) для лечения инфекции SARS-CoV-2 практически нет. А кто может быть лучшим знатоком этих лекарств? Конечно ревматологи (и фармакологи). Кроме того, основная причина смерти от COVID-19 – это развитие интерстициальной пневмонии, которая практически не отличается от пневмонии, часто встречающейся при тех же СКВ или ССД. А кто может быть лучшим специалистом по диагностике и терапии интерстициальных пневмоний? Естественно, ревматологи совместно с рентгенологами и пульмонологами. А кто из ревматологов лучше всех может знать эту проблему? Конечно лучшие из лучших ревматологов, о них далее.

ТРЕТЬЕ – ПРЕПОДАВАТЕЛИ ШКОЛЫ

Чрезвычайно сильный состав лекторов – 20 ведущих профессоров-ревматологов Евразии (Казахстан, Россия, Германия, Италия), 3 академика. О мэтрах – подробнее.

Раиса Салмаганбетовна Кузденбаева – академик Национальной академии наук РК, лауреат Государственной премии РК, президент РОО «Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов» (Алматы, Казахстан). Мы уже отмечали, что главным знатоком любых препаратов являются фармакологи, Раиса Салмаганбетовна сегодня – лучший из фармакологов в РК. Ее доклад «Биотехнологические препараты. Рациональное применение в ревматологии» был посвящен будущему медицины – биологической терапии, кстати к этой группе препаратов относится и тоцилизумаб. Просто, четко, понятно – это главные черты ее доклада. Кроме всего прочего Раиса Салмаганбетовна является Учителем Галымжана Тогизбаева и Чокана Баймухамедова (Актюбинский государственный медицинский институт).

Евгений Львович Насонов – президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», главный внештатный ревматолог МЗ РФ, академик РАН (г. Москва, Россия). Евгений Львович не просто главный, он самый главный ревматолог и самый главный Учитель ревматологов на всем постсоветском пространстве. Энциклопедически образованный ученый, который знает практически любую публикацию в мире, касающуюся ревматологии и инфекции SARS-CoV-2. Количество новых идей в каждом его докладе или статье поражает даже видавших все и вся ученых и практиков.

Вадим Иванович Мазуров – главный внештатный ревматолог Северо-Западного Федерального округа, главный терапевт Санкт-Петербурга, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия). Великий ученый и чрезвычайно сильный практик, по его книгам и учебникам обучались все серьезные ревматологи и терапевты, которые учились на русском языке.

Нельзя не упомянуть наших коллег из дальнего зарубежья. Это профессор Марко Матуччи, председатель Всемирного фонда по изучении склеродермии (Флоренция, Италия). Марко является признанным мировым авторитетом по изучению в том числе интерстициальных пневмоний. Дискуссия проф. Матуччи с проф. Л. П. Ананьевой (г. Москва) по проблеме интерстициальных пневмоний стала украшением ШР. Большой интерес вызвало выступление профессора Евгения Файста – медицинского директора и заведующего отделением ревматологии Helios Fachklinik Vogelsang-Gommern (Гоммерн, Германия). Его доклад «Гипервоспаление: аутовоспалительные заболевания и не только» был большей частью посвящен проблеме взаимоотношений ревматических болезней и COVID-19. Очень важно, что Евгений прекрасно знает русский язык, что позволило ему свободно участвовать в дискуссии со слушателями.

Мы уже отмечали, что 15 лет наши Школы практически всегда проходят с участием ведущих специалистов Института ревматологии (г. Москва), это начиналось в те времена, когда директором ИР был академик Е. Л. Насонов. Чрезвычайно приятно, что в работе Школы вместе со своими





ведущими сотрудниками принял участие и нынешний директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» профессор Александр Михайлович Лила. Его доклад «Остеоартрит: новая парадигма» был посвящен самой распространенной ревматической патологии и вызвал большую дискуссию. Как всегда огромный интерес среди врачей всех специальностей вызвал доклад профессора Смирнова «МРТ-диагностика спондилоартритов». Надо отметить, что Александр Викторович уже не менее 10 раз участвует в наших ШР, а его презентации и практические пособия стали неотъемлемой частью работы как ревматологов, так и рентгенологов РК. Большой интерес вызвал доклад «Ревматоидный артрит: что было нового в 2020-2021 годах?» еще одного нашего российского коллеги – профессора И. О. Смитиенко. Илья Олегович – очень сильный практический врач, и его лекции в «Эпоху COVID-19» становятся действительно незаменимым практическим пособием для ревматологов РК.

И конечно успеху юбилейной Школы способствовало то, что в ее работе приняли участие практически все ведущие профессоры-ревматологи Казахстана: Бахытшолпан Габдулхакимовна Исаева, Ольга Васильевна Машкунова, Гульжан Хамзинична Габдулина. Очень интересно было услышать старейшину нашего цеха Райфу Латыфовну Иванову, которая совместно с Майей Валентиновной Горемыкиной представили собственное исследование по анализу когорты пациентов, переболевших инфекцией SARS-CoV-2. В апреле их исследование было опубликовано в «Lancet Rheumatology». Удивительно, но в апреле в этом престижном английском журнале опубликовано 2 статьи наших авторов (вторая – Ч. Баймухамедов), это настоящий прорыв казахстанской ревматологии. Очень важно, что ШР – это не просто чистая наука, это прежде всего обучение практических врачей ревматологии, поэтому лекторами наших Школ всегда являются самые сильные практические врачи-ревматологи, такие как Шухрат Шакурович Ялкин, Мамуржан Камилович Саипов, Даулет Исмайлбекович Медеуов.

ЧЕТВЕРТОЕ – ФОРМА ОБУЧЕНИЯ И ФОРМАТ ПРОВЕДЕНИЯ ШКОЛЫ

Как уже отмечалось, ШР проходила в двух форматах, что позволило каждому выбрать наиболее удобный. Онлайн-обучение, несмотря на свои недостатки, имеет очень большие преимущества, слушатели могут выбрать наиболее оптимальное время, могут прервать, а затем возобновить лекцию. Очень важно, что организаторы нацеливали лекторов на практическую значимость доклада, да и сами преподаватели выбирались с учетом этого фактора.

Может быть самым интересным в юбилейной Школе стал новый формат обучения, который мы опробовали впервые. Это «Беседы о ревматологии», которые провел Ч. Баймухамедов с академиками Насоновым и Мазуровым. Беседа строилась на вопросах, присланных ревматологами, вопросы и темы заранее с академиками не обговаривались, это был своеобразный «free style». Это было блестяще, причем обе беседы были не похожи друг на друга. Ответы Евгения Львовича поражали глубиной и научной непредсказуемостью, при внимательном повторном прослушивании это еще более очевидно, беседу можно прослушивать вновь и вновь. Вадим Иванович напоминал топового гроссмейстера, играющего в блиц. Быстрота реакции и мышления поражала, порой он предугадывал вопрос буквально по первым двумтрем словам, таким образом, беседа получилась максимально насыщенной. Похоже академикам понравилась такая форма общения, по крайней мере Вадим Иванович попросил разрешения использовать ее в своих конференциях. Победителем конкурса на лучший вопрос академикам и обладателем приза в 30 000 тенге от МЦБС стала Наталья Владимировна Исхакова из Павлодара (вопрос о взаимосвязи косметологии и СЗСТ). Второй приз в 20 000 тенге за серию вопросов присужден Батиме Азимжановне Ибраевой, ревматологу из Усть-Каменогорска. Третье место заняла ревматолог МЦБС Алия Кадыржановна Ботабекова.

ПЯТОЕ – НАШИ ПАРТНЕРЫ.

От лица организаторов хочется поблагодарить наших партнеров – фармацевтические компании и компанию ИП «Luxart conference», которая оказывала техническое сопровождение, за всестороннюю поддержку в проведении юбилейной ШР.

Очень хочется верить, что юбилейных Школ ревматологов в Казахстане будет еще много. Ревматологи Казахстана, наша сила в знании и единстве!

QCR

Республиканское общественное объединение
КАЗАХСКАЯ КОЛЛЕГИЯ РЕВМАТОЛОГИИ

2022

ПЛАН НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

Казахской коллегии ревматологии

Название мероприятия	Дата, место проведения
Издание научно-практического специализированного журнала «Ревматология Казахстана»	Ежеквартально
Управление сайтом Казахской коллегии ревматологии qcr.org.kz	Круглый год
Научно-практическая конференция «Смежные проблемы ревматологии, вирусологии, пульмонологии»	11 февраля Алматы, онлайн
Международный форум пациентов с аутоиммунными и лимфопролиферативными заболеваниями	19 марта, онлайн
Базовый курс «УЗИ опорно-двигательного аппарата» (курс проводят специалисты EULAR)	10-11-12 мая Алматы
VI Евразийский конгресс ревматологов	13-14 мая, Алматы, онлайн-офлайн
Международная летняя школа ревматологов, посвященная памяти В.В. Поворознюка	3-4 июня, Шымкент, онлайн-офлайн
V Конгресс ревматологов Казахстана «Ревматология сегодня: тенденции и реальная практика» с международным участием	16-17 сентября Алматы, онлайн
Международная научно-практическая конференция-телемост «Аутоиммунные заболевания: междисциплинарные вопросы»	10-11 декабря Алматы, онлайн-офлайн
Школа пациентов	периодично
Школа ревматологов	периодично