

Обновленные международные рекомендации (EULAR 2023) по лечению системной склеродермии

Трофимова А.С.¹, Мазуров В.И.¹, Мячикова В.Ю.², Кувардин Е.С.²,
Маслянский А.Л.^{2,3}, Трофимов Е.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва
¹Россия, 195015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ²Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;
³Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В последние годы наблюдается значительный прогресс в изучении системной склеродермии (ССД). Для лечения ССД применяются традиционные синтетические базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты, включая анти-В-клеточные препараты и ингибиторы интерлейкина 6, а также антифиброзные средства. Со времени последней публикации рекомендаций EULAR по лечению ССД в 2017 г. произошли изменения, поэтому было подготовлено их обновление, в котором более широко рассматривается лечение всего спектра проявлений ССД, сформулировано 22 рекомендации и выделено 8 терапевтических доменов. В статье представлены рекомендации EULAR 2023 г. по лечению ССД, а также перспективные направления научных исследований.

Ключевые слова: системная склеродермия; медикаментозная терапия; международные рекомендации.

Контакты: Анна Сергеевна Трофимова; anna.trofimova@szgmu.ru

Для цитирования: Трофимова АС, Мазуров ВИ, Мячикова ВЮ, Кувардин ЕС, Маслянский АЛ, Трофимов ЕА. Обновленные международные рекомендации (EULAR 2023) по лечению системной склеродермии. Современная ревматология. 2026;20(2):21–28. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-2-21-28>

Updated international recommendations (EULAR 2023) for the treatment of systemic sclerosis

Trofimova A.S.¹, Mazurov V.I.¹, Myachikova V.Yu.², Kuvardin E.S.²,
Maslyanskiy A.L.^{2,3}, Trofimov E.A.¹

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;
²V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;
³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
¹41, Kirochnaya Street, Saint Petersburg 195015, Russia; ²2, Akkuratova Street, Saint Petersburg 197341, Russia;
³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

In recent years, significant progress has been achieved in the study of systemic sclerosis (SSc). The treatment of SSc includes conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, biologic agents, including anti-B-cell drugs and interleukin-6 inhibitors, as well as antifibrotic agents. Since the last publication of the EULAR recommendations for the treatment of SSc in 2017, changes have occurred; therefore, an update was prepared in which the treatment of the full spectrum of SSc manifestations is considered more broadly. In the updated document 22 recommendations were formulated, and 8 therapeutic domains were identified. The article presents the EULAR 2023 recommendations for the treatment of SSc, as well as promising directions for scientific research.

Keywords: systemic sclerosis; drug therapy; international recommendations.

Contact: Anna Sergeevna Trofimova; anna.trofimova@szgmu.ru

For citation: Trofimova AS, Mazurov VI, Myachikova VYu, Kuvardin ES, Maslyanskiy AL, Trofimov EA. Updated international recommendations (EULAR 2023) for the treatment of systemic sclerosis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2026;20(2):21–28 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-2-21-28>

Системная склеродермия (ССД) — редкое системное заболевание соединительной ткани с поражением кожи, сосудов, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов, в основе которого лежат васкулопатия, патологическая активация иммунной системы с выработкой специфических аутоантител и генерализованный фиброз [1].

Гетерогенность клинических проявлений, различная степень тяжести кожных проявлений и широкий спектр органной патологии являются основной проблемой диагностики и лечения ССД [2, 3].

В 2009 г. EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) и EUSTAR (EULAR Scleroderma Trials and

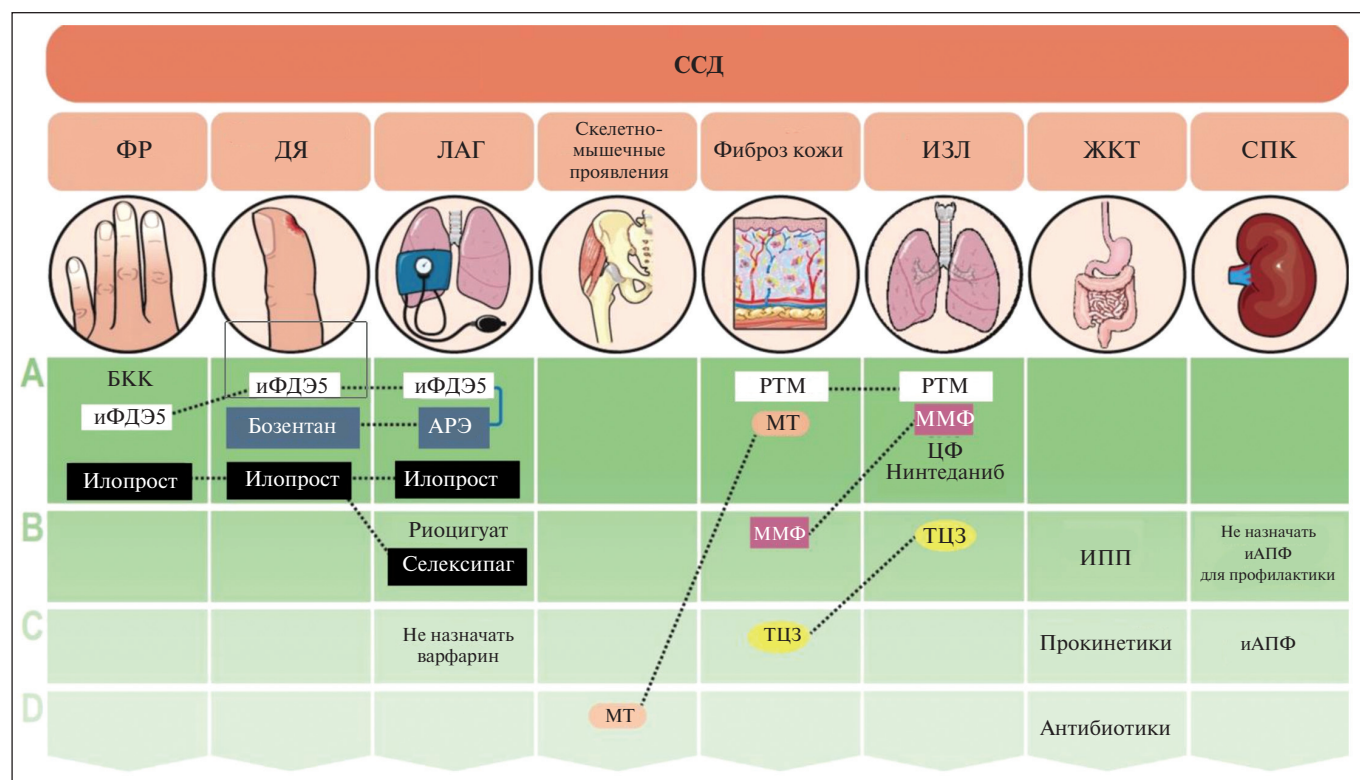


Рис. 1. Клинические домены и рекомендации по терапии ССД. БКК – блокаторы кальциевых каналов; иФДЭ5 – ингибиторы фосфодиэстеразы 5; АРЭ – антагонисты рецепторов эндотелина; МТ – метотрексат; РТМ – ритуксимаб; ММФ – микофенолата мофетил; ТЦЗ – тоцилизумаб; ЦФ – циклофосфамид; ИПП – ингибиторы протонной помпы; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Fig. 1. Clinical domains and treatment recommendations for SSc. CCBs – calcium channel blockers; PDE5i – phosphodiesterase type 5 inhibitors; ERAs – endothelin receptor antagonists; MTX – methotrexate; RTM – rituximab; MMF – mycophenolate mofetil; TCZ – tocilizumab; CYC – cyclophosphamide; PPIs – proton pump inhibitors; ACEi – angiotensin-converting enzyme inhibitors

Research Group – Европейская исследовательская группа по изучению системной склеродермии) разработали научно обоснованные рекомендации по фармакологическому лечению ССД. В 2017 г. выпущен обновленный вариант этого документа, включающий новые классификационные критерии, критерии оценки исходов и методы лечения. [4]. Учитывая значительный объем данных, накопленных за последние 10 лет, было подготовлено обновление этих рекомендаций [5].

В состав рабочей группы вошло 22 эксперта по ССД, 1 медицинский работник, 2 пациента, 1 библиотекарь и 1 методист. От Российской Федерации в разработке рекомендаций участвовала д.м.н. Л.П. Ананьева, сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

Экспертами сформулировано 22 рекомендации (в 2017 г. их было 16), обозначены 8 клинических доменов ССД, включающих феномен Рейно (ФР), дигитальные язвы (ДЯ), легочную артериальную гипертензию (ЛАГ), склеродермический почечный криз (СПК), фиброз кожи, интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и скелетно-мышечные проявления (рис. 1).

Рекомендации с уровнем доказательности и уровнем согласия представлены в таблице.

Целевая группа EULAR отметила, что данные об использовании иммуносупрессивных или специфических таргетных препаратов при наличии ФР, ДЯ и ЛАГ отсутствуют,

изучение такой терапии следует считать приоритетным направлением будущих исследований (приложение 1).

Приложение 1. Приоритетные направления исследований ССД

- Эффективность иммуносупрессивных и таргетных синтетических препаратов при сосудистых и желудочно-кишечных проявлениях ССД.
- Эффективность нефармакологических вмешательств для лечения ДЯ.
- Эффективность генно-инженерных биологических препаратов при сердечно-сосудистых проявлениях ССД.
- Эффективность фармакологических и нефармакологических вмешательств при кальцинозе у пациентов с ССД.

Рекомендации EULAR по лечению ССД

I. Феномен Рейно

1. Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда следует рассматривать в качестве терапии первой линии лечения ФР при ССД.

До настоящего времени не обнаружено новых данных об использовании БКК для лечения ФР. Целевая группа единогласно сохранила предыдущую рекомендацию с той же формулировкой и силой.

2. ИФДЭ5 также следует рассматривать для лечения ФР при ССД.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ / CLINICAL GUIDELINE

Обновленные рекомендации EULAR по лечению ССД
Updated EULAR recommendations for the treatment of SSc

Поражение органов	Рекомендация	УД	СР	УС (SD)	УС >8, %
ФР	Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда следует использовать в качестве терапии первой линии ФР при ССД	1a	A	8,6 (2,4)	88
	ИФДЭ5 также следует рассматривать для лечения ФР при ССД	1a	A	8,6 (2,4)	88
	В/в введение илопроста следует применять при тяжелом течении ФР после неэффективности пероральной терапии	1a	A	9,0 (1,4)	80
ДЯ	ИФДЭ5 и/или в/в введение илопроста следует рассматривать для лечения ДЯ у пациентов с ССД	1a	A	8,8 (1,9)	92
	Бозентан следует применять для уменьшения количества новых язв при ССД	1a	A	8,0 (2,5)	84
ЛАГ	Комбинацию иФДЭ5 и АРЭ следует рассматривать в качестве терапии первой линии ЛАГ при ССД	1a	A	8,1 (2,9)	80
	В/в введение эпипростенола следует использовать у больных ССД с прогрессирующей ЛАГ (ФК III и IV)	1a	A	7,7 (3,1)	76
	Для лечения ЛАГ при ССД следует рассмотреть другие аналоги или АП	1b	B	7,7 (3,1)	76
	Риоцигуат можно назначать для лечения ЛАГ при ССД	1b	B	8,0 (2,4)	76
	Применение антикоагулянтов (варфарин) не рекомендуется для лечения ЛАГ у пациентов с ССД*	2a	C	8,2 (2,1)	68
СПК	ИАПФ следует применять немедленно при выявлении СПК	4	C	8,4 (2,6)	84
	Пациенты с ССД, получающие ГК, должны регулярно контролировать АД для выявления СПК	3	C	7,9 (3,1)	84
Поражение ЖКТ	ИППП следует рассматривать для лечения ГЭРБ, профилактики язв и стриктур пищевода у пациентов с ССД	3	B	8,3 (2,5)	84
	Прокинетические препараты следует использовать при симптоматических нарушениях моторики, связанных с ССД	1b	C	8,0 (2,3)	72
	Чередование антибактериальных препаратов следует применять при избыточном бактериальном росте в тонком кишечнике	2b	D	7,3 (2,7)	60
Кожа	МТ (1B), ММФ (1B) и/или РТМ (1A) следует рассматривать для лечения фиброза кожи при ССД*	1a-b	A/B	7,6 (3,2)	72
	ТЦЗ может назначаться пациентам с фиброзом кожи при ранней активной диффузной ССД*	1b	C	7,2 (2,1)	60
ИЗЛ	ММФ (1A), ЦФ (1A) или РТМ (1A) следует рассматривать для лечения ИЗЛ у пациентов с ССД*	1a	A	8,1 (2,8)	88
	Нинтеданиб можно использовать в качестве монотерапии или в комбинации с ММФ для лечения ИЗЛ у пациентов с ССД*	1a	A	8,5 (2,5)	84
	ТЦЗ следует применять для лечения ИЗЛ у пациентов с ССД*	1b	B	7,8 (2,8)	76
Плохой прогноз	Высокоинтенсивная иммуносупрессия (обычно включающая ЦФ) с последующей аутологичной ТГСК может быть рассмотрена на ранней стадии болезни для лечения отдельных пациентов с диффузной формой ССД и плохим прогнозом при отсутствии прогрессирующего кардиореспираторного поражения	1a	A	7,8 (2,5)	68
Поражение опорно-двигательного аппарата	МТ следует применять при поражении опорно-двигательного аппарата при ССД	2b	D	7,8 (2,7)	80

Примечание. * – существенно новые рекомендации по сравнению с 2017 г.; УД – уровень доказательности; СР – сила рекомендаций; УС – уровень согласия. В/в – внутривенно; ФК – функциональный класс; АП – агонисты простаглицлина; ГК – глюкокортикоиды; АД – артериальное давление; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

С момента принятия последних рекомендаций 2017 г. не появилось новых данных, сохраняется актуальность метаанализа М. Roustit и соавт. [6], включавшего шесть рандомизированных клинических исследований (РКИ), опубликованных с 2005 по 2012 г., в которых 224 пациента получали иФДЭ5. В группе иФДЭ5 наблюдалось общее улучшение оценки состояния у пациентов с ФР, уменьшение суточной частоты и продолжительности атак по сравнению с плацебо.

Высокий уровень результатов позволил сохранить рекомендацию по использованию иФДЭ5 при ФР.

3. В/в введение илопроста следует рассматривать при тяжелом течении ФР после неэффективности пероральной терапии.

С момента последнего обновления не было новых публикаций с более высоким уровнем доказательности о при-

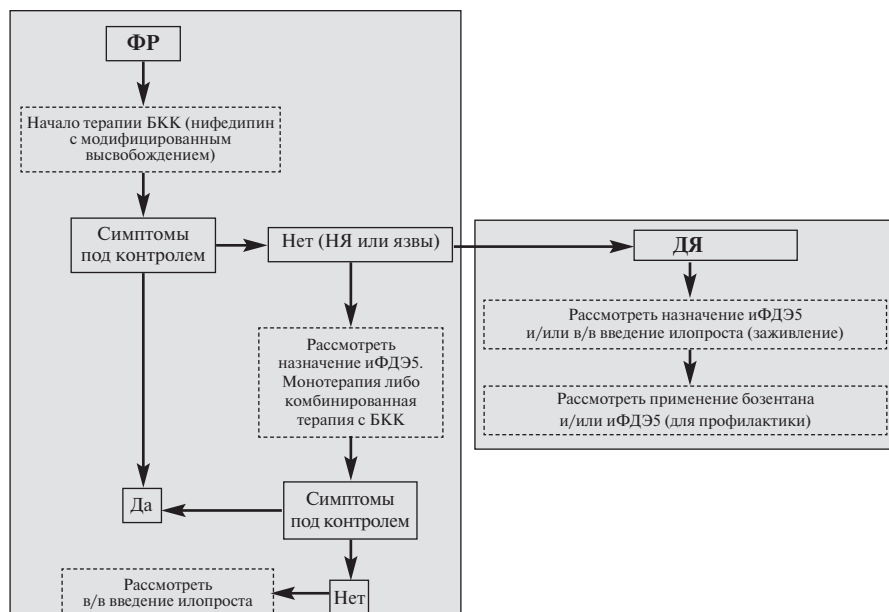


Рис. 2. Схема лечения ФР и ДЯ у пациентов с ССД. НЯ — нежелательные явления
Fig. 2. Treatment algorithm for Raynaud's phenomenon and digital ulcers in patients with SSc. AEs — adverse events

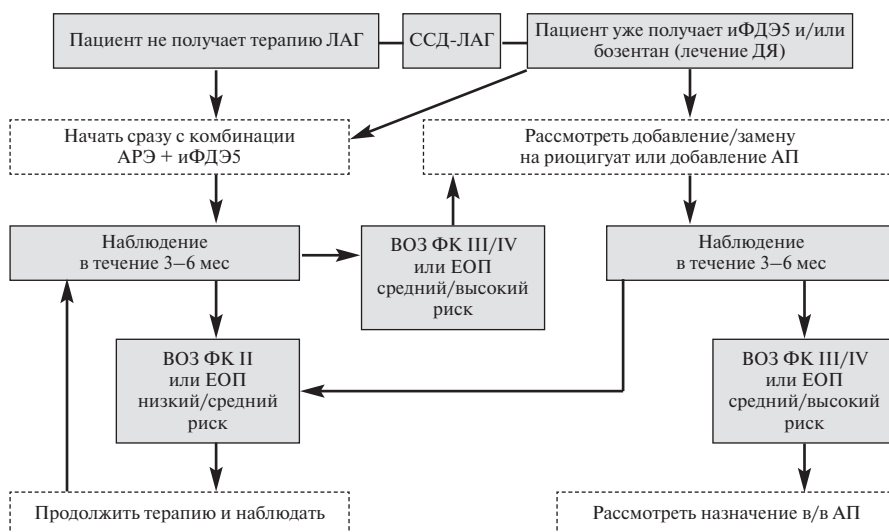


Рис. 3. Схема лечения прогрессирующей/тяжелой ЛАГ. ЕОП — Европейское общество пульмонологов
Fig. 3. Treatment algorithm for progressive/severe pulmonary arterial hypertension. ERS — European Respiratory Society

менении илопроста. Целевая группа сохранила предыдущие рекомендации по применению в/в введения в качестве второй линии после неудачи пероральной терапии.

Алгоритм лечения ФР и ДЯ представлен на рис. 2.

В рекомендации 2017 г. был включен флуоксетин (СР — С, относительно низкий УС). В процессе обсуждения значение этого препарата было снижено, поэтому рекомендаций в пользу или против его использования не дано.

Противоречивые данные об эффективности АРЭ в лечении ФР привели к решению не формулировать какую-либо рекомендацию.

II. Дигитальные язвы

4. ИФДЭ5 и/или в/в введение илопроста следует рассматривать для лечения ДЯ у пациентов с ССД.

Систематический обзор литературы не выявил ни одного нового РКИ, посвященного влиянию иФДЭ5 и/или в/в введения илопроста на заживление ДЯ, с более высоким уровнем доказательности по сравнению с 2017 г., поэтому EULAR сохранила предыдущую рекомендацию.

5. Бозентан следует применять для уменьшения числа новых язв при ССД.

Поскольку не получено доказательств более высокого уровня, эта рекомендация не изменилась с 2017 г. и сохраняется только для бозентана, не распространяясь на весь класс АРЭ.

III. Легочная артериальная гипертензия

6. Комбинацию иФДЭ5 и АРЭ следует рассматривать в качестве терапии первой линии ЛАГ при ССД.

Эта новая рекомендация подкреплена двумя независимыми post hoc анализами одного и того же РКИ AMBITION [7], в котором 500 участников с ЛАГ были рандомизированы в три группы: 1-я — комбинация перорального амбризентана и тадалафила, 2-я и 3-я — один из этих двух препаратов в комбинации с плацебо. Первичной конечной точкой было время до первого события клинической неудачи (смерть от любой причины, госпитализация с ухудшением состояния при ЛАГ, прогрессирование болезни, неудовлетворительный долгосрочный клинический ответ, ухудшение результата 6-минутной ходьбы >15% по сравнению с исходным, устойчивые симптомы III или IV ФК по классификации ВОЗ в течение ≥6 мес). Комбинированная терапия оказалась значительно эффективнее монотерапии.

Рабочая группа единогласно рекомендовала комбинированную терапию в качестве первой линии при выявлении ЛАГ.

7. В/в введение эпипростенола следует рассматривать у больных ССД с прогрессирующей ЛАГ (ФК III и IV).

Учитывая отсутствие новых исследований с более высоким уровнем доказательности, EULAR сохранила эту рекомендацию без изменений

Схема лечения прогрессирующей/тяжелой ЛАГ представлена на рис. 3.

8. Для лечения ЛАГ при ССД следует рассмотреть другие аналоги или АП.

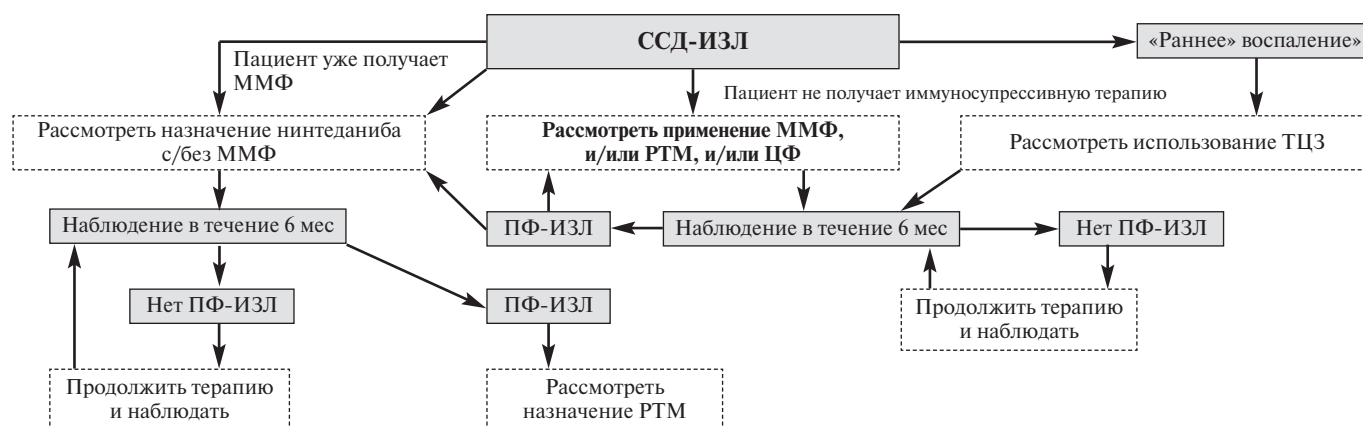


Рис. 4. Схема лечения ИЗЛ при ССД
Fig. 4. Treatment algorithm for SSc-ILD

После появления рекомендаций EULAR в 2017 г. S. Gaine и соавт. [8] опубликовали результаты фазы III двойного слепого РКИ селексиага в максимально переносимой дозе по сравнению с плацебо у 1156 пациентов с ЛАГ, не получавших лечения или получавших стабильные дозы ИФДЭ5, АРЭ или их комбинацию. В этой группе было 170 больных ССД с ЛАГ (77 была назначена активная терапия, 93 – плацебо), использовалась аналогичная максимальная переносимая доза, показано общее снижение риска смертности на 44%.

Рабочая группа приняла решение рекомендовать использование селексиага.

9. Риоцигуат можно рассматривать для лечения ЛАГ при ССД.

M. Humbert и соавт. [9] опубликовали результаты РКИ PATENT-1 и его долгосрочного продолжения PATENT-2, в которых у пациентов с ССД проводилось лечение ЛАГ риоцигуатом по сравнению с плацебо и оценивалась его эффективность. Учитывались результаты теста 6-минутной ходьбы, гемодинамика и ФК ЛАГ по классификации ВОЗ. Пациенты, получавшие риоцигуат, сообщили об улучшении результата теста 6-минутной ходьбы до 4 мин на 12-й неделе по сравнению с 37 мин в группе плацебо. Результаты PATENT-1 и PATENT-2 оказались сопоставимы с данными, проанализированными экспертами в 2017 г. и **рекомендация была оставлена без изменений.**

10. Применение антикоагулянтов (варфарин) для лечения ЛАГ у пациентов с ССД не рекомендуется.

Антикоагулянты широко используются для лечения идиопатической ЛАГ. Тем не менее метаанализ четырех исследований, включавших 392 пациента с ССД, показал, что у пациентов с ЛАГ наблюдалось значительное увеличение смертности, связанной с применением антикоагулянтов [10].

EULAR отклонила рекомендацию по использованию антикоагулянтов (в основном варфарина).

IV. Склеродермический почечный криз («склеродермическая почка»)

11. ИАПФ следует применять немедленно при выявлении СПК.

Несмотря на отсутствие РКИ, специально посвященных оценке влияния ИАПФ на СПК, рабочая группа EULAR от-

метила значительное снижение уровня смертности, после того как ИАПФ был включен в терапию, поэтому **рекомендация оставлена без изменений.**

12. Пациенты с ССД, получающие ГК, должны регулярно контролировать АД для выявления СПК.

Эта рекомендация сохранена в прежнем виде в связи с разнородностью данных литературы по этой теме, отсутствием более высокого уровня доказательности по сравнению с 2017 г.

V. Поражение желудочно-кишечного тракта

13. ИПП следует рассматривать для лечения ГЭРБ, профилактики язв и стриктур пищевода у пациентов с ССД.

Независимые когортные исследования показали, что ИПП могут быть эффективны для контроля эзофагита/гастрита [11, 12]. EULAR признала необходимость назначения ИПП для лечения ГЭРБ на начальном этапе и **рекомендовала их использование для контроля симптомов и профилактики осложнений со стороны пищевода.**

14. Применение прокинетиических препаратов следует рассматривать для лечения симптоматических нарушений моторики, связанных с ССД.

В 2017 г. С. Foocharoen и соавт. [13] сообщили о результатах 4-недельного РКИ с участием 148 пациентов с ССД, которые принимали ИПП и были рандомизированы в группу домперидона либо альгиновой кислоты (или плацебо). В обеих группах отмечено схожее уменьшение тяжести симптомов ГЭРБ, при этом 5 (13,2%) пациентов в группе домперидона и 8 (21,6%) в группе альгиновой кислоты не ответили на терапию.

Целевая группа признала необходимость лучшего контроля поражения ЖКТ – рекомендация сохранена.

15. Чередование антибактериальных препаратов следует рассматривать для подавления избыточного бактериального роста в тонком кишечнике.

Хотя эксперты признали необходимость дальнейших исследований, особенно изучения специфических эффектов пробиотиков, **рекомендация использования чередующихся схем антибиотиков для лечения синдрома избыточного бактериального роста в тонком кишечнике сохранена.**

VI. Кожа

16. МТ, ММФ и/или РТМ следует рассматривать для лечения фиброза кожи при ССД.

С 2017 г. для МТ не получено данных с более высоким уровнем доказательности. Эта рекомендация основана главным образом на результатах РКИ с участием 142 пациентов с ИЗЛ, связанным с ССД, получавших ММФ или пероральный ЦФ (Scleroderma Lung Study, SLS II) [14]. Анализ выявил улучшение кожного счета по Роднану в течение 24 мес по сравнению с исходным уровнем как для ММФ, так и для ЦФ.

Наиболее сильные доказательства в пользу применения РТМ получены в Японии в РКИ, включавшем 56 пациентов с ССД и кожным счетом ≥ 10 баллов [15]. Абсолютное улучшение через 24 нед в группе РТМ было статистически значимо более выраженным, чем в группе плацебо. Различий в НЯ не наблюдалось.

Эксперты рекомендовали РТМ для лечения фиброза кожи при ССД.

17. ТЦЗ может быть рассмотрен для лечения фиброза кожи у пациентов с ранней, активной диффузной ССД.

ТЦЗ применялся в РКИ фазы II, в котором динамика поражения кожи была основным критерием достижения результата у пациентов с ранними активными формами диффузной ССД и кожным счетом >15 [16]. В исследование было включено 87 пациентов, уменьшение кожного счета через 48 нед составило в среднем 6,33 в группе ТЦЗ и 2,77 в группе плацебо. В исследовании фазы III с участием 210 пациентов с кожным счетом по Роднану >10 наблюдалось снижение этого показателя за 48 нед в среднем на 6,14 для ТЦЗ и на 4,41 для плацебо [17]. Хотя эти данные не подтверждают целесообразности использования ТЦЗ в качестве терапии первой линии для лечения поражения кожи на ранних стадиях диффузной ССД, имеется тенденция к улучшению наряду с удовлетворительным профилем безопасности. **Поэтому предложено рассмотреть ТЦЗ для лечения фиброза кожи у пациентов с ранней стадией диффузной ССД.**

VII. Интерстициальное заболевание легких

18. ММФ (1А), ЦФ (1А) или РТМ (1А) следует рассматривать для лечения ИЗЛ у пациентов с ССД.

В исследовании SLS II сравнивался непрерывный 24-месячный курс ММФ с 12-месячным курсом перорального ЦФ (с последующим 12-месячным приемом плацебо) у пациентов с ЛАГ и ССД [14]. В обеих группах лечения наблюдалось значительное улучшение прогнозируемого объема форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) через 24 мес (в среднем на 2,19% в группе ММФ и на 2,88% в группе ЦФ).

Основываясь на этих и других данных, EULAR рекомендовала как ММФ, так и ЦФ для лечения ИЗЛ при ССД.

В исследовании RESCITAL сравнивался РТМ с в/в введением ЦФ у пациентов с ИЗЛ ($n=97$, в том числе 37 с ССД) [18]. На 24-й неделе в обеих группах наблюдалось улучшение ФЖЕЛ по сравнению с исходным уровнем: в среднем на 99 мл в группе ЦФ и на 97 мл в группе РТМ. В группе ЦФ было зарегистрировано больше НЯ, чем в группе РТМ.

Открытые исследования и метаанализ 20 других РКИ также подтвердили положительное влияние РТМ на ФЖЕЛ при ССД с ИЗЛ, поэтому **рабочая группа утвердила его для лечения ИЗЛ у пациентов с ССД.**

19. Нинтеданиб следует рассматривать в качестве монотерапии или в комбинации с ММФ для лечения ИЗЛ у пациентов с ССД.

С момента последнего обновления рекомендаций проведено крупнейшее клиническое исследование в истории ССД, в котором изучалась эффективность нинтеданиба при ИЗЛ (SENSCIS) [19]. Включено 576 больных ССД с ИЗЛ, получавших нинтеданиб или плацебо. При анализе первичной конечной точки темп изменения ФЖЕЛ составил -52,4 мл/год в группе нинтеданиба и -93,3 мл/год в группе плацебо ($p=0,04$).

В исследовании INBUILD дополнительно оценивали нинтеданиб у пациентов с прогрессирующим фиброзирующим ИЗЛ (ПФ-ИЗЛ) [20]. Среди 170 пациентов с ИЗЛ (в том числе 39 с ССД) скорость снижения ФЖЕЛ за 52 нед составила -75,9 мл/год в группе нинтеданиба против -178,6 мл/год в группе плацебо.

Учитывая данные исследований SENSCIS и INBUILD, а также результаты, полученные у пациентов, одновременно применявших ММФ, эксперты EULAR рекомендовали применение нинтеданиба отдельно или в комбинации с ММФ для лечения ИЗЛ при ССД.

20. ТЦЗ следует рассматривать для лечения ИЗЛ у пациентов с ССД.

В исследованиях ТЦЗ для лечения кожного фиброза изменения ФЖЕЛ оценивались как вторичная конечная точка. На фоне терапии ТЦЗ отмечалось значительно меньшее снижение ФЖЕЛ, чем при использовании плацебо. В результате обсуждения принято решение рекомендовать ТЦЗ для лечения ИЗЛ при ССД.

Схема, обобщающая различные варианты лечения ИЗЛ, представлена на рис. 4.

VIII. Плохой прогноз

21. Высокоинтенсивная иммуносупрессия (обычно включающая ЦФ) с последующей аутологичной ТГСК может быть рассмотрена для лечения отдельных пациентов с ранней стадией диффузной ССД и плохим прогнозом при отсутствии прогрессирующего кардиореспираторного поражения.

Эта рекомендация не изменилась с 2017 г. С момента предыдущего обзора литературы в исследовании SCOT сообщалось о положительном влиянии аутологичной ТГСК в течение 54 мес на комбинированный исход заболеваемости/смертности [21]. Анализ выживаемости показал, что 74% пациентов в группе трансплантации оставались без событий на 72-м месяце по сравнению с 47% пациентов в группе монотерапии ЦФ. EULAR признала, что ТГСК никогда не сравнивали с другими средствами иммуносупрессии или таргетной терапией и что смертность, связанная с лечением, должна быть тщательно проанализирована, особенно у пациентов с сердечной патологией, но **однозначная эффективность вмешательства легла в основу этой рекомендации.**

IX. Поражение опорно-двигательного аппарата

22. МТ следует рассматривать для лечения поражения опорно-двигательного аппарата при ССД.

Данная рекомендация сохраняется с 2017 г. Хотя поражение опорно-двигательного аппарата является достаточно распространенным и значимым при ССД, данные систематического обзора литературы не выявили достоверного поло-

жительного влияния ГК, ТЦЗ, РТМ, а также абатацепта на поражение суставов.

Обсуждение и заключение

Увеличение числа действующих рекомендаций отражает возрастание объема знаний и новых доступных методик лечения. Универсальная стратегия лечения пациентов с ССД не может использоваться в реальной практике, поскольку следует учитывать длительность заболевания, коморбидный фон, мнение пациента, а также доступность лекарственной терапии.

Большие успехи в лечении сосудистых нарушений (от ФР до ДЯ и ЛАГ) указывают на необходимость непрерывного

применения вазодилататоров и антиремоделирующих препаратов. Аналогичным образом очевидна целесообразность непрерывного лечения кожного и легочного фиброза, в связи с чем разработаны рекомендации по назначению ММФ и/или РТМ, а также ТЦЗ как при кожной, так и при легочной патологии, нинтеданиба отдельно или в комбинации с ММФ для лечения ИЗЛ при ССД.

При ССД иммуносупрессия с последующей ТГСК может быть рассмотрена для лечения пациентов с ранней диффузной ССД и плохим прогнозом. Более того, появление CAR-T-терапии и первый опыт применения CD19 CAR-T-клеток при аутоиммунных заболеваниях могут значительно изменить ситуацию в данной области.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гусева НГ. Системная склеродермия: ранняя диагностика и прогноз. Научно-практическая ревматология. 2007; 45(1):39-45.
2. Guseva NG. Systemic sclerosis: early diagnosis and prognosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2007;45(1):39-45. (In Russ.).
3. Lescoat A, Huang S, Carreira PE, et al. Cutaneous manifestations, clinical characteristics, and prognosis of patients with systemic sclerosis sine scleroderma: data from the international EUSTAR database. *JAMA Dermatol*. 2023 Aug;159(8):837-47. doi: 10.1001/jamadermatol. 2023.1729.
4. Трофимова АС, Шохин АА, Трофимов ЕА, Шостак МС. Клинический случай системной склеродермии у мужчины: гендерные различия и возможности капилляроскопии. Современная ревматология. 2024; 18(1):84-9.
5. Trofimova AS, Shokhin AA, Trofimov EA, Shostak MS. Clinical case of systemic sclerosis in a male patient: gender differences and possibilities of capillaroscopy. *Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(1):84-9. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2024-1-84-89.
6. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Aug;76(8):1327-39. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909.
7. Del Galdo F, Lescoat A, Conaghan PG, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2025 Jan;84(1):29-40. doi: 10.1136/ard-2024-226430.
8. Roustit M, Blaise S, Allanore Y, et al. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct; 72(10):1696-9. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202836.
9. Kuwana M, Blair C, Takahashi T, et al. Initial combination therapy of ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH) in the modified intention-to-treat population of the AMBITION study: post hoc analysis. *Ann Rheum Dis*. 2020 May; 79(5):626-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216274.
10. Gaine S, Chin K, Coghlan G, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017 Aug;50(2): 1602493. doi: 10.1183/13993003.02493-2016.
11. Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Ann Rheum Dis*. 2017 Feb;76(2):422-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209087.
12. Khan MS, Usman MS, Siddiqi TJ, et al. Is anticoagulation beneficial in pulmonary arterial hypertension? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018 Sep;11(9):e004757. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.004757.
13. Petcu A, Ghib LJ, Grad SM, et al. Upper gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: Findings in a real-life setting. *Exp Ther Med*. 2019 Dec;18(6):5095-5100. doi: 10.3892/etm.2019.8125.
14. Stern EK, Carlson DA, Falmagne S, et al. Abnormal esophageal acid exposure on high-dose proton pump inhibitor therapy is common in systemic sclerosis patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2018 Feb;30(2): 10.1111/nmo.13247. doi:10.1111/nmo.13247.
15. Foocharoen C, Chunlertrith K, Mairiang P, et al. Effectiveness of add-on therapy with domperidone vs alginic acid in proton pump inhibitor partial response gastro-oesophageal reflux disease in systemic sclerosis: randomized placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Feb;56(2):214-22. doi: 10.1093/rheumatology/kew216.
16. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016 Sep;4(9):708-19. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30152-7.
17. Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): a double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2021 Jul;3(7):e489-e497. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00107-7.
18. Khanna D, Denton CP, Jhreis A, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2016 Jun;387(10038): 2630-40. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00232-4.
19. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2020 Oct; 8(10):963-74. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30318-0.
20. Maher TM, Tudor VA, Saunders P, et al. Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): a double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2023 Jan;11(1):45-54. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00359-9.
21. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2019 Jun;380(26):2518-28. doi: 10.1056/NEJMoa1903076.
22. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med*. 2019 Oct; 381(18):1718-27. doi: 10.1056/NEJMoa1908681.
23. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al. Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma. *N Engl J Med*. 2018 Jan ;378(1):35-47. doi: 10.1056/nejmoa1703327.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.11.2025/15.01.2026/23.01.2026

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Трофимова А.С. <https://orcid.org/0000-0001-5926-7912>

Мазуров В.И. <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>

Мячикова В.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7590-742X>

Кувардин Е.С. <https://orcid.org/0000-0001-8598-0391>

Маслянский А.Л. <https://orcid.org/0000-0003-2427-4148>

Трофимов Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-3236-4485>