



**МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ: НАРУШЕНИЙ  
ОБМЕНА ЛИПОПРОТЕИДОВ И ОЧАГОВОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ**  
(инструкция по применению)

**УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:** учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»

**АВТОРЫ:** Порошина Л. А., д.м.н., доцент Юрковский А.М., к.м.н.,  
доцент Бакалец Н.Ф.

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкция) изложен метод комплексного лечения сочетанной патологии (нарушений обмена липопротеидов и других липидемий, очаговой склеродермии) посредством применения лекарственного средства, ингибирующего 3-гидрокси 3-метилглутарил коэнзим А редуктазу, аторвастатина.

Метод, изложенный в настоящей инструкции, предназначен для врачей-дерматовенерологов, врачей-терапевтов, врачей общей практики, иных врачей-специалистов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам с сочетанной патологией (нарушения обмена липопротеидов и другие липидемии, очаговая склеродермия) в амбулаторных и/или условиях стационара, и/или в отделениях дневного пребывания учреждений здравоохранения Республики Беларусь.

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Сочетанная патология: нарушение обмена липопротеидов и другие липидемии (МКБ-10 – E78), очаговая склеродермия. (МКБ-10 – L94.0).

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ**

Противопоказания для применения соответствуют таковым для указанного лекарственного средства.

### **ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМЫХ ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

1. Оборудование, расходные материалы, реактивы и др., используемые для взятия венозной и капиллярной крови и проведения биохимического анализа крови.
2. Ультразвуковой аппарат (датчики с рабочими частотами от 10

до 20 МГц).

3. Лекарственное средство, содержащее аторвастатин 20 мг.

## **ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА С УКАЗАНИЕМ ЭТАПОВ**

Метод, изложенный в данной инструкции реализуется поэтапно.

**Этап 1.** Пациентам с сочетанной патологией (нарушения обмена липопротеидов и другие липидемии (МКБ-10 – E78), очаговая склеродермия (МКБ-10 – L94.0), назначается аторвастатин 20 мг в сутки ежедневно на протяжении не менее 1 года.

В процессе лечения проводится оценка липидного спектра крови (общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности (далее – ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (далее – ЛПНП), холестерин липопротеидов очень низкой плотности (далее – ЛПОНП), триглицериды) через месяц после начала лечения, а затем 1 раз в год. Контроль аланинаминотрансферазы (АлАт), креатинфосфокиназы (КФК) проводится через 1, 3 месяца с начала лечения, затем 1 раз в 6 месяцев.

### **Этап 2.**

**2.1.** Критерий нарушения обмена липопротеидов оценивается по балльной шкале:

а) уровень ЛПВП более 1,3 ммоль/л у женщин и более 1,0 ммоль/л у мужчин – 0 баллов, уровень ЛПВП менее 1,3 ммоль/л у женщин и менее 1,0 ммоль/л у мужчин – 1 балл.

б) уровень ЛПНП менее 1,4 ммоль/л – 0 баллов, 1,4-1,79 ммоль/л – 1 балл, 1,8-2,59 ммоль/л – 2 балла, 2,6-3,0 ммоль/л – 3 балла, более 3,0 ммоль/л – 4 балла;

в) уровень триглицеридов – менее 1,7 ммоль/л – 0 баллов, более 1,7

ммоль/л – 1 балл;

г) уровень ЛПОНП менее 0,7 ммоль/л – 0 баллов, более 0,7 ммоль/л – 1 балл;

д) уровень холестерина менее 5,0 ммоль/л – 0 баллов, более 5,0 ммоль/л – 1 балл.

е) индекс атерогенности менее 3,0 – 0 баллов, 3,1 и более 1 балл

Нарушения обмена липопротеидов оценивается по сумме баллов (а+б+в+г+д+е).

**2.2.** Критерий – проявления очаговой склеродермии оценивается посредством подсчета модифицированного индекса тяжести очаговой склеродермии mLoSSI через 3, 6, 12 месяцев. Для подсчета индекса mLoSSI производится оценка параметров (развитие новых или увеличение старых очагов, эритема, толщина кожи) по степени их выраженности от 0 до 3 баллов в 18 анатомических областях. Баллы суммируются.

Критерии оценки индекса mLoSSI:

развитие новых или увеличение старых очагов (0 – не определяется развитие новых или увеличение старых очагов, 3 – развились новые или увеличились старые очаги);

эритема (1 – розовая, 2 – красная, 3 – темно-красная/фиолетовая);

толщина кожи (1 – незначительное увеличение толщины, мобильность не нарушена, 2 – умеренное, мобильность нарушена, 3 – увеличение толщины, отсутствие подвижности).

**2.3.** Критерий активности очаговой склеродермии. Для объективизации оценки выраженности воспаления и динамики изменений в очагах в процессе лечения применяется ультразвуковое исследование кожи с использованием датчика с рабочими частотами от 10 до 20 МГц в соответствии с инструкцией по применению «Метод ультразвукового определения стадии заболевания при очаговой склеродермии»,

утвержденной Минздравом от 24.11.2022 №091-0722 (в частности, определение выраженности активности в стадии эритемы/отека). Производится подсчет суммы баллов по следующим критериям:

- утолщение комплекса «дерма/гиподерма» на сопоставимых участках пораженной и интактной кожи: отсутствие разницы – 0 баллов, утолщение на 20% – 30% – 1 балл, утолщение > 30% – 1,5 баллов;

- четкость границы комплекса «дерма/гиподерма»: четкая граница – 0 баллов, исчезновение четкости границы – 1 балл; диффузное исчезновение четкости границы в сочетании с гипохрогенными участками (в дерме и на границе с гиподермой) – 1,5 балла.

**Этап 3.** Проводится подсчет суммы баллов по критериям 2.1; 2.2 и 2.3.

Лечение считать успешно завершенным при достижении суммы баллов – 0-3.

При достижении суммы баллов 4-10 результаты лечения считать удовлетворительными, лечение продолжить.

При сумме баллов 11 и более следует увеличить дозу аторвастатина до 40 мг в сутки с проведением контроля через 3 месяца. В случае отсутствия достижения суммы баллов 10 и менее, решать вопрос об изменении схемы лечения.

## **ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ**

Осложнений при применении данного метода не ожидается.

## **Обоснование целесообразности практического использования метода лечения сочетанной патологии: нарушений обмена липопротеидов и очаговой склеродермии**

Лечение каждому пациенту необходимо подбирать индивидуально с учетом коморбидной патологии, активности основного и сопутствующих заболеваний.

Лечение очаговой склеродермии (ОС) является многокурсовым и многокомпонентным [1-3]. Большинство пациентов могут получить хороший эффект при применении только местных терапевтических средств и фототерапии, но при прогрессировании заболевания, глубоких поражениях с выраженными склеротическими изменениями, диссеминированных формах заболевания необходимо проведение системной терапии. Современные принципы терапии ОС предполагают применение различных групп препаратов, в том числе антибиотиков, метотрексата, глюкокортикостероидов, D-пенициламина, противомаларийных средств, аналогов витамина D, циклоспорина, иматиниба, микофенолата мофетила, ретиноидов, использование антагонистов медленных кальциевых каналов, витаминов, проведение фототерапии, фотохимиотерапии, лазерной терапии, местного лечения и внутриочагового введения лекарственных препаратов [1–13]. При этом, до настоящего времени, не существует высокоэффективных препаратов с высоким уровнем доказательности для лечения ОС. Данные об эффективности многих препаратов, применяемых для лечения ОС, основаны на результатах исследований с небольшой выборкой и/или на клинических испытаниях без проведения контроля. Ни один из препаратов, рекомендуемых для лечения ОС, согласно протоколам диагностики и лечения болезней кожи и подкожно-жировой клетчатки, не относится к высоко эффективным с высокой доказательной базой. Кроме всего прочего,

современные программы лечения ОС не учитывают наличие сопутствующей патологии у пациентов, в том числе липидного обмена.

В Республике Беларусь у пациентов с ОС дислипидемии являются наиболее частым коморбидным фоновым состоянием. Снижение уровня ЛПВП в нашем исследовании было выявлено у 48,2% пациентов с ОС, повышенный уровень ЛПНП определялся у 86,7% пациентов, уровень триглицеридов был повышен у 48,2% пациентов. У 92,5% пациентов с ограниченной склеродермией была диагностирована атерогенная дислипидемия, и у 68,6% – гиперхолестеринемия, что говорит о высоком риске развития атеросклероза у данной группы пациентов [14].

Учитывая тот факт, что в лечении пациентов с ОС такие рутинные противовоспалительные средства, как глюкокортикоиды, цитостатики не показали должного эффекта, назрела необходимость расширить терапевтический диапазон и использовать направления лечения, учитывая многофакторный анализ патогенеза ОС. Кроме всего прочего, болезнь модифицирующая терапия ОС должна воздействовать на воспалительные, сосудистые и фиброгенные механизмы патогенеза. В настоящее время перспективным направлением в лечении аутоиммунных болезней, в том числе коллагенозов, осложненных коморбидной патологией, является использование препаратов с многоцелевым действием. К числу таких препаратов относятся статины, ингибирующие 3-гидрокси 3-метилглутарил коэнзим А редуктазу, которые, кроме снижения в крови уровня общего холестерина, обладают иммуномодулирующим и противовоспалительным действием, способствуют улучшению микроциркуляции, влияют на функциональное состояние эндотелия, на активацию макрофагов, клеточную пролиферацию и апоптоз, оказывают влияние на фиброз, обладают антиишемическим и антиоксидантным действием, влияют на ангиогенез и гипертрофию миокарда [15–23]. В настоящее время

применение статинов в комплексном лечении показало высокую эффективность и безопасность при ревматоидном артрите [16; 24–27], псориазе [26–27], подагре [20], системной склеродермии [15–20; 28–29] красной волчанке [20; 27]. Длительное их применение при аутоиммунных заболеваниях приводило к снижению уровней СРБ, ФНО-альфа, интерлейкинов -6, -1, -8, антигена фактора фон Виллебранда, Е-селектина [15; 19; 28]. Статины способны воздействовать на многие функции иммунной системы: подавлять экспрессию МНС-II, ингибировать Th1-лимфоциты и их Th2-стимулирующий эффект, ингибировать синтез провоспалительных цитокинов и экспрессию молекул адгезии эндотелиальными клетками [15–16; 30]. Следовательно, плейотропные эффекты статинов направлены на большинство звеньев патогенеза ОС.

По нашим данным применение аторвастатина 20 мг в сутки в течение 1 года приводило к выраженному клиническому эффекту у пациентов с ОС, сочетанной с дислипидемией, что проявлялось не только снижением концентрации в крови общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, а также снижении индекса активности ОС mLoSSI, уменьшении количества рецидивов ОС. Противовоспалительное действие аторвастатина выражалось в статистически значимом снижении уровней маркеров воспаления: СРБ и ФНО-альфа [31].

#### Список литературы:

1. Гурский, Г. Э. Современные представления о склеродермии / Г. Э. Гурский, В. А. Гребенников, В. В. Хоронько // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – № 10 (2). – С. 4–9.
2. Клинические рекомендации [Электронный ресурс] // Локализованная склеродермия. – 2020. – Режим доступа: [https://www.cnikvi.ru/docs/clinic\\_recs/bolezni-kozhi-i-pridatkov-kozhi](https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/bolezni-kozhi-i-pridatkov-kozhi). – Дата доступа: 12.10.2023.



3. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология, 2015 // Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. – 5-е изд., перераб. и доп. – М. : Деловой экспресс, 2016. – 768 с.
4. Юсупова, Л. А. Локализованная склеродермия: диагностика, клиника, лечение / Л. А. Юсупова, М. А. Филатова // Лечащий врач. – 2014. – № 5. – С 51–55.
5. Muazzez, Ç. O. Morphea: Clinical Considerations and Management / Ç. O. Muazzez, A. Özge, E. Burhan // J. Turk Acad Dermatol. – 2020. – № 14 (1). – P. 1–5.
6. Лечение ограниченной склеродермии метотрексатом / З. А. Невозинская [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16. – № 9. – С. 12–16.
7. Evaluation of the efficacy and safety of topical imiquimod 5% for plaque-type Morphea: A multicenter, prospective, vehicle-controlled trial / M. J. Dytoc [et al.] // Cutan Med Surg. – 2015. – № 19. – P. 132–139.
8. Teske, N. M. Phototherapy for sclerosing skin conditions / N. M. Teske, H. T. Jacobe // Clin Dermatol – 2016. – № 34. – P. 614–622.
9. Д-Пеницилламин в лечении ограниченных ювенильной склеродермии / М. К. Осминина [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2008. – Т. 87. – №. 4. – С. 97–102.
10. Oba, M. Ç. Morphea: Clinical Considerations and Management / M. Ç. Oba, Ö. Aşkın, B. Engin. // J Turk Acad Dermatol. – 2020. – № 14 (1). – P. 1–5.
11. Relapse of severe forms of adult morphea after oral corticosteroid treatment / M. Amy de la Bretèque Rybojad [et al.] // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2013. – № 27 (9). – P. 1190–1191.
12. Upcoming treatments for morphea / D. Wenzel [et al.] // Immun Inflamm Dis. – 2021. – 9 (4). – P. 1101–1145.

13. Kurzinski, K. L. Prediction of disease relapse in a cohort of paediatric patients with localized scleroderma / K. L. Kurzinski, C. K. Zigler, K. S. Torok // *Br J Dermatol.* – 2019. – № 180. – P. 1183–1189.
14. Порошина, Л. А. Ограниченная склеродермия и метаболический синдром – частая сочетанная патология / Л. А. Порошина // *Медицинские новости.* – 2022. – № 3. – С. 55–61.
15. Плейотропные эффекты статинов при системной склеродермии / Р. Т. Алекперов [и др.] // *Научно-практическая ревматология.* – 2011. – Т. 83. – № 5. – С. 41–44.
16. Abou-Raya, A. Statins as immunomodulators in systemic sclerosis / A. Abou-Raya, S. Abou-Raya, M. Helmii // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 2007. – № 1110 (1). – P. 670–680.
17. Драпкина, О. М. Применение статинов в терапии системной склеродермии / О. М. Драпкина, М. В. Фадеева, Е. В. Зятенкова // *Атеросклероз и дислипидемии.* – 2016. – № 5. – С. 76–83.
18. Алекперов, Р. Т. Статины при системной склеродермии / Р. Т. Алекперов, Е. Г. Любимова // *Медицинский совет.* – 2008. – № 8. – С. 57–60.
19. Насонов, Е. Л. Перспективы применения статинов в ревматологии / Е. Л. Насонов // *Русский медицинский журнал.* – 2003. – № 23. – С. 1273.
20. Статины в ревматологии / Тутунов В. С [и др.] // *Атеросклероз и дислипидемии.* – 2011. – № 2. – С. 43–48.
21. Аронов, Д. М. Плейотропные эффекты статинов на современном этапе их изучения (фокус на аторвастатин). Часть II Некардиальные плейотропные эффекты статинов / Д. М. Аронов, М. Г. Бубнова // *Кардиосоматика.* – 2012. – № 3 (4). – С. 46–54.

22. Pleiotropic effects of statins: new therapeutic targets in drug design / O. Bedi [et al.] // Naunyn Schmiebebergs Arch Pharmacol. – 2016. – № 389. – P. 695–671.

23. Иммуотропные эффекты и предполагаемые механизмы действия ингибиторов 3-гидрокси-3метилглутарил-коэнзим А редуктазы (статинов) / Т. И. Арефьева [и др.] // Биохимия. – 2018. – № 8. – Т. 83. – С. 1111–1129.

24. Брынина, А. В. Роль триггерных факторов в патогенезе псориаза, ассоциированного с сердечно-сосудистой патологией / А. В. Брынина, Д. Ф. Хворик // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – № 4. – С. 10–14.

25. Донцова, Е. Сравнительная характеристика показателей оксидативного стресса у больных псориазом с различной степенью тяжести процесса и метаболическим синдромом / Е. Донцова, Л. А. Новикова // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2018. – № 1. – С. 45–48.

26. Шеной, Ч. Нарушение липидного обмена при дерматозах [Электронный ресурс] / Ч. Шеной, М. М. Шеной, Г. К. Рао // Дерматология. Национальный сервер дерматологии. – 2016. – Режим доступа: <http://www.dermatology.ru/translation/narushenie-lipidnogo-obmena-pri-dermatozakh>. – Дата доступа: 12.10.2019.

27. Горячкина, М. В. Современные представления о патогенезе, клинике и терапии акне у женщин / М. В. Горячкина, Т. А. Белоусова // РМЖ. – 2012. – № 22. – С. 1153–1158.

28. Влияние аторвастатина на динамику маркеров воспаления при системной склеродермии / Р. Т. Алекперов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 2. – С. 40–46.

29. Increase in circulating endothelial precursors by atorvastatin in patients with systemic sclerosis / M. Kuwana [et al.] // Arthr Rheum 2006. – № 54 (6). – P. 1946–1951.

30. Парахонский, А. П. Использование статинов при аутоиммунных заболеваниях / А. П. Парахонский // Современные наукоемкие технологии. – 2009. – № 8. – С. 113.

31. Порошина, Л. А. Оптимизация лечения очаговой склеродермии, ассоциированной с метаболическим синдромом / Л. А. Порошина // Проблемы здоровья и экологии. – 2023. – № 20 (2). – С. 59–64.